

Maggio 2014

2

FORUM CLINICO

La sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali
Quello che occorre sapere sui biosimilari
Quali prove sull'efficacia delle gliptine?
Nuovi trattamenti per la pediculosi

**NOVITÀ SULLE REAZIONI
AVVERSE**

**SINTESI NORMATIVA IN AMBITO
SANITARIO**

ATTUALITÀ IN TERAPIA

Lixisenatide

Linaclotide

Nuove Entità Terapeutiche gennaio-aprile
2014

MODIFICHE DEL PRONTUARIO

NOTIZIE IN BREVE

APPENDICE*

Efficacia dei DPP4 inibitori, nella
prevenzione di eventi cardiovascolari nei
pazienti con diabete di tipo 2

* (disponibile nel web)



InfoFarma

INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E
AGGIORNAMENTO SANITARIO



PROBLEMI RELATIVI ALLA SICUREZZA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

Reazioni avverse, controindicazioni, interazioni, avvertenze e precauzioni.

G Dal Cortivo¹

L Bozzini²

R Facchinetti³

1. Medico di Medicina Generale.

2. Farmacista, Verona

3. Dirigente medico

Laboratorio Analisi

A.O.U.I., Verona.

Referente Centro FCSA

186, Verona.

E' indubbio che, con l'introduzione nella pratica clinica dei NAO, la sorveglianza dei pazienti in terapia con tali farmaci dovrà essere assicurata da un insieme di attività che obbligheranno ad un approccio interdisciplinare ed alla individuazione di vari livelli decisionali. Probabilmente spetterà al medico di medicina generale (MMG) il coordinamento dell'attività complessiva, in quanto la terapia, in modo un po' diverso da quanto avveniva con il trattamento anticoagulante a base di farmaci antivitaminici K, sarà seguita in prevalenza a livello territoriale dal MMG. E' pertanto indispensabile anche una conoscenza profonda ed aggiornata del profilo rischio/beneficio dei NAO da parte di tutti coloro che dovranno interagire con tali farmaci. Questo capitolo si propone di approfondire gli aspetti che riguardano la sicurezza d'impiego dei NAO.

D 1 - Nel caso in cui a un paziente con fibrillazione atriale (FA) non valvolare sia prescritto uno dei NAO, quali sono i principali elementi relativi alla sicurezza del trattamento che si devono conoscere?

R 1 - E', innanzitutto, importante che ogni medico coinvolto nella gestione di questi farmaci conosca le probabilità di rischio embolico ed emorragico del paziente prima di iniziare e nel corso del trattamento. Altrettanto importante è che sia opportunamente documentato su reazioni avverse, controindicazioni relative ed assolute, interazioni, avvertenze e precauzioni che possono presentare gli anticoagulanti in generale, e i singoli NAO in particolare. Per quanto concerne le probabilità di rischio embolico ed emorragico del paziente, vedi *Risposte n. 9 e 10 de "I nuovi anticoagulanti orali nella pratica della medicina generale" in INFOFARMA n 1 2014*¹.

D 2 - Quali sono gli eventi avversi maggiori di apixaban, dabigatran e rivaroxaban?

R 2 - Le complicanze più rilevanti di ogni terapia anticoagulante sono costituite dagli eventi emorragici, e quello intracranico è il più temibile, in quanto si traduce in un aumento di mortalità e di disabilità particolarmente gravi. Secondo i risultati di due revisioni sistematiche degli studi condotti recentemente pubblicate^{2,3},

apixaban, dabigatran e rivaroxaban, impiegati nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA, si associano uniformemente, rispetto ai dicumarolici, ad una riduzione del **rischio relativo** di emorragia intracranica di circa il 50%. Questo dato di riduzione del **rischio relativo** è stato ampiamente enfatizzato nella stampa medica, ma in realtà può essere fuorviante sul piano clinico.

D 3 - Perché considerare la sola riduzione del rischio relativo di emorragie intracraniche può essere fuorviante sul piano clinico?

R 3 - In una delle due metanalisi, pubblicata su *JAMA Neurology*², si è voluto indagare in modo specifico il rischio di emorragia intracranica nei pazienti con FA. Lo studio è stato condotto su un totale di 57.491 soggetti, in cui un NAO, somministrato a 31.830 pazienti, è stato confrontato con warfarin, somministrato a 25.661. Complessivamente, sono state registrate 186 emorragie intracraniche nel gruppo NAO (0,58%) e 317 nel gruppo warfarin (1,24%), con una riduzione statisticamente significativa di circa il 50% del **rischio relativo** a favore dei NAO. Su circa 60.000 pazienti con FA non valvolare, la terapia anticoagulante orale con NAO ha consentito di evitare 131 emorragie intracraniche, con una riduzione del **rischio assoluto** dello 0,66%.

Tabella 1: Rischio di evento emorragico intracranico dei NAO

	Chatterjee S et al ²		Ruff CT et al ³	
	NAO	Warfarin	NAO	Warfarin
N pazienti	31.830	25.661	42.411	29.272
% eventi	0,58	1,24	0,7	1,45
RRR	50%		50%	
RRA	0,66%		0,75%	
Probabilità di non evento emorragico	99,4%	98,8%	99,3%	98,6%

Detto in altri termini, un paziente ha una probabilità del 99,4% che **non** insorga un'emorragia intracranica quando assume un NAO, rispetto ad una probabilità del 98,8% quando è trattato con warfarin⁴.

La seconda metanalisi, apparsa su *Lancet*³, ha valutato l'insorgenza di ictus, emorragia intracranica, mortalità ed altri outcome in complessivi 71.683 pazienti con FA non valvolare, di cui 42.411 trattati con NAO e 29.272 con warfarin. Per quanto concerne gli eventi emorragici intracranici, è stata osservata un'incidenza dello 0,7% nel pool di pazienti trattati con NAO rispetto all'1,45% dei soggetti trattati con warfarin. Anche in questa indagine è dunque dimostrato un dimezzamento del **rischio relativo** di emorragia intracranica a favore dei NAO, mentre la riduzione del **rischio assoluto** è molto piccola (0,75%) e la probabilità che **non** insorga un'emorragia intracranica è del 99,3% in caso di terapia con NAO e del 98,6% con warfarin⁴.

I risultati delle due metanalisi^{2,3} sono sinteticamente riportati in Tabella 1.

D 4 - I NAO, oltre ai sanguinamenti intracranici, possono provocare altri eventi emorragici?

R 4 - Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è dimostrato che gli eventi di sanguinamento, inclusi i maggiori ed anche fatali, non sono limitati al solo uso degli antivitamina K (warfarin, acenocumarolo) o delle eparine, ma sono rischi significativi anche per i NAO⁵. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di dabigatran, rivaroxaban e apixaban⁶⁻⁸ sono riportate come comuni, vale a dire in una percentuale che va da 1 a 10 pazienti su 100 trattati, le emorragie che possono manifestarsi a livello gastrointestinale, oculare, gengivale, nasale, urogenitale, cutaneo e sottocutaneo (ecchimosi, ematomi). Nella metanalisi del *Lancet* in precedenza citata³, il sanguinamento gastrointestinale è risultato complessivamente maggiore di circa il 25% nel gruppo di soggetti trattati con NAO (2,6%) rispetto a quelli trattati con warfarin (2%) (RR 1,25; IC 95%: 1,01-1,55; P = 0,043), con un'incidenza di eventi emorragici simile per i tre anticoagulanti. Anche in questo caso, il maggiore sanguinamento gastrico del 25% con i NAO rispetto a warfarin si riferisce ad un aumento del **rischio relativo**, risultando decisamente molto più basso (0,6%) l'incremento del **rischio assoluto**, con una probabilità che **non** insorga un'emorragia gastrointestinale rispettivamente del 97,4% in caso di terapia con NAO e del 98% con warfarin³.

D 5 - Quali sono le controindicazioni all'impiego dei NAO per evitare il rischio di sanguinamento?

R 5 - Sebbene esistano alcune differenze nelle **controindicazioni** tra apixaban, dabigatran e rivaroxaban, quelle di seguito riportate sono **comuni** ai tre NAO⁵:

- Sanguinamento attivo clinicamente significativo.
- Lesioni o condizioni che comportano un rischio elevato di sanguinamento maggiore:
 - ulcera gastrointestinale in corso o recente;
 - presenza di neoplasia maligna ad alto rischio di sanguinamento;
 - lesione cerebrale o spinale recente;
 - intervento chirurgico cerebrale, spinale o oftalmico recente;
 - recente emorragia intracranica;
 - varici esofagee accertate o sospette;
 - malformazione arterovenosa;
 - aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, acenocumarolo), fatta eccezione per un eventuale cambio di terapia da o verso il farmaco o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso⁵.

D 6 - Esistono altre controindicazioni assolute all'impiego dei NAO?

R 6 - Sono rappresentate da⁶⁻⁸:

- Diatesi emorragica congenita nota.
- Gravidanza.
- Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante.
- Grave compromissione renale (ClCr < 30 ml/min) (solo per dabigatran).
- Protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti della forma farmaceutica.

D 7 - Quali altre condizioni possono aumentare il rischio di eventi emorragici?

R 7 - Si possono citare⁹:

- La demenza o un deterioramento cognitivo marcato associati a una cattiva compliance terapeutica o ad impossibilità di giovare di un caregiver.

- L'abuso cronico di alcol - soprattutto se associato a forti ubriacature.
- Una storia recente di cadute ricorrenti in pazienti ad alto rischio di sanguinamento. *A più alto rischio di sanguinamento è considerato un individuo se presenta tre o più fattori di rischio di seguito riportati:*
 - età > 65 anni;
 - precedente storia di sanguinamento o predisposizione al sanguinamento (ad esempio diverticolite);
 - ipertensione non controllata;
 - insufficienza renale grave (CICr <30 ml/min o soggetto in dialisi);
 - insufficienza epatica acuta (es. bilirubina > 2xULN + test di funzionalità epatica > 3x ULN), malattie croniche del fegato (es. cirrosi);
 - conta piastrinica bassa <80 x 10⁹/l o trombocitopenia o anemia da causa non diagnosticata;
 - trattamento contemporaneo con farmaci associati ad un aumentato rischio di sanguinamento, quali SSRI, steroidi per via orale, FANS, metotressato o altri agenti immuno-soppressori.

D 8 - Quali sono le precauzioni da osservare per ridurre il rischio emorragico in caso di trattamento con i NAO?

R 8 - Per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento è importante⁵:

- prestare attenzione alla posologia raccomandata e alle avvertenze speciali e precauzioni d'impiego effettuando anche un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in pazienti con lesioni, condizioni, procedure e/o in caso di terapie concomitanti (antiaggreganti, FANS) che

aumentano il rischio di sanguinamento maggiore;

- nel corso del periodo di trattamento, garantire una attenta sorveglianza clinica dei segni e sintomi di sanguinamento, soprattutto in pazienti a più alto rischio emorragico;
- monitorare la funzionalità renale, in quanto una sua compromissione può costituire una controindicazione all'uso o un motivo per non usare questi medicinali o ridurne la dose (per tale problema, occorre fare riferimento alle schede tecniche dei tre NAO in quanto presentano differenti raccomandazioni).

Attualmente non esistono antidoti specifici per i NAO. Le schede tecniche di ciascun prodotto includono indicazioni per la gestione di eventuali complicanze emorragiche o sovradosaggi di tali farmaci⁵.

D 9 - In corso di terapia con NAO possono manifestarsi eventi avversi a livello renale?

R 9 - I NAO non sono nefrotossici, mancano cioè di un'azione lesiva diretta nei confronti del rene. Occorre tuttavia tenere presente che circa l'80% di dabigatran, un terzo di rivaroxaban e il 25% di apixaban sono escreti immutati con le urine, per cui è essenziale valutare la funzionalità renale misurando la clearance della creatinina prima di iniziare il trattamento o la creatinina sierica con la formula di Cockcroft-Gault. La posologia va poi regolata secondo le raccomandazioni riportate nelle schede tecniche dei tre NAO⁶⁻⁸ e riassunte in Tabella 2. La funzione renale va in seguito monitorata periodicamente.

Tabella 2. Posologia dei NAO in caso di insufficienza renale⁶⁻⁸

	Escrezione renale (%)	CICr <15 ml/min	CICr <30 ml/min	CICr 30-49 ml/min	CICr <50-80 ml/min
Apixaban*	25%	controindicato	5 mg/12 ore*	5 mg/12 ore*	5 mg/12 ore
Dabigatran[§]	80%	controindicato	controindicato	150 mg/12 ore [§]	150 mg/12 ore
Rivaroxaban[†]	33%	controindicato	15 mg/die	15 mg/die	20 mg/die

* La dose raccomandata di apixaban è 2,5 mg due volte al giorno in soggetti con FA non valvolare ed almeno due delle seguenti caratteristiche: creatinina sierica ≥1,5 mg/dl, età ≥80 anni, peso corporeo ≤60 kg⁸.

[§]Nei soggetti con problemi renali è richiesta una stretta sorveglianza clinica. La funzionalità renale va valutata prima di iniziare il trattamento e successivamente almeno una volta all'anno, e più di frequente in determinate condizioni in cui la funzione renale può ridursi o deteriorarsi (ad esempio, disidratazione, ipovolemia, co-somministrazione di medicinali che agiscono sul rene, ecc) e nei soggetti al di sopra dei 75 anni. In caso di insorgenza di insufficienza renale acuta il dabigatran deve essere interrotto⁶. Da ricordare anche che, in soggetti ad alto rischio di sanguinamento, va presa in considerazione una riduzione della dose a 220 mg/die⁶.

[†]In presenza di riduzione della funzionalità renale aumenta l'esposizione al farmaco, il che può tradursi in un maggiore rischio di eventi emorragici, e pertanto il farmaco va usato con cautela riducendo la dose⁷.

D 10 - Possono insorgere eventi avversi a livello epatico in corso di terapia con NAO?

R- 10 Ximelagatran, inibitore della trombina e primo NAO disponibile già nel 2005 in una decina di paesi europei (non in Italia), è stato poco tempo dopo la commercializzazione ritirato a motivo della sua elevata tossicità epatica. Tale evento sollevò notevoli preoccupazioni circa la tossicità dei nuovi anticoagulanti a livello epatico, che però non è stata riscontrata con dabigatran, rivaroxaban e apixaban, indicando che l'epatossicità del primo NAO non costituiva un effetto di classe. Una revisione sistematica recente di dati aggregati, derivati da ampi studi clinici, ha evidenziato che i NAO non determinano un aumentato rischio di danno

epatico¹⁰. Va tuttavia ricordato che i NAO sono stati esclusi dagli studi clinici registrativi in caso di condizioni cliniche associate a coagulopatie ed a rischio clinicamente significativo di sanguinamento. Tra esse, le patologie epatiche in fase attiva (epatite, cirrosi) o incremento delle transaminasi di almeno il doppio rispetto ai valori di riferimento. Va infine sottolineato che, mentre dabigatran non è sostanzialmente soggetto a metabolismo epatico, lo sono invece apixaban e rivaroxaban, per cui variano tra i NAO le modifiche posologiche, le controindicazioni e le precauzioni da assumere in caso di modifiche della funzionalità del fegato (Tabella 3)⁶⁻⁸.

Tabella 3. Posologia e modalità di impiego dei NAO in caso di insufficienza epatica

	Child Pugh C	Child Pugh B	Child Pugh A	Note
Apixaban	Controindicato	5 mg/12 ore	5 mg/12 ore	Usare con cautela in caso di enzimi epatici elevati (ALT/AST >2xULN) o bilirubina totale ≥1,5xULN (pazienti esclusi dagli studi clinici). Controindicato in caso di malattia epatica associata a coagulopatia e rischio significativo di sanguinamento ⁸
Dabigatran	Controindicazione specifica non presente in RCP*	---	---	Controindicato in caso di compromissione epatica o di malattia epatica che possano avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza ⁶
Rivaroxaban	Controindicato	Controindicato	20 mg/die	Controindicato in caso di malattia epatica associata a coagulopatia e rischio significativo di sanguinamento, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C ⁷

* Nel RCP di Pradaxa non è presente alcuna raccomandazione all'aggiustamento posologico di dabigatran in pazienti con compromissione epatica. Non si dispone ad oggi di dati clinici relativi all'impiego del farmaco nella epatopatia Child Pugh C e, di conseguenza, la valutazione clinica al momento della scelta terapeutica, nonché l'adeguato follow-up, rappresentano gli unici parametri decisionali in tal senso. L'impiego non è raccomandato in caso di enzimi epatici elevati (ALT/AST >2xULN) (pazienti esclusi dagli studi clinici) (Comunicazioni della Ditta produttrice di Pradaxa®).

D 11 - Quali altri eventi indesiderati, diversi da quelli emorragici, sono stati osservati con i NAO?

R 11 - **Dabigatran**: nausea, dispepsia, diarrea, dolore addominale, anemia; *meno comuni*, disturbi epatobiliari, vomito, disfagia, ulcera gastrointestinale, reflusso gastroesofageo, trombocitopenia¹¹.

Rivaroxaban: nausea; *meno comuni* stipsi, diarrea, dispepsia, secchezza della bocca, vomito, ipotensione, edema periferico, tachicardia, trombocitopenia, sincope, vertigini, cefalea, dolore alle estremità, prurito, eruzione cutanea, ittero¹¹.

Apixaban: nausea, lividi, anemia; *meno comuni* ipotensione, trombocitopenia, rash¹¹.

D 12 - Che fare se in corso di trattamento con dabigatran si manifesta dispepsia?

R 12 - La dispepsia è uno degli eventi avversi più comuni in corso di trattamento con dabigatran, potendo manifestarsi fino nel 10% dei soggetti trattati con tale farmaco e in grado di determinare una precoce interruzione della terapia¹².

Secondo il concept paper AIFA sui nuovi anticoagulanti orali, la condizione "può forse essere migliorata con l'assunzione del farmaco con il cibo o con l'uso di un inibitore della pompa protonica"¹³. Il Comitato Esecutivo della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) si è dimostrata "in disaccordo con tale suggerimento, in quanto il

metodo più sicuro ed efficace di migliorare la dispepsia da dabigatran è cambiare molecola, visto che esistono alternative farmacologiche di efficacia e sicurezza sostanzialmente sovrapponibili, piuttosto che introdurre in terapia un trattamento cronico con IPP¹⁴.

D 13- E' vero che il dabigatran, rispetto a warfarin, può associarsi a un maggior rischio di infarto miocardico (IM)?

R 13 - E' vero, ma l'effetto è di modesta entità. Una metanalisi di studi pubblicata nel 2012 è giunta a concludere che, rispetto a warfarin, dabigatran è associato ad un aumento del **rischio relativo** di IM o di sindrome coronarica acuta del 27-33%, anche se l'aumento del **rischio assoluto** si è dimostrato molto piccolo (0,27%)¹⁵. Con tale indagine è stato sollevato il seguente quesito: l'aumento del rischio di IM è specifico del dabigatran, o un evento avverso condiviso da altri anticoagulanti orali, in particolare dagli inibitori diretti della trombina, o il risultato di un effetto protettivo di warfarin nei confronti dell'infarto?

Di recente, è stata pubblicata una nuova metanalisi di 11 studi clinici (39.357 pazienti), in cui sono stati posti a confronto con warfarin tutti gli anticoagulanti orali inibitori diretti della trombina (dabigatran, ximelagatran e AZD0837), utilizzati per qualsiasi indicazione, considerando come end point l'IM¹⁶.

Si sono avuti 285 infarti su 23.333 pazienti trattati con inibitori diretti della trombina (1,22%) rispetto a 133 su 16.024 trattati con warfarin (0,83%), il che ha portato gli autori della metanalisi ad affermare che gli inibitori diretti della trombina si associano ad un aumento del rischio di IM, e tale aumento sembra essere un effetto di classe e non un fenomeno specifico unico per dabigatran¹⁶. L'aumento è elevato se si misura il rischio relativo, molto piccolo se si considera il rischio assoluto, dal momento che la probabilità che **non** insorga un infarto del miocardio è del 98,8% in caso di terapia con dabigatran e del 99,2% con warfarin (odds ratio 1,35; IC 95% 1,10-1,66; p=0,005). Un'analisi secondaria di tale ricerca (8 studi, 69.615 pazienti) **non** ha invece evidenziato effetti protettivi del warfarin contro l'infarto rispetto agli inibitori diretti del fattore Xa¹⁶.

D 14 - Che cosa suggeriscono i risultati di queste due metanalisi?

R 14 - Secondo gli autori della metanalisi, i dati raggiunti supportano la necessità di una stretta sorveglianza post-marketing della terapia con

NAO¹⁶, in particolare da parte del MMG a cui compete in buona parte la gestione pratica della stessa e che meglio conosce la storia e le comorbidità del suo paziente. Per chi prescrive i NAO questi dati possono rappresentare un fattore intelligente di scelta dell'anticoagulante, specie nei soggetti a rischio di pregressa coronaropatia¹⁶.

D 15 - I NAO possono interagire con altri farmaci? E quali riflessi clinici possono determinare?

R 15 - E' stato già sottolineato che, quando si intende prescrivere una terapia anticoagulante, le considerazioni più rilevanti riguardano l'età del paziente, la funzione renale (attenzione se compromessa), il peso corporeo (attenzione se basso), la presenza di co-morbidità e la necessità di terapie concomitanti¹. Riguardo a questa ultima eventualità, anche se l'interazione con altri farmaci co-somministrati è, nel complesso, descritta come inferiore a quella dei dicumarolici, anche i NAO tuttavia possono andare incontro a questo effetto e quindi a una variabilità (aumento o diminuzione) dell'effetto anticoagulante. Ne consegue che si rende necessario conoscere le possibili interazioni di questi prodotti con altri farmaci che il paziente fibrillante deve assumere.

D 16 - Con quale meccanismo biochimico i NAO possono interagire con altri farmaci?

R 16 - Nonostante le differenze di metabolismo (tramite citocromo CYP 3A4 per rivaroxaban e apixaban) e di assorbimento/escrizione (soprattutto tramite glicoproteina P [P-gp], dabigatran), le interazioni farmacologiche importanti sono simili per i tre NAO. Per rivaroxaban e apixaban, solo i farmaci che simultaneamente inibiscono sia CYP3A4 che P-gp (forti inibitori quindi di entrambe le vie), danno luogo ad interazioni clinicamente significative, mentre con cautela vanno usati i forti induttori di P-gp. Per dabigatran, invece, sia i forti inibitori che i forti induttori di P-gp danno luogo ad interazioni clinicamente significative. Nella tabella sinottica di seguito riportata sono presenti le associazioni di farmaci con i NAO classificate come associazioni possibili (per interazione farmacologica assente o non rilevante dal punto di vista clinico), possibili ma con cautela, possibili ma con riduzione di dosaggio, non possibili o non note perché non ancora adeguatamente studiate¹⁷.

Interazioni farmacologiche dei NAO¹⁷

Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Atorvastatina	possibile	possibile	non studiata
Digossina	possibile	possibile	possibile
Verapamil	possibile con riduzione di dosaggio a 110 mg e assunzione simultanea	possibile con cautela	non studiata
Diltiazem	possibile	possibile con cautela	possibile con cautela
Chinidina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Amiodarone	possibile con cautela	possibile	non studiata
Dronedarone	no	no	non studiata
Itraconazolo	no	no	no
Fluconazolo	non studiata	possibile con cautela	non studiata
Ciclosporina	no	possibile con cautela	non studiata
Tacrolimus	no	possibile con cautela	non studiata
Claritromicina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Eritromicina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Inibitori proteasi HIV	no	no	no
Rifampicina, erba di san Giovanni, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital	no	possibile con cautela	no
Gastroprotettori (IPP e antiH2)	possibile	possibile	non studiata

LEGENDA

- **Possibile:** associazione possibile per interazione farmacologica assente o non rilevante dal punto di vista clinico.
- **Possibile con cautela:** associazione possibile ma che potrebbe richiedere riduzione della posologia del farmaco anticoagulante (dabigatran da 150 a 110 ogni 12 ore; rivaroxaban da 20 a 15 mg ogni 24; apixaban da 5 mg a 2,5 mg ogni 12 ore) soprattutto in presenza di:
 - età avanzata (≥ 75 anni),
 - peso corporeo ridotto (≤ 60 kg)
 - ridotta funzionalità renale
 - altre situazioni di aumentato rischio emorragico (ad es.: utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici, antinfiammatori non steroidei, terapia steroidea; sanguinamento gastrointestinale; chirurgia recente su organi critici come occhio ed encefalo; trombocitopenia; HAS-BLED ≥ 3).
- **Possibile con riduzione di dosaggio:** associazione possibile con **necessaria** riduzione di dosaggio e modalità di assunzione come indicato.
- **No:** associazione controindicata.
- **Non studiata:** non adeguatamente studiata alla data del 10 ottobre 2013.

Referenze bibliografiche:

1. INFOFARMA n 1. 2014 In <http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>
2. Chatterjee S et al. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: Traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol.* 2013; 70:1486-1490
3. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2013; 383: 955-962
4. Mandrolia J. Novel oral anticoagulants vs warfarin: The truth is relative. *Medscape* December 18, 2013. In <http://www.medscape.com/viewarticle/818013>. Accesso Aprile 2014
5. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Importante informativa sui fattori di rischio di sanguinamento dei nuovi anticoagulanti orali. Settembre 2013. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_aifa_implementation_IT.pdf. Accesso Aprile 2014
6. Summary of Product Characteristics. Pradaxa. EMC. Last updated 28/1/2014. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839/SPC/Pradaxa+150+mg+hard+capsules/> Accesso Aprile 2014
7. Summary of Product Characteristics. Xarelto. EMC. Last updated 6.1.2014. In <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25586/SPC/Xarelto+20mg+film-coated+tablets/> Accesso Aprile 2014
8. Summary of Product Characteristics. Eliquis. EMC. Last updated. 01.10.2013. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24988/SPC/Eliquis+2.5+mg+film-coated+tablets/> Accesso Aprile 2014
9. Atrial Fibrillation Association - Contraindications to the initiation of oral anticoagulants & anti-platelet agents in patients with atrial fibrillation in primary care - 2011. In <http://www.atrialfibrillation.org.uk/files/file/Clinicians%20Area/CIP%20Oral%20Anticoagulant%20%20Antiplatelets%20final%20version.pdf>. Accesso Aprile 2014
10. Caldeira D et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100: 550-6
11. British National Formulary 63 March 2012 pag. 153
12. Weitz JI et al. New oral anticoagulants: which one should my patient use? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:536-40. In asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2012/1/536.full. Accesso Aprile 2014
13. AIFA CONCEPT PAPER. I nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. 2012. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/version_2012_09_24_cp_noacs_2.pdf. Accesso Aprile 2014
14. Siset. Il concept paper relativo ai nuovi farmaci anticoagulanti orali. 2012. In www.sisetonline.com/commento-siset-aifa.pdf. Accesso Aprile 2014
15. Uchino K et al. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402
16. Artang R et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol.* 2013;112:1973-9
17. AIAC Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione - Associazioni di farmaci con i nuovi anticoagulanti orali. Febbraio 2014. In <http://aiac.it/associazioni-di-farmaci-con-i-nuovi-anticoagulanti-orali/>

QUELLO CHE OCCORRE SAPERE SUI BIOSIMILARI

U Gallo
M Galdarossa
P Toscano
F Mannucci
F Bano
A M Grion

Dip. Interaziendale Assistenza
Farmaceutica - Azienda ULSS 16,
Padova.

La scadenza brevettuale di numerosi farmaci biotecnologici, e il conseguente sviluppo di "biosimilari", rappresentano un'opportunità per il contenimento dei costi associati alla cura di patologie importanti. Tuttavia, molti clinici appaiono ancora oggi riluttanti a considerare i biosimilari come un'opzione terapeutica per i loro pazienti. Le principali preoccupazioni in merito a questi medicinali riguardano il loro profilo di qualità, sicurezza ed efficacia e la comparabilità rispetto ai prodotti originator. In questo articolo sono affrontati tali problematiche, alla luce della recente revisione delle linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per lo sviluppo dei biosimilari.

Introduzione

La rivoluzione dei medicinali biotecnologici è partita nel 1982 quando iniziò la produzione del primo farmaco biotech, l'insulina umana ricombinante, che ha modificato la cura di milioni di pazienti diabetici. Da allora, lo sviluppo di questi medicinali è proseguito senza sosta rendendo possibile il trattamento, in una prospettiva radicalmente nuova, di molte malattie che fino a pochi anni fa non trovavano adeguate risposte terapeutiche.

A 30 anni di distanza dal primo farmaco biotecnologico immesso sul mercato, numerosi brevetti relativi a queste molecole sono scaduti o sono in procinto di scadere. Questo consente ai diversi servizi sanitari di avere "farmaci copia" a minor costo (i cosiddetti "biosimilari") che, pertanto, possono offrire un'occasione unica per contribuire a gestire i costi crescenti dei medicinali biotech. Ciononostante, il loro utilizzo in Europa, benché in aumento, rimane ancora relegato su volumi di impiego relativamente bassi; a titolo d'esempio nel 2012, in Francia, la vendita dei biosimilari di somatropina ed epoetina è stata rispettivamente del 10% e del 5%¹. Tale fenomeno è da imputarsi essenzialmente a un "fattore culturale" presente nella classe medica che, come accaduto in un non lontano passato con i medicinali generici, attribuisce ai biosimilari un' "etichetta" di farmaci di minore efficacia e/o sicurezza a causa del costo inferiore rispetto al brand di riferimento. A ciò, si deve aggiungere anche il notevole ritardo nella commercializzazione di questi prodotti correlato alla costante pressione che le grandi Aziende farmaceutiche effettuano per ottenere la protezione intellettuale dei dati presenti sui propri dossier registrati. Infine è opportuno sottolineare come alcuni biosimilari attualmente approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), come infliximab e follitropina alfa, non siano ancora commercializzati nel nostro Paese (Tabella 1)².

Scopo di questo articolo è quello di cercare di fornire alcune risposte alle domande più frequenti in merito ad alcune preoccupazioni riguardanti i farmaci biosimilari in relazione al loro profilo di qualità, sicurezza, efficacia e interscambiabilità, anche alla luce della recente revisione delle linee guida effettuata dall'EMA³.

Che cosa si intende per farmaco biotecnologico e biosimilare?

I medicinali biotecnologici sono farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia.

Questi medicinali differiscono dai farmaci sintetizzati tramite le classiche metodiche di chimica farmaceutica per numerosi aspetti (Tabella 2).

La parola biosimilare è un termine puramente regolatorio che indica una particolare procedura di approvazione da parte di EMA utilizzata per principi attivi biotecnologici la cui protezione brevettuale è esaurita. In particolare l'Agenzia europea definisce biosimilare un "medicinale che contiene una versione copia di un medicinale biologico già autorizzato (prodotto di riferimento) con dimostrata somiglianza per quanto riguarda le caratteristiche di qualità, attività biologica, sicurezza ed efficacia effettuate sulla base di un esauriente esercizio di comparabilità (comparability exercise)"³.

Allora è proprio vero che un medicinale biosimilare è simile ma non uguale all'originator?

Nella pratica comune il paradigma "simile ma non identico" sembra alimentare incertezze nei confronti di questi medicinali. Tuttavia, questo principio non è nuovo in biotecnologia: una certa variabilità strutturale, denominata "microeterogeneità", si osserva anche tra lotti diversi di prodotti originator che, pertanto, non sono mai identici tra loro. Per questo motivo un adeguato controllo sulla corrispondenza tra diversi lotti dello stesso prodotto viene generalmente richiesto dalle Agenzie regolatorie a tutti i produttori di farmaci biotecnologici⁴. L'impossibilità di ottenere sempre una replicazione esatta del prodotto è determinata dalla variabilità intrinseca dei sistemi biologici utilizzati nel processo produttivo e, pertanto, il prodotto finale sarà caratterizzato inevitabilmente da un certo grado di variabilità. In particolare, a differenza dei "farmaci tradizionali", il medicinale biotecnologico è strettamente connesso al processo produttivo (es. tipo di cellule utilizzate, condizioni di fermentazione, sito di inserzione casuale nel DNA genomico della cellula ospite, ecc.).

Tabella 1. Scadenze brevettuali di alcuni medicinali biotech²

<i>Principio attivo</i>	<i>Principale indicazione terapeutica</i>	<i>Scadenza brevetti UE</i>	<i>Biosimilari in commercio in Italia</i>
Epoetina alfa	Anemia associata a IRC	Scaduto	biosimilari attualmente disponibili in Italia
Epoetina zeta	Anemia associata a IRC	Scaduto	biosimilari attualmente disponibili in Italia
Filgrastim	Neutropenia in pazienti oncologici	Scaduto	biosimilari attualmente disponibili in Italia
Somatropina	Deficit di ormone della crescita	Scaduto	biosimilari attualmente disponibili in Italia
Follitropina alfa	Anovulazione	Scaduto	biosimilari approvati da EMA a OTTOBRE 2013 ma non ancora disponibili in Italia
Infliximab	Artrite reumatoide	Scaduto	biosimilari approvati da EMA a OTTOBRE 2013 ma non ancora disponibili in Italia
Interferone beta	Sclerosi multipla	Scaduto	no
Rituximab	Linfoma non-Hodgkin	Scaduto	no
Cetuximab	Carcinoma del colon-retto	2014	no
Trastuzumab	Carcinoma mammario	2014	registrata dalla stessa Ditta come “nuova” specialità (trastuzumab emtansine - Kadcyra [®]) nella terapia di seconda linea nel carcinoma della mammella. Classe C(nn)
Etanercept	Artrite reumatoide	2015	
Epoetina beta	Anemia associata a IRC	2016	
PEG G-CSG	Neutropenia in pazienti oncologici	2017	
Adalimumab	Artrite reumatoide	2017	
Interferone alfa	Epatite B e C, neoplasie varie	2019	
Bevacizumab	Carcinoma mammario metastatico, carcinoma colon-retto	2019	

Inoltre, mentre le metodiche analitiche classiche, quali la spettrometria di massa e la risonanza magnetica nucleare, sono in grado di identificare in maniera univoca la natura della molecola di sintesi chimica, per i farmaci biotecnologici, ad oggi, non sono disponibili metodiche analitiche in grado di caratterizzare globalmente ed in modo preciso il prodotto. Sulla base di queste considerazioni si può affermare che il farmaco biotech non può essere descritto con precisione e pertanto risulta essere inesorabilmente legato al suo processo produttivo (“*il processo è il prodotto*”)⁵. In ogni caso possono essere accettate solo piccole differenze nel pattern di microeterogeneità della molecola mentre la sequenza aminoacidica è la medesima.

Un esempio di microeterogeneità accettata da EMA è l'aumentato livello di fosforilazione dei residui di mannosio rilevato nella componente non proteica dell'alfa-epoetina biosimilare, rispetto al prodotto di riferimento. Tali variazioni sono infatti piuttosto comuni tra le varie epoetine e citochine ricombinanti nonché in una grande varietà di proteine non lisosomiali presenti nel plasma umano⁶. In ogni caso, come in precedenza accennato, per l'ottenimento di una Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), l'EMA pretende dalle Ditte produttrici di biosimilari specifiche garanzie di efficacia e di sicurezza attraverso il cosiddetto “*esercizio di comparabilità*”.

Tabella 2. Differenze tra farmaci di sintesi chimica e farmaci biotecnologici

	Prodotti chimici	Prodotti biologici
Dimensioni (PM)	Piccole dimensioni (500-1000 Dalton)	Grandi dimensioni (5000-200.000 Dalton)
Struttura	Semplice, ben definita, indipendente dal processo di produzione	Complessa (proteine, in alcuni casi con struttura quaternaria formata da diverse sub unità associate), legata al processo di produzione
Stabilità	Stabile	Instabile, sensibile agli agenti esterni
Modificazioni	Molecole strutturalmente ben definite	Molecole che possono risentire di piccole modificazioni nella struttura (microeterogeneità)
Caratterizzazione	Completa	Incompleta
Produzione	Processo di sintesi chimica (riproducibile)	Prodotti di organismi viventi (sensibili a modifiche di produzione)

Che cosa si intende per “esercizio di comparabilità”?

Per quanto sopra descritto non è possibile utilizzare per i prodotti biotecnologici le medesime regole dei farmaci di “sintesi chimica”, la cui equivalenza è correlata al concetto di bioequivalenza. Queste considerazioni hanno indotto le diverse Agenzie regolatorie ad adottare, nel tempo, specifiche linee guida per la valutazione dei farmaci biotecnologici. L'EMA è stato il primo ente ad aver istituito un quadro normativo specifico per il percorso di approvazione dei medicinali biosimilari. La normativa europea ha successivamente ispirato molti Paesi in tutto il mondo, compresa l'Organizzazione

Mondiale della Sanità (OMS). In particolare, per i Paesi membri dell'UE, l'AIC per un farmaco biosimilare viene rilasciata tramite una procedura centralizzata volta a valutare il profilo di efficacia e sicurezza del medicinale. L'EMA ha pubblicato (e recentemente revisionato) sia raccomandazioni generali che linee guida specifiche per ciascun farmaco, relativamente agli aspetti da considerare per la dimostrazione della biosimilarità (Tabella 3). Le informazioni di tali documenti sono state in parte riprese, con un proprio *position paper*, dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)⁷.

Tabella 3. Panoramica schematica delle attuali linee guida EMA per lo sviluppo di biosimilari

LINEE GUIDA GENERALI SUI BIOSIMILARI					
<ul style="list-style-type: none"> – Aspetti generali – Aspetti inerenti la qualità – Aspetti di natura non clinica e clinica 					
LINEE GUIDA SUI BIOSIMILARI SPECIFICHE PER PRODOTTO					
Insulina	GH	G-CSF	EPO	LMWH	IFN-alfa
	FSH	IFN-beta	mAb		
ALTRE LINEE GUIDA RILEVANTI PER I BIOSIMILARI					
<ul style="list-style-type: none"> – Comparabilità - aspetti inerenti la qualità – Comaparabilità - aspetti di natura non clinica e clinica – Immunogenicità 					

In particolare, allo scopo di facilitare lo sviluppo globale dei biosimilari e per evitare inutili ripetizioni di studi clinici, EMA ha suggerito che il programma di ricerca e sviluppo, volto a dimostrare la

“biosimilarità”, preveda un esercizio di comparabilità, ovvero una serie di studi comparativi preclinici e clinici eseguiti per documentare, in un robusto confronto “*testa a testa*”, la similarità di un farmaco

biosimilare rispetto al medicinale biotecnologico di riferimento. L'obiettivo dell'esercizio di comparabilità è di dimostrare che il medicinale che si intende registrare possiede un profilo comparabile a quello del medicinale di riferimento per quanto riguarda qualità, sicurezza ed efficacia.

A questo proposito è opportuno sottolineare che tale "esercizio" è richiesto anche per le Aziende titolari dei prodotti brand in caso di modificazioni del proprio processo produttivo.

L'esercizio di comparabilità si articola in tre step graduali (metodo "stepwise") partendo da studi di qualità (comparabilità fisico-chimica e biologica), proseguendo successivamente con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi di farmacocinetica e farmacodinamica in vitro e in vivo) ed, eventualmente, clinica con specifici studi sull'uomo (Tabella 4).

In generale, i test clinici richiesti non sono uguali a quelli necessari per un nuovo principio attivo, in virtù dell'esperienza clinica acquisita con l'uso del prodotto di riferimento accumulata nel corso di molti anni. Quanto più simili sono i profili del prodotto biosimilare e di riferimento e tanto maggiore è la similarità dimostrata attraverso gli studi nei primi due step, tanto più sarà abbreviato il programma di studi clinici accettato dall'Autorità regolatoria.

Gli studi clinici abbreviati garantiscono che non vengano condotti, sull'uomo, test inutili ed eticamente non accettabili e consentono di ridurre i costi dello sviluppo associati agli stessi.

In particolare, "end point soft" che misurano l'attività del farmaco sono di solito più sensibili nel rilevare differenze relative tra prodotti diversi rispetto ad altre valutazioni cliniche e, pertanto, sono generalmente accettate dalle Agenzie regolatorie. Alcuni esempi di questi indicatori surrogati sono rappresentati dalla conta assoluta dei neutrofili per il G-CSF e il numero di ovociti sviluppati per valutare l'attività degli ormoni follicolo-stimolanti⁸. Per contro, l'intervallo di concentrazione di emoglobina di $\pm 0,5$ g/dL (comprensivo dell'intervallo di confidenza al 95%) attualmente richiesto da EMA per la dimostrazione della similarità delle epoetine biosimilari rispetto all'originator, è ritenuto troppo "stretto" dalla comunità scientifica considerando l'elevata variabilità di tale parametro nei pazienti con insufficienza renale e, particolarmente, in quelli sottoposti a emodialisi⁴. Pertanto, la preoccupazione correlata ad una modifica del dosaggio o degli intervalli di somministrazione nei pazienti che passano da un prodotto originator al rispettivo biosimilare è da ritenersi infondata⁹.

Tabella 4. Articolazione dell'esercizio di comparabilità richiesto dall'EMA

Step	Obiettivo	Esempi di indagini richieste
1° step: studi di caratterizzazione fisico-chimica	Dimostrare la comparabilità in termini qualitativi (struttura molecolare) del biosimilare con il medicinale di riferimento.	<ul style="list-style-type: none"> - analisi di spettroscopia - studi di dicroismo circolare - risonanza magnetica nucleare - spettrometria di massa - cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC)
2° step: studi non clinici in vitro o in vivo	Dimostrare la comparabilità in termini di efficacia-sicurezza del biosimilare con il medicinale di riferimento.	<ul style="list-style-type: none"> - studi di legame al recettore (quando applicabili) - indagini di farmacocinetica negli animali e nell'uomo - indagini tossicologiche negli animali e nell'uomo (compresi studi di immunogenicità)
3° step: studi clinici	Accertare ulteriormente sull'uomo il profilo di efficacia e sicurezza del biosimilare qualora emergano incertezze negli step precedenti.	<ul style="list-style-type: none"> - Trial clinici

Quali strategie impone l'Agenzia europea per il monitoraggio della qualità e del profilo rischio/beneficio dei biosimilari?

Il timore che i biosimilari rappresentino prodotti di bassa qualità è da ritenersi assolutamente ingiustificato. Infatti, i medicinali biosimilari sono soggetti agli stessi standard qualitativi richiesti per gli altri medicinali (es. prodotti di sintesi chimica e biologici di riferimento), che, in alcuni casi, possono essere addirittura superiori a quello dell'originator⁴. Un'analisi recente supporta l'alta qualità farmaceutica dei biosimilari autorizzati nell'UE¹⁰.

In ogni caso, i produttori di farmaci biologici e biosimilari sono tenuti a istituire, secondo le normative vigenti, un sistema di farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza del prodotto. Tale sistema di farmacovigilanza è sottoposto a periodici controlli da parte delle Autorità regolatorie che, come per tutti i medicinali, sono obbligate a svolgere ispezioni periodiche del prodotto, degli stabilimenti di produzione e del sistema di monitoraggio, sia in fase pre-autorizzativa sia durante la commercializzazione.

Per quanto concerne le reazioni avverse, in particolare per quelle di tipo A (“*augmented*”, correlate ad un aumento dell’effetto farmacologico), la dimostrazione di un’analogia in termini di caratterizzazione chimico-fisica, attività biologica e farmacocinetica, rappresenta già una ragionevole garanzia che tali eventi possano manifestarsi nel biosimilare con una frequenza analoga a quella del farmaco di riferimento⁴.

Inoltre, una volta approvato il prodotto, la normativa europea sancisce che vi deve essere una fase post-marketing di farmacovigilanza attiva e un piano di gestione del rischio (*risk management plan - EU-RMP*), allineando così i biosimilari ai prodotti innovativi immessi in commercio. In particolare, tale piano deve esplicitare in dettaglio il sistema di gestione del rischio, descrivendo il profilo di sicurezza del farmaco, tenendo conto anche del profilo di sicurezza noto del corrispondente medicinale di riferimento, e delineare le modalità con cui il produttore continuerà a monitorare la sicurezza e l’efficacia del medicinale e le misure che i titolari dell’autorizzazione intendono introdurre per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi durante l’uso del medicinale, ivi compresa la misurazione dell’efficacia nella pratica clinica.

Infine, la Direttiva comunitaria 2010/84/EU, dispone che l’AIC per tutti i medicinali biologici e biosimilari possa essere subordinata alla condizione di realizzazione di studi post-autorizzazione di sicurezza (PASS) e/o di efficacia (PAES), di solito parte integrante del risk management plan. Gli studi PASS hanno lo scopo di confermare il profilo di sicurezza del farmaco (es. monitoraggio di fenomeni di immunogenicità), mentre gli studi PAES hanno l’obiettivo di valutare e confermare l’efficacia, qualora esistano alcune incertezze che possono essere chiarite solo dopo la sua commercializzazione¹¹.

Qual è il profilo di immunogenicità dei biosimilari?

Una delle principali fonti di preoccupazione è la possibilità che il prodotto biosimilare possa aumentare l’immunogenicità con effetti potenzialmente negativi sulla sicurezza e/o efficacia dello stesso¹². Tuttavia, questo timore dovrebbe essere considerato anche nel passaggio tra due diversi originator. A questo proposito, è interessante sottolineare come due diverse specialità medicinali a base di epoetina alfa ed epoetina beta siano frequentemente considerate come sostituibili dalla comunità scientifica¹³.

È doveroso precisare che tutti i **prodotti biotecnologici (biosimilari e prodotti originator), in qualità di proteine, si possono potenzialmente comportare come agenti immunogeni, ovvero essere riconosciuti come “non self”, evocando una risposta immunitaria, agendo come antigeni**. In molti pazienti una risposta immunitaria può essere

clinicamente insignificante. Tuttavia, esiste la possibilità di reazioni immunitarie che potrebbero provocare importanti sintomi allergici o perdita dell’effetto del medicinale.

L’immunogenicità indotta da un farmaco dipende da molti fattori e può essere influenzata in modo importante dalle **dimensioni delle molecole** (in generale più grande è la molecola, più evidenzia di essere immunogena), dal paziente (condizioni del sistema immunitario e del profilo genetico), da patologie concomitanti e, infine, da fattori correlati al **processo produttivo** del medicinale¹⁴. In generale, l’immunogenicità associata al paziente e alle patologie concomitanti è già sufficientemente nota dall’esperienza acquisita con il prodotto originator e quindi non necessita di ulteriori approfondimenti anche per il farmaco biosimilare. L’obiettivo della valutazione si deve concentrare quindi sui potenziali fattori correlati al processo produttivo, quali l’individuazione di alterazioni strutturali e la rilevazione della presenza di impurità/contaminanti nel prodotto finale.

Un classico esempio di come la variazione nel processo produttivo possa influenzare l’immunogenicità di una molecola è rappresentato dal caso dell’aplasia pura delle cellule rosse (PRCA) scatenata dagli anticorpi indotti da epoetina alfa ricombinante (farmaco brand al momento dell’episodio). L’incidenza di questa rara anemia grave, associata alla somministrazione di epoetina ricombinante per via sottocutanea, ha subito un incremento notevole coincidendo con un piccolo cambiamento nella formulazione del prodotto originator (era stata sostituita l’albumina con il polisorbato 80 come stabilizzante). Questa modifica nel processo di produzione ha contribuito allo sviluppo, in alcuni pazienti, di anticorpi che hanno neutralizzato sia il farmaco, sia la stessa epoetina endogena, scatenando così la PRCA¹⁵. Pertanto, qualora l’incidenza della risposta immunitaria sia nota per essere rara (e quindi difficilmente rilevabile nel corso degli studi registrativi) la richiesta da parte di EMA dei succitati studi PASS ha proprio lo scopo di monitorare nel tempo la potenziale insorgenza di tali fenomeni **per tutti i farmaci di derivazione biotecnologica**.

Un originator può essere sostituito da un biosimilare?

Si può affermare senza dubbio che i biosimilari sviluppati secondo le direttive EMA possono essere considerate valide alternative terapeutiche nei confronti dei rispettivi prodotti di riferimento.

In merito alla sostituibilità tra prodotti biologici, una recente revisione, che ha considerato dati provenienti da 58 studi clinici e da diversi database di farmacovigilanza, non ha evidenziato variazioni in termini di sicurezza nel passaggio tra differenti

prodotti biotecnologici a base di epoetine, somatropina e fattori di crescita granulocitari¹⁶.

Dal punto di vista normativo, in merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, l'EMA ha affidato alle diverse Autorità nazionali un'autonomia decisionale e legislativa in materia. Tuttavia, ha precisato che le raccomandazioni emanate non precludono la sostituibilità verso un biosimilare ma sottolineano che questa scelta debba essere affidata a personale sanitario qualificato. In Italia, il *position paper* di AIFA, chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica da parte del farmacista. Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare resta affidata allo specialista. L'AIFA considera, tuttavia, che **i biosimilari costituiscano un'opzione terapeutica per il trattamento in particolare dei soggetti "naive"**, intesi come quei pazienti che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche o per i quali le precedenti esposizioni in base al giudizio del clinico siano sufficientemente distanti temporalmente⁷. Da ciò si evince che per poter identificare correttamente un medicinale biologico a cui sia stata attribuita una reazione avversa (sia originator che biosimilare), sia importante identificarlo nella cartella clinica del paziente sia nel nome generico che di quello della specialità, riferita ad uno specifico produttore, con il relativo lotto.

Possono essere "estrapolate" indicazioni diverse per un biosimilare?

I prodotti biologici di riferimento possiedono spesso più di un'indicazione. Le indicazioni d'uso sono per lo più sostenute dalla stessa azione farmacodinamica e analoga cinetica ed è pertanto possibile che la dimostrazione della relativa similarità possa essere estrapolata anche per più indicazioni. L'estrapolazione delle indicazioni è stata riconosciuta dall'EMA, che afferma che: *"In taluni casi può essere possibile estrapolare la somiglianza terapeutica dimostrata in un'indicazione ad altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento. La giustificazione per l'estrapolazione dovrà tener conto, ad esempio, dell'esperienza clinica, dei dati disponibili in letteratura, del meccanismo d'azione e dei recettori coinvolti nelle diverse indicazioni. Devono anche essere investigati eventuali problemi di sicurezza in differenti sottopopolazioni"*¹⁷. Le basi scientifiche per questa estrapolazione delle indicazioni sono pertanto la comprovata e dettagliata comparabilità tra biosimilare e prodotto di riferimento a livello della qualità (es. caratterizzazione analitica del prodotto, studi di legame su recettori specifici, studi su animali, ecc.).

Quale futuro nella valutazione di similarità dei farmaci biotecnologici?

Fra i farmaci biologici di cui è in scadenza il brevetto, gli anticorpi monoclonali (mAbs) usati in oncologia ed in reumatologia, sono i prodotti i cui biosimilari più destano interesse in termini di risparmio finanziario ma anche di perplessità nei clinici. Nel periodo 2014-2020 scadranno i brevetti di ben 5 farmaci con multiple indicazioni, in oncologia (trastuzumab – cetuximab – bevacizumab), nell'artrite reumatoide (etanercept – adalimumab), nella psoriasi (etanercept – adalimumab) e nei disturbi infiammatori intestinali (adalimumab). Le perplessità rilevate si riferiscono in particolare alla complessità del processo produttivo e alle maggiori dimensioni dei mAbs rispetto ai biosimilari proteici oggi in commercio (es: epoetine, somatropina, G-CSF). Ad oggi è difficile determinare quali anticorpi biosimilari siano in corso di sviluppo a livello mondiale, dato il segreto che avvolge queste attività e gli enormi interessi finanziari sottesi. Attualmente l'unico anticorpo monoclonale biosimilare già valutato e approvato da EMA è l'inflximab, anche se è noto che Celltrion, Hospira e Mylan sono attualmente in corsa per il trastuzumab.

Gli obiettivi Regionali riguardo i biosimilari

Per l'anno 2014 la Regione Veneto ha fissato i seguenti obiettivi riguardo le tre categorie di biosimilari attualmente disponibili in Italia. I consumi, espressi in dose giornaliere definite (DDD) tengono conto dei consumi complessivi (convenzionata, ospedalieri, distribuzione diretta e distribuzione per conto) delle seguenti categorie terapeutiche¹⁸:

1. **Epoetine:** quota di dose giornaliere definite (DDD) di epoetina biosimilare sul totale delle DDD dei farmaci appartenenti alla categoria terapeutica B03XA (altri preparati antianemici) **uguale o superiore al 55%**.
2. **Fattori di stimolazione delle colonie:** quota di DDD di filgrastm biosimilare sul totale delle DDD di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica L03AA **uguale o superiore al 92%**.
3. **Somatropina:** quota di DDD di somatropina biosimilare sul totale delle DDD di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica H01AC01 **uguale o superiore al 14%**.

Occorre un forte cambiamento verso i biosimilari da parte dei prescrittori per modificare gli attuali trend di utilizzo dei biosimilari. La soglia adottata dalla Regione per queste tre categorie è stata raggiunta nel 2013 solo da 3 aziende sanitarie sulle 24 attualmente esistenti (22 Aziende ULSS, 2 Aziende Ospedaliere e 1 IRCCS) per le prime due categorie. Solo due Aziende hanno raggiunto l'obiettivo per la somatropina.

Concetti chiave

- Dopo dieci anni dall'introduzione dei biosimilari in Europa, questi rimangono una prospettiva poco attraente per le Aziende farmaceutiche e per i clinici, con conseguente ripercussione sui potenziali risparmi ottenibili dai diversi servizi sanitari.
- I principi guida dello sviluppo dei medicinali biosimilari sono da ritenersi scientificamente validi e condivisi nell'ambito delle principali Agenzie regolatorie del mondo (EMA ed FDA). Tali principi sono gli stessi di quelli necessari per dimostrare la comparabilità di un prodotto biotecnologico originatore qualora venga modificata una parte del processo produttivo.
- La dimostrazione di un'ampia caratterizzazione strutturale e funzionale del biosimilare, nei confronti del prodotto di riferimento, è alla base per il corretto sviluppo di questi farmaci. Piccole differenze in termini di microeterogeneità della molecola sono sempre presenti (anche in lotti diversi del prodotto di riferimento) e possono essere accettabili se adeguatamente giustificati in relazione al loro potenziale impatto sul profilo di sicurezza e di efficacia.
- La caratterizzazione di un biosimilare deve essere effettuata utilizzando strumenti analitici e modelli adeguati per rilevare anche le più piccole differenze tra il biosimilare e il prodotto di riferimento. Gli end-point possono differire da quelli utilizzati negli studi clinici del prodotto di riferimento se scientificamente giustificati attraverso un graduale "esercizio di comparabilità".
- Uno specifico piano di gestione del rischio per la sorveglianza post-marketing degli eventi avversi rari è generalmente richiesto per tutti i farmaci biotecnologici, compresi i biosimilari.
- Dal 2013, le nuove linee guida dall'Agenzia Europea dei Medicinali, mostrano sui biosimilari un approccio più pragmatico. I dati richiesti di qualità farmaceutica e di sicurezza (includendo l'immunogenicità) sono gli stessi che per tutti i biologici. I biosimilari possono essere considerati a tutti gli effetti alternative terapeutiche del prodotto di riferimento.

Bibliografia:

1. Mutualité Française. Rapport 2012 sur les médicaments génériques avec 10 propositions pour restaurer la confiance. Les études de la Mutualité Française. Décembre 2012. www.mutualite.fr (accesso del 01.05.2014)
2. European Medicines Agency (EMA). www.ema.europa.eu/ (accesso del 01.05.2014)
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products. Disponibile al sito: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/S
4. Weise M, Bielsky MC, De Smet K et al. Biosimilars: what clinician should know. *Blood*, 2012; 120(26): 5111-5117
5. Gottlieb S. Biosimilars: policy, clinical, and regulatory considerations. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Jul 15;65(14 Suppl 6): S2-8. doi: 10.2146/ajhp080210.
6. European Medicines Agency (EMA). Binocrit: product information. Disponibile al sito: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000725/human_med_000675.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accesso del 01.05.2014)
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Position paper: i farmaci biosimilari (28 maggio 2013). Disponibile al sito: www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/position-paper (accesso del 01.05.2014)
8. European Medicines Agency (EMA). Product-specific biosimilar guidelines. Disponibile al sito: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c&jsenabled=true (accesso del 01.05.2014)
9. Gastl G, Geissler D, Geissler K, et al. Austrian Society of Hematology and Oncology position on biosimilars. *Magazine of European Medical Oncology*, 2009; 4:232-3.
10. Brinks V, Hawe A, Basmeleh AHH, et al. Quality of original and biosimilar epoetin products. *Pharm Res*, 2011; 28(2):386-393.
11. Gazzetta Europea del 31.12.2010. Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/ce recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.
12. Declerck PJ, Darendeliler F, Goth M, et al. Biosimilars: controversies as illustrated by rhGH. *Curr Med Res Opin*, 2010. 26(5): 1219-29.
13. Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other "follow-on" biologics: update on the European experiences. *Am J Hematol*, 2010; 85(19):771-80.
14. Guéant-Rodriguez RM, Gastin IA et al. Pharmacogenetic determinants of immediate and delayed reactions of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2770-7.
15. Casadevall N, Nataf J, Viron B. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002; 346(7): 469-75.
16. Ebbers HC, Muenzberg, Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther*, 2012; 12(11): 1473-85
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Disponibile al sito: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/S
18. Regione Veneto. Indicatori di appropriatezza prescrittiva 2014. DGRV n. 2533/2013.

QUALI PROVE SULL'EFFICACIA DELLE GLIPTINE?

Letture critica di una metanalisi.

A Battaglia¹
A Donzelli²
M. Font³
A Galvano⁴

1. MMG Verona;
2. Specialista in Igiene e in Scienza della Alimentazione, Esperto di Sanità Pubblica. Milano;
3. Farmacista. ULSS 20 Verona
4. Università di Palermo

fiorentini¹ ha esplorato l'efficacia di una nuova classe di farmaci antidiabetici orali, gli inibitori della Dipeptidil peptidase 4 (DPP4i), nella riduzione del rischio di endpoint cardiovascolari maggiori. Gli autori hanno incluso 70 trial caratterizzati da un follow-up medio di 44.1 settimane per un totale di 41.959 pazienti, producendo risultati molto rilevanti. Infatti, confrontate complessivamente versus comparator attivo e versus comparator inattivi (placebo o nessun trattamento), queste molecole hanno dimostrato secondo gli autori di ridurre significativamente l'odds di morte da tutte le cause [-40%: OR=0.60 (0.41-0.88)], l'odds d'infarto miocardico [-36%: OR=0.64 (0.44-0.94)] e l'odds di Eventi Cardiovascolari Maggiori (MACE) [-29%: OR=0.71 (0.59-0.86)], mentre l'odds di ictus non è stato ridotto con significatività statistica [-33%: OR=0.77 (0.48-1.24)].

Nelle conclusioni gli autori confermano l'efficacia dei DPP4-i su esiti cardiovascolari maggiori e sottolineano che la riduzione nell'incidenza d'infarto

Una recente metanalisi¹ ha esplorato l'efficacia di una nuova classe di farmaci antidiabetici orali, i DPP4-i, nella riduzione del rischio di esiti cardiovascolari maggiori, riportando vantaggi per alcuni esiti. Ma una puntuale revisione dei dati non ha dimostrato effetti significativi per nessuno dei risultati enfatizzati.

L'inclusione entro il pool di due recenti studi ha inoltre azzerato o invertito il trend positivo osservato per mortalità totale, cardiovascolare e ictus.

Premesse

Una recente metanalisi prodotta dal gruppo dei diabetologi

si è dimostrata più grande di quella attesa in base al profilo di rischio della casistica, suggerendo meccanismi d'azione aggiuntivi al miglioramento degli esiti glicemici.

Questo lavoro ci è parso molto interessante, in quanto raramente in campo diabetologico sono stati raggiunti risultati così clamorosi (basti pensare che almeno fino a poco tempo fa solo la metformina ha dimostrato, nelle revisioni metanalitiche, efficacia nel ridurre la mortalità dei pazienti diabetici²).

Materiali e metodi

Abbiamo valutato la qualità della metanalisi usando in primo luogo una delle check-list comunemente utilizzate³. Lo strumento (AMSTAR) esplora attraverso 11 item l'iter metodologico seguito in base a quanto dichiarato nel testo dell'articolo. La tabella 1 mostra che il lavoro di Monami & coll per 7 item su 11 soddisfa gli elementi di qualità esplorati. La revisione sembra infatti condotta in modo solido: sono stati cercati con metodologia esplicita i dati pubblicati sui DPP4-i, sono stati recuperati anche dati non pubblicati attraverso esplorazione di tre database di ricerche in fieri, è stata esclusa l'esistenza di publication bias e sono state utilizzate tecniche metanalitiche adeguate.

Tabella 1 – Valutazione della qualità della metanalisi di Monami & coll attraverso i criteri AMSTAR [Shea 2007]

1. E' stato descritto "a priori" un disegno di studio ?	No non fa riferimento a pubblicazione pregressa di un protocollo
2. La <u>selezione</u> degli studi e l' <u>estrazione</u> dei dati sono state eseguite "in doppio"?	Si sono state eseguite in doppio sia la selezione dei trial che l'estrazione dei dati
3. E' stata sviluppata una <u>ricerca esaustiva</u> della letteratura?	Si 2 database elettronici, arco di pubblicazione dichiarato, ricerca di dati non pubblicati in registri delle ricerche in fieri, strategia di ricerca descritta (parole chiave)
4. <u>Lo stato della pubblicazione</u> (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	Non valutabile ; non hanno dichiarato eventuali restrizioni di linguaggio
5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	No non hanno elencato gli studi
6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	Si hanno descritto con molto dettaglio caratteristiche basali, numerosità dei bracci ed esiti
7. E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi?	Si hanno applicato il metodo Cochrane
8. La valutazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato nel formulare le conclusioni della RS?	Non applicabile : affermano che la qualità non era un criterio di esclusione; utilizzano la valutazione solo a scopo descrittivo
9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	Si hanno valutato l'eterogeneità e hanno applicato sia tecniche fixed che random
10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	Si hanno utilizzato il test di Beggs e il funnel plot
11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi?	Si tre autori su quattro hanno relazioni finanziarie con i diversi produttori di gliptine
Bilancio	No : 2/11; Non applicabile : 2/11 ; Si : 7/11

L'importanza clinica dei messaggi della revisione ci ha tuttavia suggerito una valutazione più approfondita.

Abbiamo quindi ripercorso le tappe indicate dagli autori recuperando tutti i 70 trial considerati dalla metanalisi, verificato la congruità del data-entry rispettando quanto più possibile le definizioni degli esiti riportate, valutato in modo indipendente l'esistenza di publication bias, ripercorso le tappe metanalitiche di questa ricerca al fine di evidenziare

la concordanza dei nostri risultati con quelli pubblicati dall'articolo. Abbiamo, infine, eseguito anche analisi accessorie non previste dal lavoro originale (analisi per sottogruppi stratificati per tipologia di comparator e per durata del follow-up) e abbiamo valutato infine l'efficacia clinica dei DPP4-i anche su esiti non considerati dalla metanalisi: Eventi avversi gravi (SAEs), Sindrome coronarica acuta (SCA) e Scopenso cardiaco (HF).

Risultati

Incongruenze rilevate nel data-entry

La tabella 2 riassume le principali incongruenze rilevate per i dati di outcome riportati dalla metanalisi ; per i dettagli si rimanda alla appendice.

Tabella 2	Discrepanze osservate
Numerosità del campione	incongruenze in 8 trial su 70 (11,4%)
Eventi cardiovascolari maggiori (MACE)*	nessun dei 70 RCT ha registrato un esito MACE come quello definito dalla metanalisi
Ictus	Rilevate incongruenze in 13 dei 27 trial che riportavano l'esito (48%). A volte hanno riportato zero eventi in presenza di missing data.
Infarto miocardico	rilevate 9 incongruenze su 41 RCT che riportavano l'esito (22%), esito sovra e sottoriportato.
Mortalità totale	rilevate incongruenze in 19 trial su 36 che riportavano l'esito (52,7%). Esito sovra e sottoriportato. A volte hanno riportato zero eventi in presenza di missing data.
Mortalità cardiovascolare	rilevate incongruenze in 20 trial su 25 che riportavano l'esito (80%). Esito sovra e sottoriportato. A volte riportato zero eventi in presenza di missing data.

*I risultati riportati dalla metanalisi per l'esito MACE a nostro giudizio non si possono considerare validi. L'esito composito MACE è infatti definito come: *morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, sindrome coronarica acuta e/o scompenso cardiaco*. Quando -come di solito avviene- l'unità di analisi è il paziente, la raccolta dei dati riferiti a un esito complesso rispetta (a livello di trial) il principio del *primo evento*. In altri termini ogni paziente arruolato è classificato dicotomicamente come soggetto che ha subito l'esito o come soggetto che non ha subito l'esito, qualora nel corso del follow-up abbia o rispettivamente non abbia subito almeno uno dei sottocomponenti con cui è stato definito l'esito MACE. E' chiaro però che un paziente può subire nel corso del follow-up anche più di un evento: per esempio può sviluppare un infarto poi uno scompenso cardiaco e, infine, può morire per le sue complicanze. In questo esempio il paziente verrebbe legittimamente contato come MACE, ma nel data-entry dovrebbe essere inserito solo una volta, cioè per l'end-point subito per primo. Molti dei trial considerati dalla metanalisi riportavano il numero di eventi intercettato per ogni sottocomponente MACE, ma questi dati in nessun modo avrebbero consentito di costruire

artificialmente l'esito composito, non essendo noto per ciascun esito il numero di eventi subito in *primo evento*. Una semplice somma del numero di eventi che riguardano i sottocomponenti MACE non è procedura ammissibile per analizzare l'esito composito, in quanto in tal modo è violato il principio del *primo evento*, è ignorato il problema della non mutua esclusività delle singole analisi e sono erroneamente contati più di una volta i pazienti che hanno subito più di un esito. Intercettare *singoli sottocomponenti* e definirli MACE in un contesto in cui dovrebbero essere piuttosto contati *i pazienti che hanno subito un MACE* comporta un bias definito "da erronea scelta dell'unità di analisi", nei cui confronti la Cochrane Collaboration mette ben in guardia⁴. In sede di metanalisi può essere infatti analizzato a buon diritto un esito composito solo quando la sua composizione coincide esattamente con quella usata per lo stesso esito nei singoli trial: cosa in condizioni abituali assolutamente non frequente⁴. Nessuno dei 70 trial considerati dalla metanalisi aveva registrato un esito MACE come quello indicato dalla metanalisi: per cui un pooling di questo esito in nessun modo sarebbe stato possibile senza lo scotto di imprevedibili distorsioni.

Ricerca di publication bias:

Per nessun esito è stata rilevata presenza di publication bias.

Revisione dei pooling eseguito dagli autori:

Abbiamo ripetuto i calcoli metanalitici alla luce delle correzioni utilizzando sia la tecnica Random Effect Based (quella utilizzata dagli autori) che la tecnica Fixed Effect Based, che si può validamente applicare quando il livello di eterogeneità entro il pool risulta basso o assente. Tale scelta è stata giustificata dal riscontro di livelli bassi o bassissimi di eterogeneità in tutte le analisi (I^2 test <25% - per dettagli vedi Appendice). Oltre agli esiti illustrati dalla metanalisi, abbiamo considerato anche i casi di effetti avversi gravi (SAEs), di Sindrome Coronarica Acuta e di scompenso cardiaco riportati dai trial.

Come si vede dalla tabella 3, non si osserva più alcuna differenza statisticamente significativa per nessuno dei confronti (versus farmaco attivo oppure versus placebo/no terapia) né per nessuno degli esiti, inclusi quelli dell'infarto miocardico e della mortalità totale, per i quali Monami e coll. avevano dichiarato un beneficio statisticamente significativo. L'effetto sottogruppo è stato indagato attraverso metaregressione (significatività statistica assente per il confronto tra gli strati indagati in questa analisi).

Tabella 3: analisi per sottogruppi stratificati per tipologia per comparator (nostra revisione)						
Subgroup effect p: ottenuta da analisi di metaregressione						
Outcome	N. trial	Sottogruppi	Eterogeneità (I^2 test)	Odds Ratio Fixed Effect Model	Odds Ratio Random Effect Model	Subgroup effect p
Mortalità generale	18	versus farmaco attivo	0.00%	0.84 (0.53-1.33)	0.83 (0.50-1.38)	P=0.54
	18	versus placebo/no terapia	0.00%	0.65 (0.38-1.11)	0.65 (0.37-1.15)	
	36	tutti	0.00%	0.75 (0.53-1.06)	0.75 (0.51-1.09)	
Mortalità cardiovascolare	13	versus farmaco attivo	0.00%	1.01 (0.57-1.80)	1.00 (0.54-1.87)	P=0.29
	13	versus placebo/no terapia	0.00%	0.55 (0.25-1.21)	0.56 (0.24-1.31)	
	25	tutti	0.00%	0.82 (0.51-1.30)	0.82 (0.49-1.35)	
Infarto miocardico	19	versus farmaco attivo	0.00%	0.75 (0.47-1.19)	0.72 (0.44-1.20)	P= 0.76
	22	versus placebo/no terapia	0.00%	0.80 (0.50-1.31)	0.81 (0.46-1.41)	
	41	tutti	0.00%	0.78 (0.56-1.08)	0.76 (0.52-1.11)	
Stroke	17	versus farmaco attivo	0.00%	0.69 (0.42-1.12)	0.71 (0.40-1.27)	P= 0.89
	10	versus placebo/no terapia	0.00%	0.80 (0.45-1.42)	0.76 (0.39-1.49)	
	27	tutti	0.00%	0.73 (0.50-1.06)	0.73 (0.47-1.14)	
SAEs	26	versus farmaco attivo	16.2%	0.94 (0.85-1.05)	0.97 (0.85-1.10)	P=0.97
	42	versus placebo/no terapia	0.00%	0.97 (0.85-1.10)	0.96 (0.84-1.10)	
	68	tutti	0.00%	0.95 (0.88-1.03)	0.95 (0.88-1.03)	
Scompenso cardiaco	14	versus farmaco attivo	0.00%	0.64 (0.35-1.15)	0.76 (0.38-1.51)	P=0.46
	17	versus placebo/no terapia	0.00%	1.10 (0.60-2.02)	1.08 (0.56-2.08)	
	31	tutti	0.00%	0.83 (0.55-1.26)	0.91 (0.57-1.47)	
Sindrome Coronarica Acuta	7	versus farmaco attivo	0.00%	0.61 (0.27-1.40)	0.62 (0.27-1.46)	P=0.12
	5	versus placebo/no terapia	0.00%	2.62 (0.64-10.71)	2.53 (0.61-10.4)	
	12	tutti	0.00%	0.94 (0.48-1.84)	0.90 (0.44-1.88)	

La metanalisi di Monami non ha considerato tre recenti ricerche post-marketing dove i DPP4-i sono stati sperimentati versus placebo (lo studio SAVOR_TIMI 2013⁵ sul saxagliptin che ha reclutato 16.492 diabetici, lo studio EXAMINE⁶ sull'alogliptin – non in commercio in Italia- che ha arruolato 5.380 diabetici con coronaropatia e lo studio VIVID^{7,8} sul vildagliptin, condotto su 254 diabetici affetti da scompenso cardiaco e tuttora “in press”).

Aggiungendo ai risultati della metanalisi i dati di SAVOR-TIMI e VIVID (le molecole attualmente in commercio in Italia) il trend rilevato a vantaggio del braccio di intervento nei confronti versus placebo si modifica considerevolmente: in pooling random effect based (il modello utilizzato dagli autori) l'Odds ratio:

- per **morte da tutte le cause** da 0,65 (0,37-1,15) passa a **1,09** (0,95-1,25) con inversione quindi della sua direzione in senso peggiorativo.
- per la **mortalità cardiovascolare** da 0,56 (0,24-1,31) passa a **1,01** (0,86-1,20) con azzeramento del trend precedente.
- per l'infarto miocardico da 0,81 (0,46-1,41) passa a 0,93 (0,79-1,10), con attenuazione della propria intensità
- per l'**ictus** da 0,73 (0,47-1,14) passa infine a **1,06** (0,86-1,32), con inversione della direzione in senso peggiorativo.

Discussione

La metanalisi di Monami e coll è gravata da importanti problemi nella fase di estrazione dei dati. Le modalità con cui gli autori hanno assemblato le informazioni che si riferiscono all'esito MACE sono visibilmente gravate da errore nella scelta dell'unità di analisi; i dati disponibili non avrebbero comunque mai consentito una metanalisi corretta di questo esito. I problemi nel data entry non riguardano solo l'esito MACE, ma anche gli altri esiti. In alcuni casi la diagnosi è affetta da problemi di misclassificazione; in altri casi i dati disponibili non sono stati riportati, in altri i dati di esito sono stati sovrariportati senza possibilità di risalire al percorso utilizzato. I problemi di data-entry hanno compromesso in modo serio l'attendibilità dei risultati di questo lavoro, che non sono stati assolutamente confermati dai calcoli ripetuti dopo le nostre correzioni.

Altre caratteristiche della metanalisi depongono, al contrario, per un lavoro eseguito con professionalità e imparzialità: la ricerca bibliografica è stata importante, il publication bias è risultato assente in tutte le analisi; infine la tecnica metanalitica prescelta (random effect based) è molto conservativa, e rispetto alla tecnica fixed effect based tende a produrre risultati diluiti e più orientati verso il soddisfacimento dell'ipotesi nulla.

La nostra rielaborazione dei dati di Monami e coll. non ha rilevato vantaggi significativi per l'utilizzo di DPP4-i nei soggetti diabetici: negli odds di morte da tutte le cause, di morte da cause vascolari, di infarto miocardico, di ictus, di sindrome coronarica acuta. L'utilizzo di DPP4-i non ha comportato, allo stesso tempo, alcun incremento dell'odds di SAEs o di scompenso cardiaco. Queste considerazioni valgono sia per i confronti versus altre molecole attive, sia per i confronti versus placebo. In molti confronti versus placebo la dimensione del trend, nonostante la non significatività statistica, è peraltro risultata rilevante, come si vede nella tabella 3, soprattutto, per la mortalità generale e per la mortalità cardiovascolare ma, come si è già osservato, la revisione dei pooling con inclusione dei risultati dei due RCT post-marketing (SAVOR TIMI e VIVID), ha comunque azzerato e invertito questi trend.

I principali dati di efficacia e di safety prodotti finora per queste molecole non permettono pertanto conclusioni sicure sul profilo stesso della sicurezza di questi trattamenti.

La ricerca in campo diabetologico è stata troppo spesso impostata sull'analisi di esiti surrogati, quali le variazioni glicemiche o dell'emoglobina glicata a breve termine. I risultati offerti dalla rielaborazione di questa revisione, vista la mancanza di risultati certi su esiti maggiori, fanno in tal senso sorgere molte

perplessità soprattutto considerando i costi di queste terapie innovative, che sottraggono risorse sanitarie senza aver dimostrato efficacia nella diminuzione di outcome rilevanti attraverso studi clinici di durata adeguata. Ad esempio risorse liberate dalla non adozione di interventi di rapporto costo/efficacia incerto potrebbero remunerare interventi che al contrario si sono rilevati sicuramente efficaci come counseling strutturati, interventi educativi all'uso di farmaci utili alla disassuefazione dal fumo, prescrizione e rinforzo di attività fisica salutare e personalizzata, proposte competenti di modelli alimentari adeguati.

Le metanalisi finora prodotte sulla sicurezza ed efficacia dei DPP4-i sono assai scarse. Una revisione di otto RCT di fase III con follow-up fino a 24 settimane ha rilevato per il linagliptin una incidenza di effetti avversi gravi pressoché sovrapponibile al placebo (2.8% vs 2.7%)⁹; anche dalla nostra elaborazione non sono emerse differenze tra i due gruppi clinicamente rilevanti e/o significative per questo esito. Una metanalisi dei dati rilevati dai sottogruppi di 5 RCT ha dimostrato una tollerabilità del saxagliptin, sia in monoterapia che in terapia additiva, in pazienti diabetici anziani simile a quella del gruppo placebo¹⁰. Un'altra metanalisi di 25 RCT di fase III con durata fino a 2 anni non ha dimostrato vantaggi per il vildagliptin nei confronti versus comparator attivi o placebo per un esito composito cardiovascolare (ictus, TIA, SCA, morte CVD)¹¹. Una metanalisi condotta su 10.246 soggetti diabetici ha dimostrato per il sitagliptin in confronti versus farmaco attivo o placebo un rischio per eventi cardiovascolari maggiori sovrapponibile¹². Il gruppo di Monami ha elaborato due metanalisi; la prima (2011) ha considerato 53 trial con un follow up minimo di 24 settimane, la seconda è oggetto del presente articolo. Anche la prima metanalisi segnalava per i DPP-4i una riduzione del rischio di MACE nei confronti versus farmaci attivi o placebo [OR=0,689 (0,528-0,899)]¹³, ma a quanto ci risulta si tratta delle uniche due segnalazioni finora prodotte in tal senso dalla letteratura metanalitica.

La nostra revisione dimostra, al contrario, che non esistono al momento prove atte a supportare vantaggi clinici significativi per questa classe di farmaci nella prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori, né versus confronti attivi né versus placebo. L'utilizzo mirato di queste molecole nel trattamento dei pazienti diabetici dovrebbe essere considerato sia alla luce dei vantaggi clinici (non scontati) e della sicurezza nel tempo (da stabilire), sia alla luce dei costi.

Riferimenti bibliografici:

1. Monami M, Ahren B, Mannucci E: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 112-120.
2. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD002966. Review. PubMed PMID: 16034881.
3. Shea BJ, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7:10. PMID: 17302989.
4. Higgins JPT, Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Wiley-Blackwell 2011 ISBN 978-0-470-69951-5 (H/B)
5. Scirica BM, et al for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *N Engl J Med* 2013; 369: 1317.
6. White WB et al for the EXAMINE Investigators: Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327-35.
7. O'Riordan M. Vildagliptin in HF Patients With Diabetes Meets Echo End Point, but Questions Remain *Medscape* May 28, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/804836>. (accesso 03.01.2014).
8. Nainggolan Lisa: Withhold Gliptins From Diabetics With Heart Failure? *Medscape*, 26 september 2013 <http://www.medscape.com/viewarticle/811705>. (accesso 03.01.2014).
9. Schernthaner G et al: Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14:470-8.
10. Doucet J et al: Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:863-9.
11. Schweizer A et al: Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12:485-94.
12. Williams-Herman D et al: Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2010; 22:10:7. doi: 10.1186/1472-6823-10-7.
13. Monami M(1), Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials *Curr Med Res Opin.* 2011;27 Suppl 3:57-64.

Errata corrige:

Nel numero 1, 2014 di InfoFarma, a pagina 15, nell'articolo *Sicurezza cardiovascolare dei nuovi antidiabetici* sono stati riportati due errori. Nell'abstract, al posto di *Sitagliptin*, leggesi *Saxagliptin*. Nel titolo: *I risultati di tre studi su sitagliptin, alogliptin e vildagliptin*, leggesi *Saxagliptin, alogliptin e vildagliptin*.

NUOVI TRATTAMENTI PER LA PEDICULOSI

Testo adattato dall'articolo: *Traitement anti-poux du cuir chevelu. La revue Prescrire 2014, 365: 198-202*

La pediculosi è un'infestazione da (*Pediculus humanus capitalis*), molto comune in tutto il mondo che colpisce milioni di bambini nei paesi industrializzati. Nei paesi in via di sviluppo si pensa che i

tassi di infezione siano ancora più alti. In Italia, si stima che l'incidenza nella popolazione generale sia attorno al 2-3%¹.

Il sintomo principale dell'infestazione da pidocchi è un prurito più o meno intenso a livello del cuoio capelluto, della nuca e delle orecchie. I pidocchi si sviluppano in stadi successivi: uova (lendini), pidocchio immaturo (ninfa) e pidocchio adulto (in grado di riprodursi). Le uova, attaccate alla radice del capello con una loro colla naturale, difficilissima da sciogliere, sono opalescenti e di forma allungata; vengono deposte 24-48 ore dopo l'accoppiamento, maturano e si schiudono in 7 giorni, alla temperatura ottimale di 32° C.

La trasmissione dell'infestazione è nella grande maggioranza dei casi diretta e colpisce frequentemente i soggetti che vivono nella stessa famiglia o che frequentano le stesse comunità. Meno comunemente può essere mediata da oggetti che sono stati recentemente a contatto con persone infestate. Il pidocchio non può vivere a lungo lontano dagli ospiti.

I pidocchi normalmente non sono pericolosi, infatti non trasmettono alcuna malattia ed i casi di sovrainfezioni batteriche sono molto rari e principalmente dovuti a lesioni per grattamento. L'infestazione da pidocchi è più un problema percepito dalla società che un reale problema infettivo, è tuttavia fastidioso.

Trattamento

Il trattamento contro i pidocchi dovrebbe portare sia all'eliminazione dei parassiti adulti sia delle lendini. La maggior parte dei prodotti contro i pidocchi ha un effetto incerto su queste ultime e quindi di solito si consiglia di ripetere il trattamento dopo circa una settimana: la prima dose serve per eliminare i pidocchi adulti, poi si ripete il trattamento dopo 7 o 10 giorni per eliminare i parassiti che sono nati dalle lendini prima che siano in grado a loro volta di generare nuove uova. Nella **Tabella 1** vengono riportati i principali trattamenti disponibili in Italia. Esistono al momento due principali strategie pidocchicide:

- **trattamento chimico** a base di insetticidi che agiscono attraverso un meccanismo neurotossico

- **trattamento fisico** che agisce soffocando il pidocchio o disidratandolo.

Un'altra opzione per eliminare i pidocchi è l'utilizzo di un pettine contro i pidocchi che presenta dei denti molto fitti². Nei lattanti e nei bambini piccoli, questo è il trattamento d'elezione, quando una rasatura dei capelli è esclusa. E' necessario il primo giorno pettinarsi per 30 minuti ben 3 volte, i giorni successivi 2 volte al giorno per almeno 3 settimane e ciò permette a circa la metà dei pazienti di sbarazzarsi dei pidocchi². L'utilizzo del pettine per i pidocchi è spesso proposto come trattamento complementare e quasi tutti i principali trattamenti in commercio hanno la confezione che include anche il pettine per i pidocchi.

In Italia sono in commercio moltissimi prodotti a base di oli naturali ed estratti naturali (Es. olio di cocco, di neem, ecc.) ma di questi la documentazione sulla loro efficacia è molto frammentaria e quindi non sono raccomandati nelle linee guida³

Trattamento chimico con insetticidi: problemi di resistenza ed possibile rischio di effetti collaterali a lungo termine.

Gli insetticidi antipidocchi che si trovano nelle formulazioni disponibili in Italia sono costituiti dai piretroidi di sintesi (permetrina, fenotrina, esbiotrina), piretrine naturali e dal malathion, a struttura organofosforica (Tabella 1). Agiscono attraverso un meccanismo neurotossico. Sono stati documentati alcuni casi di resistenze nei pidocchi ai piretroidi e al malathion in diversi paesi a partire dagli anni '90⁴. Queste resistenze possono spiegare la variabilità dei risultati di efficacia nei diversi studi e alcuni fallimenti del trattamento. In realtà, studi più recenti hanno messo in evidenza che anche altre cause possono concorrere alla mancanza di efficacia di questi trattamenti⁵ in particolare, una diagnosi sbagliata, applicazione non corretta del prodotto, non compliance, mancanza di proprietà ovicida del prodotto.

Sebbene gli insetticidi abbiano effetti collaterali poco frequenti, che si manifestano soprattutto come irritazioni locali, la tossicità a lungo termine degli insetticidi applicati in modo ripetuto è difficile da conoscere.

Piretroidi: a volte poco efficaci.

I piretroidi bloccano il canale del sodio a livello dei neuroni dei pidocchi, provocando paralisi e morte⁶. All'interno di questa classe di composti, vi è l'unico OTC disponibile in Italia, che è a base di permetrina. Tutte le altre formulazioni antipidocchi sul mercato

sono classificate come presidi medico-chirurgici o dispositivi medici o parafarmaco. Tutti i prodotti contro i pidocchi sono, quindi, di automedicazione, disponibili in farmacia e in parafarmacia senza ricetta medica.

I piretroidi sono spesso associati al **butossido di piperonile**, una sostanza sinergica che prolunga il blocco nervoso e che è in grado di ridurre l'instaurarsi della resistenza. I trial clinici randomizzati che li hanno valutati sono poco numerosi e in questi, i tassi di scomparsa dei pidocchi nei trattati con **permetrina all'1%** sono

stati molto variabili: a seconda degli studi vanno dal 13% al 97%². I piretroidi presentano rari effetti collaterali, essenzialmente cutanei (prurito, eritemi, edemi e reazioni allergiche) ma i rischi associati ad applicazione frequente per un lungo periodo sono poco conosciuti⁶. In Italia, sono in commercio alcune formulazioni che contengono piretrine naturali in associazione con butossido di piperonile ed agiscono con lo stesso meccanismo d'azione di quelle di sintesi⁶.

Tabella 1: trattamenti per la pediculosi

FAMIGLIA	SOSTANZA	FORMULAZIONE GALENICA/	NOME COMMERCIALE	PREZZO	TIPOLOGIA	
PIRETRINE DI SINTESI	Permetrina	Emulsione cutanea all'1%	Nix ■	11 euro	OTC	
	Permetrina + Piperonil Butossido	Emulsione cutanea allo 0.95%+4%	MOM Combi Antiparassitario■	9.90 o 12.10 o 18.15 euro	PMC	
	Fenotrina	Shampoo schiuma allo 0.3%		MOM Shampoo Schiuma	16,13 euro	PMC
		Shampoo allo 0.5%		Cruzzzy Shampoo	13.60 euro	PMC
		Shampoo allo 0.23%		Mediker a.p.	13.60 euro	PMC
		Gel allo 0.5%		Neo MOM gel	17.14 euro	PMC
	Esbiotrina + piperonil butossido	Soluzione idroalcolica allo 0.15%+0.6%		Cruzzzy Lozione	13.60 euro	PMC
PIRETRINE NATURALI	Piretrine naturali + piperonil butossido	Schiuma allo 0.165%+1.65%	Milice mousse termosensibile ■■	14.90 euro	PMC	
			Pyr antipediculosi Mousse■■	14.00 euro	PMC	
	Shampoo allo 0.165%+1.65%		Pyr antipediculosi Shampoo	9.90 euro	PMC	
	Oliosampoo allo 0.165%+1.65%		Pyr shampoo olio Doppia Azione	18.50 euro	Parafarmaco	
ORGANOFOSFORICI	Malathion	Gel allo 0.5%	Aftir Gel antiparassitario	14,50 euro	PMC	
DERIVATI DEL SILICONE	Dimeticone	Lozione	Milice bubble	14.90 euro	DM classe I	
		Mousse	Paranix Mousse■	20.90 euro	DM	
	Dimeticone + Penetrol®	Gel	Hedrin Rapido Gel	17.90 euro	DM	
	Ciclometicone e dimeticonolo	Lozione	Itax lozione antiparassitaria Ducray	17.00 euro	DM	
	Ciclometicone e isopropil meristato	Soluzione Spray	Full Marks Soluzione Spray■	18.90 euro	DM	
1,2-OTTANDIOLO	Activdiol®	Lozione	Hedrin Facile Lozione	17.95 euro	DM	

■ la confezione contiene un pettine antipidocchi

■■ esiste anche la confezione con il pettine antipidocchi

Malathion: gli effetti indesiderati di un insetticida organofosforico.

Il malathion è un insetticida organofosforico che agisce attraverso l'inibizione irreversibile dell'acetilcolinesterasi del parassita⁶. Cinque studi randomizzati in 622 pazienti adulti e bambini in totale hanno valutato il **malathion in soluzione alcolica allo 0,5%** versus il placebo o altri trattamenti (pettine o piretroidi). Il malathion è risultato significativamente più efficace dei trattamenti comparativi nell'eliminare i pidocchi dopo 7-14 giorni, con un tasso di eliminazione dall'80 al 98%². Il malathion ha un odore sgradevole e gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici

riguardano soprattutto sensazione di irritazione e di bruciore del cuoio capelluto ma sono state documentate alcune intossicazioni gravi a seguito di ingestione di malathion². Gli effetti collaterali di tipo colinergico del malathion fanno sì che l'utilizzo di questo farmaco sia riservato in caso di fallimento degli altri trattamenti ed è sconsigliato l'utilizzo del malathion nei bambini con età inferiore ai 2 anni, nei soggetti con lesioni cutanee (per evitare un assorbimento sistemico) e nelle donne in gravidanza.

Sostanze ad azione fisica contro i pidocchi

Diverse sostanze agiscono uccidendo i pidocchi per asfissia o disidratazione e queste hanno il vantaggio di non esporre a una tossicità farmacologica. Sembra poco probabile che queste sostanze inducano delle resistenze in quanto non vengono assorbite dai parassiti.

Dimeticone: il più studiato.

Il dimeticone è un derivato del silicone e la sua applicazione sui capelli e sul cuoio capelluto provoca la morte dei pidocchi per una perturbazione della loro idratazione². La durata dell'applicazione è stata differente a seconda degli studi.

Due studi randomizzati con rispettivamente 145 e 90 pazienti hanno comparato l'efficacia di due applicazioni distanziate di 7 giorni o un'unica applicazione di dimeticone al 4% con due applicazioni di permetrina all'1%. A 9 giorni dal primo trattamento, i pidocchi sono stati eradicati rispettivamente nel 97% e nell'83% dei pazienti trattati con dimeticone in confronto al 67% o al 38% dei pazienti trattati con la permetrina ($p < 0,001$)^{7,8}.

La soluzione di dimeticone al 4% è stata confrontata con il malathion allo 0,5% in uno studio randomizzato di 73 bambini e adulti, con due applicazioni con 7 giorni di intervallo.

Una settimana dopo il secondo trattamento, il 70% dei trattati con dimeticone non presentava più alcun pidocchio vivo rispetto al 33% dei trattati con malathion ($p < 0,001$)⁹. Il dimeticone non è assorbito attraverso la pelle ed è privo di odore.

Alcune rare reazioni di irritazione cutanea o oculari sono state riportate, ma sono meno numerose rispetto agli altri trattamenti di comparazione nei trial².

E' stato descritto un caso in cui i capelli di un paziente avevano preso fuoco dopo che egli si era acceso una sigaretta subito dopo l'applicazione di un prodotto a base di dimeticone². Malgrado l'assenza di donne in gravidanza o in allattamento nei trial, il suo lungo utilizzo in cosmetica e l'assenza di assorbimento cutaneo fanno sì che si possa ipotizzare l'assenza di un effetto nocivo nel feto o nei bambini che sono allattati².

Miristato d'isopropile: migliore della permetrina in un trial clinico.

Il miristato d'isopropile è un estere di acido grasso proposto per eliminare i pidocchi e le lendini attraverso un meccanismo fisico. La valutazione della sua efficacia e sicurezza è presente in un unico trial clinico di 168 pazienti in cui è stato testato in una soluzione a base siliconica in confronto con una crema all'1% di permetrina. Una settimana dopo la seconda applicazione, l'82% dei pazienti nel gruppo del miristato d'isopropile non presentava più alcun pidocchio vivo in confronto al 19% dei pazienti trattati con permetrina.

L'effetto del solvente a base di silicone da solo non è stato riportato. La frequenza degli effetti collaterali è stata dello stesso ordine nei due gruppi, senza ulteriori dettagli¹⁰.

1,2-ottandiolo: migliore del malathion in un trial clinico.

L'1,2-ottandiolo è un diolo usato in cosmetica come umettante ed emolliente. La sua azione contro i pidocchi potrebbe essere spiegata da una distruzione dei lipidi nella cuticola dell'agente infestante. Un unico trial clinico ha dimostrato maggior efficacia nell'eliminazione dei pidocchi di due applicazioni a 7 giorni di distanza di ottandiolo al 5% in soluzione alcolica per 8 ore (88%) rispetto a due applicazioni di malathion allo 0,5% (47%)¹¹. Tuttavia, gli effetti indesiderati locali si sono riscontrati in modo più frequente nei pazienti trattati con la soluzione alcolica di 1,2-ottandiolo (15%) rispetto a quelli con malathion (2%).

Prestare attenzione alle formulazioni galeniche e agli eccipienti

Tra i molteplici prodotti antipidocchi disponibili, la scelta si fa spesso in base al principio attivo.

Ciononostante, è altrettanto importante prendere in considerazione la formulazione galenica.

Le formulazioni in lozione sembrano più efficaci degli shampoo, dove i tempi di applicazione sono generalmente più corti. Le preparazioni in flacone pressurizzato possono indurre broncospasmo.

Le preparazioni in aerosol devono essere evitate nei soggetti asmatici, nei lattanti e nei bambini più piccoli per precedenti dispnee di tipo asmatico².

E' importante informare i genitori sui rischi di ingestione accidentale dei prodotti per i pidocchi, che come gli altri medicinali, sono da tenere fuori dalla portata dei bambini soprattutto se privi del tappo di sicurezza.**Nella pratica: scegliere prima di tutto il dimeticone**

All'inizio del 2014, i piretroidi non sono più i farmaci contro la pediculosi di prima scelta. La loro efficacia è diventata irregolare a causa dello sviluppo della resistenza dei pidocchi agli insetticidi. In generale, sembra preferibile limitare al minimo l'utilizzo degli insetticidi a causa di una potenziale tossicità a lungo termine difficile da caratterizzare. Per tutte queste ragioni, il progresso della valutazione del dimeticone e di altri trattamenti con azione fisica è benvenuto per ridurre l'uso degli insetticidi nella pediculosi.

OPERAZIONI PRATICHE CONSIGLIATE	Sì	No
Tagliare i capelli		X
Uso del pettine antipidocchi	X	
Uso di prodotti antipidocchi a scopo preventivo		X
Lavaggio ad alte temperature di pettini e spazzole usate dal soggetto infestato	X	
Uso di prodotti a base di DIMETICONE	XXX	
Uso di prodotti a base di Piretroidi	XX	
Uso di prodotti a base di Malathion	X	
Uso di prodotti a base di oli essenziali		X
Uso di prodotti antipidocchi in forma di Shampoo		X
Uso di prodotti in forma di Mousse o di Lozione	X	
Ripetere il trattamento dopo 7-10 giorni	XXX	

Riferimenti Bibliografici:

- Fancelli C., Prato M., Montagnani M., Pierattelli M., Becherucci P., Chiappino E., de Martino M., Galli L., Survey assessment on pediatricians' attitudes on head lice management, *Ital. J. Pediatr.* 2013, 39:62.
- La revue Prescrire, Poux du cuir chevelu, 2014, 34/365, 198-202.
- SIP, ADOI, SIDEMAST, Linee guida per la diagnosi e il trattamento della pediculosi del capo, 2006. http://www.ilpidocchio.it/pdf/linee_guida01.pdf
- Nutanson I., Steen C.J., Schwartz R.A., Janniger C.K., *Pediculus humanus capitis: an update*, *Acta Dermatoven APA* 2008 17, 147-159.
- Bouvresse S., Berdjane Z., Durand R., Bouscaillou J., Izri A., Chosidow O., Permethrin and malathion resistance in head lice: results of ex vivo and molecular assays. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012, 67, 1143-50.
- Jones K.N., English J.C., Review of common therapeutic options in the United States for the treatment of pediculosis capitis. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 36, 1355-1361.
- Heukelbach J., Pilger D., Oliveira F.A., Khakban A., Ariza L., Feldmeier H., A highly efficacious pediculicide based on dimeticone: Randomized observer blinded comparative trial, *BMC Infect. Dis.* 2008, 8, 115.
- Burgess I.F., Brunton E.,R., Burgess N.A., Single application of 4% dimetocone liquid gel versus two applications of 1% permethrin crème rinse for treatment of head louse infestation: a randomised controlled trial, *BMC Dermatol.*, 2013, 13, 5.
- Burgess I.F., Lee P.N., Matlock G., Randomised, controlled, assessor blind trial comparing 4% dimeticone lotion with 0.5% malathion liquid for head louse infestation, *PLoS ONE*, 2007, 2, e1127.
- Barnett E., Palma K.G., Clayton B., Ballard T., Effectiveness of isopropyl myristate/cyclomethicone D5 solution of removing cuticular hydrocarbons from human head lice (*Pediculus humanus capitis*). *BMC Dermatol.* 2012, 12, 15.
- Burgess I.F., Lee P.N., Kay K., Jones R., Brunton E.R., 1,2-octanediol, a novel surfactant, for treating head louse infestation: identification of activity, formulation, and randomised, controlled trials, *PLoS ONE*, 2012, 7, e35419.

MR
Luppino

Farmacista,
Azienda
ULSS 20,
Verona.

**AUMENTO DEL
RISCHIO
CARDIOVASCOLARE:
REVISIONI EMA/FDA
Testosterone
Androgeni**
Tutte le specialità
Classe C

La FDA¹ e l'EMA², rispettivamente a gennaio e ad aprile di quest'anno, **hanno comunicato di avere intrapreso una revisione sul profilo di sicurezza cardiovascolare dei medicinali contenenti testosterone** in seguito alla pubblicazione di **due studi** che **hanno evidenziato un aumento del rischio di ictus, di infarto e della mortalità** nei soggetti di sesso maschile trattati con il farmaco^{3,4}. **Il primo dei due studi** considerati, di tipo retrospettivo, **è stato condotto su una coorte di 8.709 uomini** con bassi livelli di testosterone che, tra il 2005 e il 2011, si sono sottoposti ad angiografia coronarica (80% dei soggetti presentava coronaropatia). L'obiettivo dello studio era duplice: a) valutare l'associazione tra la terapia con testosterone ed eventi avversi cardiovascolari (infarto del miocardio e ictus) e mortalità totale; b) determinare se la potenziale correlazione fosse influenzata dalla coronaropatia concomitante. Sul totale della popolazione, dopo un periodo mediano di 531 giorni dall'angiografia, 1.223 soggetti sono stati trattati con il testosterone in formulazione transdermica, parenterale o topica³. Dopo avere aggiustato i risultati in funzione della presenza di sindrome coronarica, a 3 anni dalla angiografia, nel 25,7% dei trattati con testosterone si sono verificati eventi avversi cardiovascolari rispetto al 19,9% dei non trattati. Dopo aggiustamento dei dati in funzione della presenza di pregressa coronaropatia, la terapia con testosterone è stata correlata ad un incremento del 29% del rischio di eventi cardiovascolari (HR 1,29; IC 95% 1,04-1,58) rispetto ai non trattati³. **Il secondo studio** ha valutato l'incremento del rischio di infarto del miocardio acuto correlabile alla terapia con testosterone **su una coorte di 55.593 uomini**⁴. I risultati hanno mostrato che: a) nei soggetti di età ≥ 65 anni il RR dell'evento era di 2,19 (IC 95% 1,04-1,58); il rischio aumentava con l'età, da valori di RR di 0,95 (0,54-1,67) nei soggetti con età < 55 anni fino a 3,43 (1,54-7,56) nei pazienti ≥ 75 anni⁴. Nei soggetti con età < 65 anni, inoltre, il rischio di infarto si evidenziava solo in presenza di malattie cardiache (RR 2,90; 1,49-5,62)⁴.

1. FDA, 31.01.2014. FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products. www.fda.gov (accesso del 03.03.2014).

2. EMA Press Release, 11 April 2014. Review of testosterone containing medicines started. www.ema.europa.eu (accesso del 14.04.2014).

3. Vigen R et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. JAMA 2013; 310: 1829-36

4. Finkle WD et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. Plos One doi:10.1371/journal.pone.0085805.

**AUMENTO DEL RISCHIO DI ADR
PANCREATICHE: REVISIONE FDA**
**Exenatide, linagliptin, linagliptin/metformina,
liraglutide, lixisenatide, sitagliptin,
sitagliptin/metformina, saxagliptin**
Ipoglicemizzanti
Tutte le specialità
Classe A PT/PHT

Circa un anno fa, la FDA aveva dichiarato di avere iniziato la revisione sugli eventi avversi pancreatici (pancreatite e cancro al pancreas) correlabili ai nuovi antidiabetici che agiscono sul sistema delle incretine¹. Si ricorda che, a Luglio del 2013, l'EMA aveva pubblicato la sua revisione in merito, nella quale non riteneva necessario modificare le informazioni già presenti negli RCP dei nuovi ipoglicemizzanti sull'incremento del rischio di pancreatite. Tuttavia, per quanto riguarda il cancro al pancreas, l'Agenzia europea aveva comunque rilevato che esistono delle incertezze sul rischio a lungo termine (vedi InfoFarma n. 5/2013, pag. 20). A febbraio di quest'anno, la FDA ha pubblicato sul *N Engl J Med*, gli esiti della sua revisione, condotta in parallelo con l'EMA, sul profilo di rischio pancreatico dell'intera classe dei nuovi ipoglicemizzanti². Le conclusioni cui è giunta l'Agenzia statunitense ricalcano sostanzialmente quanto pubblicato precedentemente dall'EMA: **“i dati disponibili non consentono di affermare una relazione causale tra gli ipoglicemizzanti che agiscono sul sistema delle incretine e la pancreatite o il cancro al pancreas”**². Tuttavia le Agenzie aggiungono che **“sebbene i dati disponibili producano delle rassicurazioni, la pancreatite continuerà ad essere considerata un rischio associato a questi farmaci”**².

I dati oggetto di revisione da parte della FDA e dell'EMA hanno compreso 250 studi tossicologici condotti su animali sani, dati clinici provenienti dagli studi registrativi presentati alla FDA (provenienti da più di 200 studi) e all'EMA, e studi osservazionali. In aggiunta agli studi pre-clinici sugli animali, la FDA ha richiesto alle ditte produttrici dei farmaci di condurre studi sulla tossicità pancreatica della durata di 3 mesi su

modelli murini affetti da diabete². Inoltre, l'Agenzia stessa ha condotto uno studio tossicologico sulla exenatide².

Per quanto riguarda le segnalazioni spontanee post-marketing, la FDA, uniformandosi a quanto aveva dichiarato in passato l'EMA, non ha reso noto alcun dato ma ne ha sottolineato solo i noti limiti, come per esempio la capacità di stabilire una relazione causale con il farmaco².

Quasi contestualmente, infine, **la FDA ha pubblicato anche una nota informativa sulla sicurezza**, questa volta **cardiovascolare**, di uno degli inibitori del DPP-4, il **saxagliptin**, sul quale ha iniziato una revisione **in merito all'aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca** mostrata dal farmaco rispetto a placebo nello studio SAVOR-TIMI (vedi InfoFarma n. 1/2014, pagg. 15-18)³. L'Agenzia ha annunciato che l'analisi dei dati dello studio SAVOR-TIMI farà parte di una revisione più ampia sul rischio cardiovascolare di tutti gli esponenti della classe dei nuovi ipoglicemizzanti³.

1. 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 10.03.2014).

2. Egan AG et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs- FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370: 794-97.

3. FDA, 11 February 2014. FDA to review heart failure risk with diabetes drug saxagliptin. www.fda.gov (accesso del 10.03.2014).

TERATOGENICITÀ/COMPROMISSIONE FERTILITÀ MASCHILE/POTENZIALE RISCHIO DI CANCRO

Tiocolchicoside

Miorilassanti ad azione centrale

Tutte le specialità e gli equivalenti
Classe C

Lo scorso Febbraio, l'AIFA ha formalizzato con **Nota Informativa Importante**¹ le limitazioni d'uso da applicare ai medicinali per uso sistemico contenenti tiocolchicoside, miorilassante ad azione centrale, a causa del rischio genotossico ascrivibile al farmaco confermato dalla Commissione Europea il 17 Gennaio di quest'anno². Sono state, quindi, apportate **diverse modifiche alle condizioni d'uso della tiocolchicoside nelle formulazioni per via orale e parenterale**, tra le quali:

a) **la restrizione delle indicazioni terapeutiche** al trattamento adiuvante di contratture muscolari dolorose nella patologie acute della colonna

vertebrale negli adulti e negli adolescenti dai 16 anni in poi;

b) **la limitazione della durata massima della terapia** a 7 giorni consecutivi per le formulazioni orali, alla dose massima di 16 mg/die ed a 5 giorni per le formulazioni iniettabili, alla dose massima di 8mg/die;

c) l'introduzione della **controindicazione nelle donne in età fertile** che non adottano un adeguato metodo contraccettivo (le controindicazioni in gravidanza e durante l'allattamento erano già presenti)¹.

L'azione genotossica della tiocolchicoside è dovuta al metabolita SL59.0955 del farmaco (noto come M2 o 3-demetilcolchicina), il quale determina **aneuploidia** (anomalia numerica dei cromosomi durante la divisione cellulare), fattore di rischio di teratogenicità, embriofetotossicità/aborto spontaneo, compromissione della fertilità maschile ma anche potenziale fattore di rischio di cancro^{1,2}. La capacità di indurre aneuploidia è stata osservata a concentrazioni non molto superiori a quelle raggiunte in seguito alla somministrazione della dose per via orale massima consentita di tiocolchicoside (8 mg/2 volte die)¹.

La revisione europea del profilo rischio/beneficio della tiocolchicoside è stata richiesta dall'AIFA il 15 Febbraio 2013 in seguito alla sospensione di uno studio di fase I nel quale era emerso un effetto sui cromosomi da parte di prodotti del metabolismo del farmaco^{1,3}. Oltre ad evidenze provenienti da studi preclinici, sono state considerate anche segnalazioni post-marketing presenti in due database di due ditte produttrici del farmaco nei quali sono stati rilevati in totale 15 casi di anomalie congenite o di aborti spontanei nei quali il farmaco sospetto era la tiocolchicoside assunta durante la gravidanza².

Il potenziale rischio di cancro, sul quale la discussione è ancora aperta, non rilevato dall'analisi della letteratura, poggia su un rationale teorico in quanto l'aneuploidia è una caratteristica comune delle cellule tumorali². Un trattamento a breve termine, limitato a condizioni cliniche acute, è stata ritenuta una misura sufficiente per la minimizzazione del rischio².

1. AIFA, Nota Informativa Importante Febbraio 2014. www.agenziafarmaco.it (accesso del 03.03.2014).

2. Commissione Europea, Decisione di esecuzione della Commissione del 17.01.2014. <http://ec.europa.eu> (accesso del 03.03.2014).

3. EMA, Press release 22 November 2013. European Medicines Agency recommends restricting use of thiocolchicoside by mouth or injection. www.ema.europa.eu (accesso del 03.03.2014).

F Schievenin

Farmacista
ULSS 2,
Feltre.

Sintesi normativa in ambito sanitario

G.U. dal 16.02.2014 al 15.04.2014 e Normativa regionale

Normativa Nazionale

Legge 648/96

- A partire dal 05.03.2014 il medicinale **defibrotide (Defitelio®)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento dei pazienti affetti da malattia veno-occlusiva epatica grave (VOD) in seguito a trapianto di cellule staminali ematopoietiche", e con il seguente **limite temporale**: "fino ad approvazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, o al massimo per 12 mesi dalla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale".

- A partire dal 05.03.2014 il medicinale **basiliximab è inserito nell'Allegato 3** alla Legge 648/96, contenente nuove indicazioni terapeutiche relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura nel trattamento delle **neoplasie e patologie ematologiche**, per l'indicazione "profilassi della aGVHD in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche non manipolate da donatore familiare HLA aploidentico".

- A partire dal 05.03.2014 il medicinale **anagrelide è inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "terapia di prima linea della trombocitemia essenziale in pazienti di età inferiore ai 40 anni".

- A partire dal 28.03.2014 **la denominazione dell'Allegato 6** alla Legge 648/96 **viene modificata da "Radiofarmaci" a "Radiofarmaci e Diagnostici"**. Inoltre, sempre dalla stessa data, **il diagnostico Sonovue è inserito nell'Allegato 6** per l'indicazione "mezzo di contrasto ecografico di II generazione composto da esafluoruro di zolfo sotto forma di microbolle, per la diagnosi ed il follow-up del reflusso vestito-ureterale (RVU) nei pazienti pediatrici mediante l'indagine di cistasonografia".

- A partire dal 28.03.2014 i **concentrati di FVIII e FIX da tecnologia ricombinante e plasma derivati** vengono **inseriti nell'Allegato 3** alla Legge 648/96, contenente nuove indicazioni terapeutiche relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura nel trattamento delle **neoplasie e patologie ematologiche**, per l'indicazione "induzione della tolleranza immunologica in pazienti affetti da emofilia A o B congenita con anticorpi inibitori".

- A partire dal 02.04.2014 l'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 è integrato e aggiornato mediante l'**aggiunta**, nella sezione contenente i 7 distinti allegati, di una **nuova lista**

(**Allegato 8**) relativa ai **farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie cardiache** per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio. L'allegato 8 contiene i seguenti farmaci: **flecainide, idrochinidina cloridrato, mexiletina, nadololo**.

- A partire dal 02.04.2014 **l'associazione dei farmaci chelanti deferoxamina (Desferal®) e defepirone (Ferriprox®) è inserita** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento del sovraccarico marziale in pazienti politrasfusi con talassemia intermedia o major".

- A partire dal 02.04.2014 il medicinale **ciclosporina in emulsione oftalmica allo 0,05% (Restasis®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "aumento della produzione lacrimale in pazienti affetti da infiammazione oculare associata a cheratocongiuntivite secca".

- Determine del 14.02.2014, 17.02.2014 in G.U. n. 52 del 04.03.2014

- Determina del 06.03.2014 in G.U. n. 72 del 27.03.2014

- Determine del 14.03.2014, 17.03.2014 in G.U. n. 76 del 01.04.2014

Monitoraggio consumi dispositivi medici direttamente acquistati dal SSN: ampliamento informazioni relative ai contratti

A decorrere dal 13.04.2014, il **flusso informativo per il monitoraggio dei consumi dei dispositivi medici** disciplinato dal D.M. 11 giugno 2010 è **ampliato** per quanto riguarda i **dati relativi ai contratti**. Le informazioni da rilevare sono riportate nella tabella riassuntiva allegata al Decreto. Le regioni e le province autonome sono tenute a rispettare quanto stabilito dal Decreto a decorrere dal **1 gennaio 2015**.

- Decreto del 25.11.2013 in G.U. n. 60 del 13.03.2014

Modifiche Testo unico stupefacenti e impiego dei medicinali meno onerosi da parte del SSN STUPEFACENTI

Il Decreto legge del 20.03.2014 apporta alcune modifiche al Testo unico sugli stupefacenti (DPR 309/90) a seguito della sentenza 32/2014 della Corte

Costituzionale che ha ripristinato il sistema sanzionatorio collegato agli illeciti relativi alle sostanze stupefacenti e psicotrope.

In allegato al Decreto sono riportate le **tabelle** che raggruppano le **sostanze stupefacenti o psicotrope** sottoposte alla vigilanza e al controllo del Ministero della Salute e i **medicinali** a base di tali sostanze, ivi incluse le sostanze attive ad uso farmaceutico.

Nelle **prime quattro tabelle (I-IV)** sono riportate le **sostanze**, mentre nella **quinta tabella** denominata "tabella dei medicinali" e suddivisa in cinque sezioni (A-E), sono indicati i **medicinali** a base di sostanze attive stupefacenti o psicotrope.

Le **modalità di prescrizione e dispensazione** dei medicinali a base di sostanze attive stupefacenti o psicotrope **rimangono invariate, così come le modalità di gestione** da parte degli operatori del settore farmaceutico.

IMPIEGO DEI MEDICINALI MENO ONEROSI DA PARTE DEL SSN

Nel caso in cui l'AIC di un medicinale non comprenda un'indicazione terapeutica per la quale si ravvisi un **motivato interesse pubblico all'utilizzo**, l'AIFA può procedere alla **registrazione della medesima**, previa cessione a titolo gratuito al Ministero della Salute dei diritti su tale indicazione da parte del titolare dell'AIC o altro avente causa.

Qualora il titolare dell'AIC o altro avente causa dichiarari di voler procedere direttamente alla registrazione dell'indicazione di interesse, sono definiti con l'AIFA i termini e le modalità di avvio degli studi registrativi.

Nel caso in cui invece questo si opponga alla registrazione dell'indicazione terapeutica ne viene data adeguata informativa nel sito dell'AIFA. Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, l'indicazione terapeutica per la quale sia stato avviato l'iter di registrazione può essere inserita provvisoriamente nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96, nel caso in cui, a giudizio della CTS dell'AIFA, tenuto anche conto dei risultati delle eventuali sperimentazioni e ricerche, nonché della relativa onerosità del farmaco autorizzato per il SSN, il farmaco sia sicuro ed efficace.

- Decreto legge del 20.03.2014 in G.U. n. 67 del 21.03.2014

Normativa Regionale

Riclassificazione omalizumab (Xolair®)

Con Determinazione del 19.12.2013 AIFA ha modificato il regime di rimborsabilità e fornitura del medicinale **omalizumab (Xolair®)** indicato come terapia aggiuntiva per migliorare il controllo dell'asma in pazienti con asma allergico grave

persistente. Il medicinale è stato riclassificato in classe **A/PHT** con **diagnosi e Piano Terapeutico della validità di 6 mesi** ed è stato assoggettato, ai fini della fornitura, a prescrizione medica limitativa - **RRL** (ricetta ripetibile limitativa redatta da centri ospedalieri o specialisti – pneumologo, allergologo, immunologo). Il medicinale inoltre **non è più sottoposto a monitoraggio tramite Registro AIFA**. Per quanto riguarda le **modalità di dispensazione in Regione Veneto**, il medicinale può essere erogato **esclusivamente in distribuzione diretta** da parte delle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate (nota prot. 65208 del 13.02.2014).

- Determinazione del 19.12.2013 in G.U. n. 8 del 11.01.2014

Integrazione Centri autorizzati alla prescrizione dei NAO

Il Provvedimento **integra l'elenco dei Centri autorizzati** alla prescrizione dei NAO (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) per l'indicazione relativa alla **prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più fattori di rischio**. Inoltre, individua i **Centri autorizzati** alla prescrizione di **rivaroxaban** per l'indicazione terapeutica **"trattamento della TVP e prevenzione della TVP recidivante e dell'EP dopo TVP acuta nell'adulto"**.

- Decreto Regionale n. 13 del 17.02.2014

Dispositivo Vigilanza

La Regione del Veneto ha recepito la nota mediante la quale il Ministero della Salute ha comunicato la disponibilità di una **nuova modalità di compilazione online del modulo di segnalazione di incidenti a carico dei Dispositivi Medici**. La procedura per la segnalazione prevede le seguenti fasi:

- **compilazione on line del modulo per la segnalazione** disponibile sul sito del Ministero della Salute al seguente link:
<http://www.salute.gov.it/DispoVigilancePortaleRapportoOperatoreWeb/>;
- **generazione/creazione di una copia in formato PDF del modulo compilato;**
- **invio del modulo in formato PDF al Ministero della Salute tramite posta certificata** (dgfdm@postacert.sanita.it).

La modalità di comunicazione alla Regione del Veneto in materia di dispositivo-vigilanza **rimane invece invariata**, ovvero eseguita attraverso il sistema di archiviazione degli incidenti a carico dei DM mediante l'implementazione del **Database Regionale** per la dispositivo vigilanza.

- Nota ministeriale n. 0014126-P-18/0/02/2014
- Circolare Regione del Veneto n. 76560 del 20.02.2014
- Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 132250 del

27.03.2014

PDT ossigenoterapia domiciliare a lungo termine

La Regione del Veneto ha approvato il documento **“Percorso Diagnostico Terapeutico (PTD) per l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine nel paziente adulto nella Regione Veneto”** che ha l'obiettivo di rivedere l'approccio della OTLT, attraverso la condivisione di strategie operative che soddisfino il principio dell'efficacia clinica per il paziente e quello dell'utilizzo mirato delle risorse economiche della collettività, tenendo anche conto di alcune recenti innovazioni tecniche quale l'introduzione del “concentratore portatile”.

Si riconosce lo **pneumologo** come **unica figura specialistica abilitata alla prescrizione della OTLT**; tale prescrizione, effettuata tramite la compilazione di un **modulo allegato al Decreto, dovrà essere riconfermata annualmente**.

Il modulo, firmato dal pneumologo dovrà essere **inviato al Distretto della Azienda ULSS di residenza del paziente per la successiva validazione e attivazione del servizio**.

Vengono affidate alle Direzioni Sanitarie, in collaborazione con le strutture di Pneumologia di riferimento ed i Direttori di Farmacia: diffusione delle raccomandazioni contenute nel protocollo regionale e nelle linee guida nazionali a tutti gli operatori sanitari coinvolti; audit interni diretti alla valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e della spesa.

Infine, per un monitoraggio completo ed esaustivo, si suggerisce che vengano regolarmente rilevati i seguenti indicatori: numero di programmi terapeutici prescritti; consumo di ossigeno; numero di pazienti con esenzione IRC, codice 024; numero di nuovi pazienti avviati al trattamento con concentratore di ossigeno, in rapporto al numero totale di pazienti avviati alla OTLT. Si considera ottimale un rapporto inferiore al 30%.

-
- Decreto Regionale n. 113 del 26.09.2013
 - Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 80195 del 24.02.2014

Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di axitinib (Inlyta®) e bevacizumab (Avastin®)

Il Provvedimento individua i **Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco axitinib (Inlyta®)**, indicato negli adulti per il trattamento del **carcinoma renale avanzato**, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib o con una citochina e **del farmaco bevacizumab (Avastin®)** per il trattamento in prima linea del **carcinoma ovarico epiteliale**, del **carcinoma delle tube di Falloppio** o del **carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato** (stadio III B, III C e IV, secondo la classificazione FIGO), in combinazione con carboplatino e paclitaxel.

Per entrambi i farmaci sono autorizzate alla prescrizione mediante compilazione del Registro AIFA **tutte le UU.OO. di Oncologia Medica delle Strutture sanitarie della Regione del Veneto**.

-
- Decreto Regionale n. 15 del 27.02.2014
 - Decreto Regionale n. 16 del 27.02.2014
 - Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 108137 del 12.03.2014

Applicativo regionale informatizzato per prescrizione, dispensazione e monitoraggio ormone della crescita (GH)

Il Provvedimento dispone l'attivazione dell'**applicativo regionale informatizzato** per la prescrizione, eventuale autorizzazione, dispensazione e monitoraggio dell'**ormone della crescita (GH)**, allo scopo di effettuare una corretta sorveglianza epidemiologica dei pazienti in trattamento secondo quanto previsto dalla **Nota AIFA 39**.

La gestione dell'applicativo informatizzato è affidata al **Coordinamento Regionale per le Malattie Rare** che dovrà: a) **predisporre il tracciato mensile relativo al flusso delle prescrizioni di GH** erogato ai pazienti per il consumo al proprio domicilio estraibile da parte delle Aziende ULSS che erogano il GH; b) **inviare al Ministero della Salute i dati necessari** raccolti tramite l'applicativo.

L'applicativo permette la condivisione della cartella clinica del paziente tra il Centro prescrittore, il Centro periferico individuato per seguire il follow-up, la Commissione Regionale del GH, nonché il Distretto, la Farmacia ospedaliera e/o territoriale dell'Azienda ULSS di residenza del paziente, attraverso cui avverrà la distribuzione del farmaco. La prescrizione a carico del SSN deve avvenire esclusivamente attraverso l'applicativo informatizzato e l'erogazione tramite la **distribuzione diretta**, inserendo nell'applicativo stesso i dati relativi alla dispensazione. Le nuove modalità di prescrizione e dispensazione devono trovare immediata applicazione in caso di pazienti di nuova diagnosi o per i rinnovi. I pazienti già in trattamento, in attesa dell'informatizzazione del piano terapeutico che avverrà in occasione della prima visita utile, si approvvigioneranno del farmaco con le modalità di distribuzione attualmente in atto (distribuzione diretta o distribuzione per conto, in alternativa alla distribuzione convenzionata), avvalendosi del piano terapeutico cartaceo in loro possesso. I dati di tutti i pazienti già in trattamento devono essere inseriti nel nuovo applicativo regionale entro 6 mesi dall'adozione del provvedimento., anche in presenza di piani terapeutici con validità superiore a tale data.

In caso di pazienti residenti o domiciliati nella Regione Veneto, in possesso di un piano terapeutico cartaceo per il GH redatto da un Centro autorizzato

extra-Regione, si demanda alle Aziende ULSS il compito di inserire nell'applicativo regionale i dati contenuti nel piano terapeutico cartaceo e di erogare in distribuzione diretta il farmaco prescritto.

In via sperimentale, non appena l'applicativo sarà a regime, sarà consentito il collegamento alla rete intranet regionale delle farmacie pubbliche e private convenzionate che intenderanno aderire alla sperimentazione per l'erogazione del GH in distribuzione per conto.

- DGR n. 248 del 11.03.2014 in Bur n. 32 del 21.03.2014

Limiti di costo spesa farmaceutica 2014

Il Provvedimento fissa i limiti di costo per l'anno 2014 in vari ambiti della sanità regionale, al fine di assicurare l'equilibrio di bilancio delle Aziende/Istituti del SSR.

FARMACEUTICA TERRITORIALE CONVENZIONATA

Il costo per l'assistenza farmaceutica convenzionata **pro capite** ottenuto sulla base della popolazione residente pesata è **confermato a € 120** comprensivo della mobilità intra ed extra Regione.

Il limite di costo, suddiviso per singola Azienda ULSS, è stato calcolato tenendo conto sia dell'**obiettivo pro capite** che della **spesa conseguita negli anni precedenti nelle singole ULSS** (Allegato A al Provvedimento).

FARMACEUTICA OSPEDALIERA

Il limite di costo per il conto economico "Prodotti farmaceutici ed emoderivati", suddiviso per singola Azienda ULSS/Ospedaliera e per l'IRCCS "IOV", è stato calcolato tenendo conto del **trend dei consumi generali e per categoria terapeutica** e della **commercializzazione dei nuovi farmaci** (Allegato B al Provvedimento).

FARMACEUTICA IN DISTRIBUZIONE DIRETTA (DD) E DISTRIBUZIONE PER CONTO (DPC)

Il limite di costo pro capite pesato è pari a **€ 38** per la **DD di fascia A** e la **DPC** mentre è pari a **€ 27** per la **DD di fascia H**. Il limite di costo è stato calcolato per Azienda di residenza del paziente, escludendo la spesa per ossigeno e la spesa per le modalità per cui è possibile la trasmissione in maniera aggregata.

FILE F

Sono state assegnate **risorse pari all'importo sostenuto nell'anno 2013**, con un **incremento massimo di sistema e per singolo soggetto erogatore (mobilità attiva) del 18%**.

Si ribadisce che le strutture prescrittrici ed erogatrici di File F devono garantire in modo continuativo

l'erogazione dei farmaci innovativi ospedalieri nella piena applicazione della presa in carico del paziente. Le Aziende ULSS, in occasione delle verifiche sul File F, dovranno verificare l'appropriatezza prescrittiva, segnalando alla struttura erogante eventuali usi che appaiano impropri. Qualora le informazioni disponibili non siano sufficienti, l'Azienda ULSS può richiedere ulteriore documentazione clinica.

DISPOSITIVI MEDICI (DM) E DISPOSITIVI MEDICI DIAGNOSTICI IN VITRO (IVD)

I limiti di costo, con l'esclusione della voce IVD e suddivisi per singola Azienda/Istituto del SSR, sono riportati nell'**Allegato C** al Provvedimento. Il valore assegnato è il risultato della **sommatoria della spesa ospedaliera e di quella territoriale** relativa alle strutture con posti letto e a quelle senza posti letto (es. Distretti).

Per quanto riguarda gli **IVD**, per le **Aziende che hanno evidenziato una riduzione della spesa 2013 vs 2012 maggiore o uguale al 5%** si conferma per il 2014 il **valore del 2013**; per le **rimanenti** Aziende viene attribuito un **limite pari al valore del consuntivo 2013 ridotto del 5%**.

ASSISTENZA INTEGRATIVA (AIR)

Il **limite di costo annuo per assistibile pesato** relativamente ai dispositivi per l'autocontrollo e l'autosomministrazione a favore di soggetti diabetici è pari a **€ 7,30** (Allegato D al Provvedimento).

ASSISTENZA PROTESICA

Relativamente all'assistenza protesica viene **confermato il limite di costo** già fissato nel **2013** pari a **€ 15**. Le Aziende ULSS dovranno rendicontare le spese effettuate mediante la compilazione del cruscotto regionale.

MEDICINA CONVENZIONATA

Confermate le disposizioni della DGR 18 giugno 2013, n. 953.

ASSISTENZA OSPEDALIERA ED AMBULATORIALE DEGLI EROGATORI OSPEDALIERI PRIVATI ACCREDITATI

Confermate le disposizioni contenute nella DGR 2621/2012.

TARIFFE E QUOTE DI RILIEVO SANITARIO RELATIVE ALLA RESIDENZIALITÀ EXTRAOSPEDALIERA

Confermati i contenuti dell'Allegato D alla DGR 2621/2012. Con particolare riferimento alla salute mentale viene confermato il contenuto della DGR 16/4/2013, n. 494.

- DGR n. 206 del 27.02.2014 in Bur n. 34 del 28.03.2014

LIXISENATIDE

Codice ATC: A10BX10, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline

LYXUMIA® Sanofi Aventis S.p.a.

2 penne 3 ml 20 µg: € 112.22 (PVP) € 68.00 (Ex-factory); 1 penna 10 µg + 1 penna 20 µg: € 112.22 (PVP) € 68.00 (Ex-factory); 1 penna 3 ml 10 µg: € 56.12 (PVP) € 34.01 (Ex-factory);

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

Classificazione: CLASSE A PT/PHT.

Tipo di ricetta: RRL (diabetologia).

Condizioni di rimborsabilità: Il farmaco è inserito nel registro AIFA degli antidiabetici sottoposti a monitoraggio. La rimborsabilità a carico del SSN è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

1. fallimento terapeutico ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$) alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita;

2. $HbA_{1c} < 8,5\%$, cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il target desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di HbA_{1c} con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$ ^a;

3. rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti.

Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

Non è rimborsata la prescrizione in monoterapia e l'associazione ad insulina, ovvero indicazioni in cui l'analisi costi-efficacia a lungo termine non è ancora ben definita.

Data dell'autorizzazione europea: (procedura centralizzata):01/02/2013. Data AIC 20/01/2014

Indicazione: Lyxumia è indicato per il trattamento di adulti con diabete mellito di tipo 2 per ottenere il controllo glicemico in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico¹.

Posologia e modalità di somministrazione:

Dose iniziale: 10 µg di Lyxumia una volta al giorno per 14 giorni.

Dose di mantenimento 20 µg di Lyxumia una volta al giorno a partire dal Giorno 15. Lyxumia va somministrato una volta al giorno, nell'ora che precede il primo pasto della giornata o il pasto serale¹.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

L'efficacia di lixisenatide non appare del tutto simile a quella dell'exenatide. In attesa di dati sulla sicurezza a lungo termine (rischio cardiovascolare, cancro alla tiroide e pancreatite) sono da preferire altre strategie terapeutiche nel trattamento in associazione del diabete di tipo 2.

PUNTI CHIAVE

- Lixisenatide è il terzo agonista selettivo del recettore GLP-1, dopo exenatide e liraglutide, autorizzato in seconda e terza linea di terapia del diabete di tipo 2.
- A supporto della sua efficacia, sono stati presentati 7 RCT principali di durata massima di 24 settimane che hanno valutato il farmaco in termini di riduzione di HbA_{1c} rispetto al placebo (endpoint I), 1 RCT di non inferiorità vs exenatide e 1 RCT di supporto di non inferiorità vs sitagliptin.
- Nei 4 studi in duplice e triplice terapia^b, lixisenatide si è dimostrato più efficace nella riduzione dei livelli di HbA_{1c} rispetto al placebo, con una differenza tra i due trattamenti che varia tra -0,36 % a -0,88 %.
- Nello studio di confronto con exenatide in aperto, lixisenatide non ha dimostrato chiaramente la non-inferiorità nella riduzione dei livelli plasmatici di HbA_{1c} a 24 settimane.
- Il profilo degli effetti indesiderati è risultato simile a quello degli altri farmaci GLP-1. Rispetto a exenatide, ha mostrato minor incidenza di nausea (24,5% vs 35,1%) e minor incidenza di ipoglicemia sintomatica (2,5 % vs 7,9%) ma una maggior incidenza di reazioni avverse nel punto di iniezione (8,5% vs 1,6%).
- Non si hanno informazioni sulla sicurezza a lungo termine (effetti avversi a livello della tiroide, pancreatiti, cardiovascolari e immunogenicità) e la popolazione con età > 75 anni è poco rappresentata (2,1%).

^a Il livello di HbA_{1c} può estendersi al 9% nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, insufficienza renale cronica di grave o severo ($GFR < 30$ ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita.

^b Sono stati esclusi quelli in associazione con insulina dato che tale associazione non è rimborsata dal SSN

Background:

Il diabete di tipo 2 (T2DM) è una malattia metabolica complessa che ha una prevalenza attorno al 5%². **Lixisenatide** è il terzo esponente, dopo exenatide e liraglutide della classe degli incretino mimetici a prevalente azione prandiale. Lixisenatide è un peptide che deriva da un agonista naturale GLP-1: exendin-4, rispetto a questo mostra un'affinità verso il recettore del GLP-1 quattro volte superiore³.

Efficacia:

L'efficacia e la sicurezza del lixisenatide sono state valutate attraverso 7 RCT principali di fase III vs placebo, 1 RCT principale in aperto vs exenatide, 1 RCT di supporto vs sitagliptin⁴. Per quanto riguarda gli RCT principali, 6 studi in doppio cieco hanno confrontato l'efficacia del lixisenatide in duplice o triplice terapia antidiabetica versus placebo. I 7 studi principali hanno incluso 4443 pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 con età media compresa tra i 54 e 57 anni, con HbA_{1c} compresa tra il 7 e il 10% e la glicemia plasmatica a digiuno (FPG) ≤ 13,9 mmol/L alla fase di screening. Solo il 2,1% di pazienti che hanno ricevuto lixisenatide ha età >75 anni.

L'endpoint primario è stato dimostrare l'efficacia di lixisenatide nel controllo glicemico valutando la riduzione della HbA_{1c} a 24 settimane rispetto al gruppo placebo nella popolazione mITT (la popolazione randomizzata che ha ricevuto almeno una dose di farmaco). Tra gli endpoint secondari in tutti gli studi si è valutato l'effetto della lixisenatide dopo 24 settimane sul peso corporeo.

In duplice e triplice terapia

In questi studi clinici il trattamento con Lixisenatide è stato affiancato alla terapia antidiabetica di base:

- Metformina: 2 studi principali GetGoal-M e GetGoal-F1 (Met+ Lixisenatide vs Met+ Placebo)⁵⁻⁶
- Pioglitazone ± Metformina: 1 studio GetGoal-P (Pio ± Met+ Lixisenatide vs Pio ± Met + Placebo)⁷

- Sulfonilurea ± Metformina: 1 studio principale GetGoal-S (SU ± Met+ Lixisenatide vs SU ± Met + Placebo)⁸.

I pazienti inclusi dovevano aver avuto una dose stabile di sulfonilurea o metformina o pioglitazone per almeno 3 mesi prima del reclutamento.

Lixisenatide si è dimostrato più efficace nella riduzione a 24 settimane dei livelli plasmatici di HbA_{1c} rispetto al placebo, con differenze tra i due trattamenti che oscillano tra -0,37 % a -0,74 %. La differenza media di peso in tutti gli studi rispetto al placebo fu approssimativamente di 1 kg. Gli studi che hanno valutato l'efficacia di lixisenatide in pazienti in terapia con insulina non sono presi in considerazione in questa sede dal momento che questa associazione non è rimborsabile in Italia.

Lixisenatide come terapia aggiunta a metformina in confronto a exenatide

Nello studio GetGoal-X sono stati randomizzati 639 pazienti non adeguatamente controllati con metformina in 2 gruppi: 1 ha ricevuto lixisenatide 20µg 1 volta al giorno, l'altro exenatide 10µg 2 volte al giorno per 24 settimane⁹. Questo studio è stato condotto in aperto e il margine di non inferiorità prespecificato tra i 2 trattamenti è stato dello 0,4%. I risultati sono rappresentati in Tabella 1. La differenza tra i due trattamenti nella riduzione dei livelli plasmatici di HbA_{1c} è stata di 0,17 % con un intervallo di confidenza al 95 % (IC95%) tra 0,033 % e 0,297 % nella popolazione mITT. Se si considera la popolazione per protocol il limite superiore del IC95% è 0,315. Secondo i limiti del disegno dello studio lixisenatide è risultato non inferiore a exenatide, tuttavia l'EMA ha attualmente raccomandato il limite di non inferiorità di 0,3%; concludendo che la non inferiorità di lixisenatide rispetto a exenatide non è stata dimostrata chiaramente, anche se la riduzione di HbA_{1c} rispetto al basale ottenuta con lixisenatide è clinicamente rilevante (-0,79%). Inoltre, lixisenatide (-2,96 kg) ha indotto una riduzione di peso inferiore a exenatide (-3,98 kg).

Tabella 1: Lixisenatide in aggiunta a metformina vs exenatide -24 settimane di trattamento

Variazione di HbA _{1c} rispetto al baseline			Variazione di peso rispetto al baseline		
Lixisenatide N=315	Exenatide N=315	Differenza tra i trattamenti (%) (IC95%)	Lixisenatide N=315	Exenatide N=315	Differenza tra i trattamenti (%) (IC95%)
-0,79	-0,96	0,17 (0,03 a 0,29)	-2,96	-3,98	1,02 (0,456 a 1,581)

Lixisenatide come terapia aggiunta a metformina in confronto a sitagliptin (duplice terapia).

Nello studio di Supporto in doppio cieco con comparator attivo, sono stati randomizzati 319 pazienti obesi di età ≤ 50 anni per ricevere per 24 settimane il trattamento con lixisenatide o con sitagliptin in aggiunta alla terapia con metformina. In questo studio l'end point primario è diverso rispetto

ai precedenti studi, si è valutata la variabile combinata della percentuale di pazienti con HbA_{1c} <7% ed una perdita di peso ≥ 5% alla ventiquattresima settimana rispetto ai valori basali. Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i 2 trattamenti (12,0% con lixisenatide vs 7,5% con sitagliptin; p = 0,1696).

Sicurezza:

Almeno una dose di lixisenatide è stata assunta da 3304 pazienti negli studi di fase 2 e 3. Negli studi di fase 2 e 3, il tasso di interruzione del trattamento nei soggetti trattati con lixisenatide è stato del 9.1% rispetto al 6.3% del gruppo di controllo, di cui per motivi di sicurezza almeno il 6.2%.

Gli eventi avversi più comuni con lixisenatide in 2560 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per almeno 6 mesi, come per gli altri agonisti del recettore GLP-1, sono stati **nausea** (26%), **vomito** (10,5%) e **diarrea** (8,3%), in genere disturbi temporanei.

L'ipoglicemia è stata osservata con maggiore frequenza rispetto al placebo quando lixisenatide è stato somministrato in combinazione con metformina (7.0% vs 4.8%) o con sulfonilurea (22.7% vs 15.2%) o con entrambe (22.0% vs 18.4%).

L'incidenza di **effetti avversi cardiaci** è stata del 6.2% nei soggetti trattati con lixisenatide e 4.4% nel gruppo trattato con placebo: in particolare è stata osservata una maggior incidenza rispetto al placebo di palpitazioni (1.5% vs 0.6%), tachicardia (0.7% vs <0.1%), aritmie sopraventricolari (1.1% vs 0.7%) e alterazioni della conduzione cardiaca (0.6% vs 0.1%). La **pancreatite** è stata precedentemente identificata come uno dei potenziali problemi causati dagli agonisti del recettore GLP-1. E' stata osservata una maggiore incidenza di pancreatiti nel gruppo di soggetti trattati con lixisenatide (9 soggetti, 0.3%) rispetto al gruppo trattato con gli altri farmaci (2 soggetti 0.1%).

L'incidenza di **reazioni avverse al sito di iniezione** è stata del 5.3% nel gruppo trattato con lixisenatide e dell'1.9% nei gruppi di controllo. Nel 70% dei pazienti trattati con lixisenatide è stata rilevata la presenza di anticorpi-antilixisenatide e tale percentuale è direttamente correlata alla maggior incidenza delle reazioni avverse nel sito di iniezione. Negli studi di fase 2/3, **neoplasie alla tiroide** sono state osservate in 13 pazienti (0.4%) trattati con lixisenatide rispetto ai 4 pazienti (0.3%) del gruppo trattato con placebo.

Nello studio comparativo con exenatide l'incidenza delle reazioni avverse è stata simile (69,5% per lixisenatide vs 72,2% per exenatide), così come

Riferimenti Bibliografici:

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf
2. Gini R, et al., Chronic disease prevalence from Italian administrative databases in the VALORE project: a validation through comparison of population estimates with general practice databases and national survey, BMC Public Health, 2013, 13:15.
3. Fonseca VA, et al., Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist Lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono), Diabetes Care, 2012, 35(6), 1225-1231.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002445/WC500140449.pdf
5. Ahrén B, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin, Diabetes Care, 2013, 36(9) 2543-2550.
6. Bolli GB, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1), Diabetic Medicine, 2014, 31(2) 176-184.

quella delle reazioni avverse gravi (2,8% vs 2,2%).

Nel gruppo della lixisenatide è stata significativamente minore l'incidenza di nausea (24,5 % vs 35,1%) e dell'ipoglicemia sintomatica (2,5% vs 7,9%), mentre l'incidenza delle reazioni avverse locali nel sito di iniezione è stato superiore nel gruppo trattato con lixisenatide (8,5% vs 1,7%)⁹. E' attualmente in corso lo studio ELIXA che intende valutare la sicurezza di lixisenatide a livello cardiovascolare in soggetti con T2DM che hanno recentemente avuto una sindrome coronarica acuta. I risultati sono attesi nel 2015.

Costo:

Il costo di un mese di terapia con lixisenatide 20 µg/die è di € 112,22 (prezzo al pubblico) o € 82,03 (prezzo distribuzione per conto) rispetto ai 127,35 € (prezzo al pubblico) o 93,44 € (DPC) del trattamento mensile con exenatide 5 µg 2 volte al die). Il costo della terapia mensile di altri trattamenti di seconda linea antidiabetica è: € 66,32 (prezzo al pubblico) o € 53,38 (DPC) con saxagliptin 5 mg/die; € 10,71 (prezzo al pubblico) con pioglitazone 15 mg/die; € 3,40 con gliclazide 30 mg/die; € 5,20 con repaglinide 2 mg/die.

Visto dagli altri:

Scottish Medicines Consortium. E' stata autorizzata la rimborsabilità di Lixisenatide limitatamente ai pazienti per i quali risultino appropriati gli agonisti della GLP-1, in alternativa ai GLP-1 attualmente in commercio (exenatide, lixisenatide). www.scottishmedicines.org.uk published 09 September 2013

Osakidetza. INFAC N° 214/2014. Le evidenze attuali non dimostrano alcun vantaggio terapeutico di Lixisenatide in termini di efficacia di sicurezza e di costo rispetto agli altri antidiabetici compresi quelli appartenenti al gruppo degli incretino mimetici. Non ci sono studi relativi alla morbi-mortalità né sulla sicurezza a lungo termine¹¹.

IQWiG (Germania): Il valore aggiunto di Lixisenatide non è stato dimostrato. Dal 1° aprile 2014 il farmaco non è distribuito in Germania. (https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/zusatznutzen_von_lixisenatid_ist_nicht_belegt.3664.html)

7. Pinget M, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGol-P), Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013, 15 1000-1007.
8. Rosenstock J, et al., Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycaemia in Type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S), J Diabetes Complications, 2014, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.012.
9. Rosenstock J, et al., Efficacy and safety of lixisenatide once-daily versus exenatide twice-daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week randomized, open-label, active controlled study (GetGoal-X), Diabetes Care, 2013, 36(10), 2945-51.
10. www.scottishmedicines.org.uk published 09 September 2013
11. Osakidetza. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de atención primaria de euskadi informe de evaluación n° 214/20

LINACLOTIDE

Codice ATC: A06AX04 Altri farmaci per la stipsi
Constella®_ Almirall S.A.

Confezioni in commercio: 10 capsule rigide di 290 microgrammi) PVP: € 32,84.

Data approvazione EMA (procedura centralizzata): 26 novembre 2012. **AIC AIFA:** 14/03/2013.

Classificazione ai fini della rimborsabilità: classe C- Tipo di ricetta: RR (ricetta ripetibile).

Indicazioni: Trattamento sintomatico della sindrome dell'intestino irritabile da moderata a grave con costipazione (IBS-C) negli adulti.

Posologia e modalità di somministrazione: Una capsula (290 microgrammi) una volta al giorno, assunta almeno 30 minuti prima di un pasto. Il medico deve periodicamente valutare la necessità di proseguire il trattamento. Se i pazienti non riscontrano un miglioramento dei loro sintomi dopo 4 settimane di trattamento, è opportuno visitare nuovamente il paziente e riconsiderare il beneficio e i rischi di proseguirlo. Nei pazienti anziani il trattamento deve essere attentamente monitorato e rivalutato periodicamente, e non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti.

Controindicazioni: Ipersensibilità al linaclotide o ad uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nella specialità medicinale; pazienti con ostruzione gastrointestinale meccanica accertata o presunta.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

In assenza di studi di confronto con antispasmodici e/o lassativi, il ruolo di linaclotide nei pazienti affetti da IBS-C da moderata a grave, resta da definire. Il costo del farmaco è elevato.

PUNTI CHIAVE:

- Linaclotide, un agonista dei recettori della guanilato ciclasi C con attività analgesica viscerale e secretiva; per via orale ha una bassa biodisponibilità e agisce localmente sul tratto gastrointestinale. Il suo uso è stato approvato per il trattamento sintomatico della sindrome dell'intestino irritabile da moderata a grave con stipsi (IBS-C) negli adulti
- Linaclotide alla dose di 290 mcg è stato valutato in due studi clinici controllati verso placebo in doppio cieco su circa 1.600 pazienti per un periodo breve (12 e 24

settimane rispettivamente). Gli end point in entrambi gli studi hanno valutato la risposta a 12 settimane del dolore/disagio addominale e, nel secondo studio, il miglioramento dei sintomi a 12 e 24 settimane.

- Una revisione sistematica e metanalisi dei 3 studi disponibili su linaclotide ha riportato un modesto miglioramento del dolore addominale e del disagio, nonché una risposta globale positiva rispetto al placebo.
- L'evento avverso più frequente con linaclotide è stata la diarrea, specialmente all'inizio del trattamento e in pazienti anziani. Sono stati osservati dolori addominali e flatulenza.

Background:

La sindrome dell'intestino irritabile (SII o IBS dall'inglese Irritable Bowel Syndrome) è un disturbo cronico della funzione intestinale, caratterizzato da dolore addominale o disagio associato alla defecazione, gonfiore addominale e disfunzioni intestinali (stipsi, diarrea o entrambe). L'IBS può causare alterazioni del sonno, stress, ansia e letargia, influenzare le capacità lavorative e avere ripercussioni sull'intera qualità di vita dei pazienti[1]. Si stima che la prevalenza dell'IBS sia compresa tra il 5 e il 20% nella popolazione generale; si manifesta con una frequenza doppia nelle donne rispetto agli uomini e più spesso nei pazienti di età inferiore ai 55 anni²⁻⁴.

La diagnosi della sindrome dell'intestino irritabile si basa su una valutazione globale dei sintomi e sull'esclusione di altre cause organiche². In base ai criteri diagnostici di Roma III, la sindrome dell'intestino irritabile viene classificata in 4 sottotipi sulla base delle manifestazioni intestinali predominanti: diarrea (IBS-D), stipsi (IBS-C), entrambe (IBS-M), e IBS non classificabile. Secondo i criteri Roma III, l'IBS-C è caratterizzato dalla presenza di sintomi intestinali per almeno 6 mesi, con la comparsa di dolori addominali ricorrenti o disagio per almeno 3 giorni al mese nei 3 mesi precedenti; il dolore o il disagio si associa ad alterata frequenza dell'alvo e/o ad una alterata consistenza delle feci; in aggiunta si caratterizza per la presenza di feci dure o caprine in una percentuale superiore al 25% delle defecazioni¹.

Il trattamento sintomatico della sindrome dell'intestino irritabile consiste nell'impiego di lassativi, antidiarroici e antispasmodici, raccomandati da diverse linee guida con scarse evidenze. In alternativa vengono impiegati farmaci quali antidepressivi triciclici e SSRI o antibiotici quando si sono dimostrate inefficaci modifiche dello stile di vita quali riduzione dello stress, una dieta varia o interventi psicologici⁵. Fino ad oggi non erano presenti farmaci autorizzati specificatamente per il trattamento dell'IBS in Europa. Linaclotide è

stata recentemente autorizzata per il trattamento sintomatico della sindrome dell'intestino irritabile da moderata a grave con stipsi (IBS-C) negli adulti. Linaclotide è un agonista dei recettori della guanilato ciclasi C (GC-C) con attività analgesica viscerale e secretiva; somministrato per via orale ha una bassa biodisponibilità e agisce localmente sul tratto gastrointestinale⁵. Sia il linaclotide che il suo metabolita attivo si legano al recettore della GC-C sulla superficie luminale dell'epitelio intestinale, stimolando la produzione intracellulare di cGMP che regola i fluidi intestinali e la secrezione degli elettroliti nel lume intestinale. Attraverso la sua azione a livello di GC-C, il linaclotide ha dimostrato di ridurre il dolore viscerale aumentando il transito gastrointestinale in modelli animali e nel colon nell'uomo⁵.

Efficacia:

Il dossier di valutazione clinica di linaclotide si basa su due studi clinici principali di fase III⁶⁻⁸ randomizzati, in doppio cieco, con disegno per gruppi paralleli per un totale di circa 1.600 pazienti (rispettivamente 800 e 804 pazienti) con diagnosi di IBS-C da moderata a grave, secondo i criteri stabiliti da Roma II. Gli studi clinici hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di linaclotide in capsule orali da 290 mcg somministrate una volta al giorno in confronto a placebo (1:1).

Nel trial 1^{6,8} i pazienti sono stati trattati per 12 settimane al termine delle quali è seguito un periodo in cui i pazienti sono stati ulteriormente randomizzati a 4 settimane senza trattamento per valutare gli effetti della sospensione dal farmaco: ai pazienti che avevano ricevuto placebo è stata data linaclotide, mentre i pazienti che avevano assunto linaclotide sono stati randomizzati a placebo o linaclotide. Nel trial 2^{7,8} i pazienti sono stati trattati per 26 settimane; tuttavia gli endpoint primari e la maggior parte dei secondari sono stati valutati a 12 settimane e a 26 settimane come endpoint aggiuntivi. Gli endpoint di sicurezza sono stati valutati a 26 settimane.

In entrambi i trial i pazienti potevano assumere farmaci al bisogno per la stipsi severa (bisacodile in compresse da 5mg o in supposte da 10mg). Inoltre nel trial 1, i pazienti che assumevano nei 30 giorni precedenti la visita di screening in modo continuativo fibre, lassativi o probiotici hanno continuato ad assumerli, mantenendo lo stesso dosaggio per l'intera durata dello studio. Nel trial 2 non è stato riportato l'uso di farmaco concomitanti.

I due *endpoint* primari per entrambi gli studi sono stati:

- risposta a 12 settimane del dolore/disagio addominale, definito come miglioramento di almeno il 30% rispetto al basale nel punteggio medio del dolore addominale o del disagio addominale per almeno 6

settimane sulle 12 di trattamento, senza alcun peggioramento della sintomatologia.

- miglioramento a 12 settimane dei sintomi, definito come alleviamento 'considerevole' o 'completo' per 6 settimane sulle 12 di trattamento. In aggiunta, nel secondo trial, gli endpoint primari e secondari sono stati valutati anche a 26 settimane di trattamento.

In entrambi gli studi clinici, circa il 54% dei pazienti trattati con linaclotide ha mostrato un miglioramento nel punteggio dei disturbi addominali in 6 settimane su 12 di trattamento, in confronto a circa il 40% in chi aveva ricevuto placebo ($p < 0,0001$). In aggiunta, circa il 38% dei pazienti trattati con linaclotide ha mostrato un miglioramento dei sintomi, definito come alleviamento considerevole o completo per 6 su 12 settimane, misurato come 7 punti sulla scala Likert, in confronto a circa il 18% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$).

In aggiunta agli endpoint primari, numerosi endpoint secondari si sono dimostrati significativamente superiori, inclusi il cambiamento nella frequenza dei movimenti intestinali spontanei completi, la consistenza delle feci, la severità dei gonfiore e della tensione addominale. Ciononostante, circa la metà dei pazienti in tutti e due gli studi, hanno risposto in maniera insufficiente a linaclotide, portando così alla raccomandazione che i medici debbano valutare periodicamente i pazienti e riconsiderare il trattamento in caso non ci siano miglioramenti della sintomatologia dopo 4 settimane.

Una recente meta-analisi ha incluso gli RCT di valutazione dell'efficacia di linaclotide in pazienti adulti (età > 18 anni; ≥ 90 % donne, età media: 44 anni) con diagnosi di IBS-C secondo i criteri di Roma II o III, rispetto a placebo, per un totale di 4 studi inclusi⁹. La metanalisi riporta per linaclotide un profilo rischio-beneficio moderatamente favorevole in confronto a placebo. Rimane da definire se il beneficio può essere esteso anche alla popolazione maschile vista la scarsa rappresentatività (≤ 10 %) negli studi. Inoltre nessuno studio ha descritto le terapie concomitanti assunte al bisogno, né i loro effetti clinici se presenti⁹.

Sicurezza:

Gli eventi avversi sono stati valutati a 12 settimane nel trial I e a 26 settimane nel trial II^{6,7}. L'evento avverso più riportato è stata la diarrea, più frequente nei gruppi trattati con linaclotide rispetto al placebo. Esso ha determinato la sospensione del trattamento rispettivamente nel 5,7% e nel 4,5% dei pazienti trattati con il farmaco nel trial I e II, in confronto a 0,3% e 0,2% nei gruppi placebo. Raramente sono state osservate complicazioni gravi della diarrea quali modifiche nei livelli sierici di bicarbonato e potassio, disidratazione, vertigini e/o sincope.

La diarrea si è manifestata più frequentemente nelle prime due settimane dall'inizio del trattamento. Una metanalisi condotta sui 3 RTCs con 1.773 pazienti, ha mostrato che un maggior numero di pazienti che assumevano linaclotide hanno avuto diarrea che ha richiesto una sospensione del trattamento (RR 14,75; 95% CI 4,0-53,8); nessuna eterogeneità è stata trovata tra gli studi inclusi ($I^2=0\%$, $p=0.55$)⁹. L'incidenza di altre reazioni avverse è stata simile nei gruppi trattati con linaclotide vs placebo, eccetto che per i dolori addominali e la flatulenza nel trial I, significativamente più frequenti nel gruppo in trattamento con linaclotide rispetto a placebo. Solo il 5% dei pazienti arruolati aveva più di 65 anni ed è stato notato un aumento della frequenza della diarrea nei soggetti più anziani (>65 anni), in quelli ipertesi e diabetici⁵. L'EMA ha richiesto uno studio post-marketing per definire la sicurezza a lungo termine della linaclotide, rivolta specialmente ai pazienti anziani. I risultati non sono ancora disponibili¹⁰.

Costo:

Una capsula di Constella® costa 3,284 euro. Il farmaco attualmente non è rimborsato dal SSN. Al prezzo attuale, l'assunzione di 1 cps/die per 4 settimane (dove si prevede una rivalutazione del paziente) determinerebbe un costo, a carico del paziente, di circa 92 €. In un anno il costo a carico del paziente è superiore a 1.000 €.

Visto dagli altri:

NICE¹¹: Rimane da stabilire dove si collochi linaclotide tra i vari trattamenti esistenti per la gestione dei sintomi dell'IBS-C, quali l'uso concomitante di antispasmodici e lassativi. Sarebbero opportuni nuovi studi che confrontino l'uso di linaclotide con i farmaci già in uso.

Scottish Medicines Consortium¹²: Linaclotide può essere impiegata limitatamente ai pazienti che non hanno risposto adeguatamente o che non tollerano gli altri trattamenti impiegati per l'IBS-C negli adulti, quali lassativi o antispasmodici

Riferimenti bibliografici:

- 1_Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480–91.
- 2_Suares NC, Ford AC. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Discov Med*. 2011;11(60):425–33.
- 3_Hungin AP, Chang L, Locke GR, et al. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1365–75.
- 4_Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, et al. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(5):643–50.
- 5_European Medicines Agency. Constella (linaclotide): Assessment report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf. Accessed 3 Apr 2014.
- 6_S. Rao, A.J. Lembo, S.J. Shiff *et al*. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *American Journal of Gastroenterology*, 107 (2012), pp. 1714–1724.
- 7_W.D. Chey, A.J. Lembo, B.J. Lavins *et al*. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am Journal of Gastroenterology*, 107 (2012), pp. 1702–1712.
- 8_E. Quigley, J. Tack, W.D. Chey *et al*. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C – a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther*, 37 (2013), pp. 49–61
- 9_D.K. Atluri, A.K. Chandar *et al*. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 26 (2014), pp 499-509.
- 10_M. Berntgen *et al*. Linaclotide for treatment of irritable bowel syndrome—The view of European regulators. *Digestive and Liver Disease* 45 (2013) 724–726.
- 11_NICE: ESNM16: Irritable bowel syndrome with constipation in adults: linaclotide. 9 Apr 2013.
- 12_ http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/869_13_linaclotide_Constella/Briefing_Note_linaclotide_Constella

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Gennaio-aprile 2014

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/ Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Metformina/Saxagliptin	Komboglyze® Bristol-Myers Squibb 56 cpr riv 2,5 + 850 mg € 58,81 56 cpr riv 2,5 + 1000 mg € 58,81 Ricetta Rrl Classe A PHT PT web based	-Trattamento del diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con la dose massima tollerata di metformina da sola o in quei pazienti già in trattamento con l'associazione saxagliptin e metformina in compresse separate - in combinazione con insulina (terapia di associazione tripla), quando l'insulina e la metformina da sole non forniscono un controllo glicemico adeguato. - in combinazione con una sulfonilurea (cioè terapia di associazione tripla), quando la dose massima tollerata di metformina e della sulfonilurea non fornisce un controllo glicemico adeguato
Lixisenatide Vedi pagina 29	Lyxumia® Sanofi-Aventis 1 penna 10 mcg 3 ml € 56,12 2 penne 20 mcg 3 ml € 112,22 1 penna 10 mcg + 1 penna 20 mcg € 112,22 Ricetta Rrl Classe A PHT PT web based	In associazione ad altri antidiabetici e/o insulina nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 quando questi non forniscono un adeguato controllo glicemico
Tegafur/Gimeracil/Oteracil	Teysuno® Nordic Group Bv 42 cps 15+4,35+11,8 mg € 199,88 126 cps 15+4,35+11,8 mg € 599,62 42 cps 20+5,8+15,8 mg € 266,48 84 cps 20+5,8+15,8 mg € 532,98 Ricetta Rrnl Classe A PHT-monitoraggio addizionale	Negli adulti per il trattamento del carcinoma gastrico avanzato quando somministrato in associazione con cisplatino
Ingenolo Mebutato	Picato® Leo Pharma 3 tubi gel transd 150 mcg/g € 96,27 2 tubi gel transd 500 mcg/g € 96,27 Ricetta: Rrl Classe A	Trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti
Avanafil Nel numero 3/Infofarma	Spedra® Menarini Ind. Farm. Riun. 4 cpr 50 mg € 20,00 4 cpr 100 mg € 25,00 4 cpr 200 mg € 41,00 Ricetta: Rr Classe C	Trattamento della disfunzione erettile nell'uomo adulto

Indacaterolo maleato/ - glicopirronio bromuro Nel numero 3/Infofarma	Ultibro Breezhaler® Novartis 30 cps 85+43 mcg € 79,71 Ricetta: Rr Classe C(nn)	Terapia broncodilatatrice di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).
Vaccino herpes zoster vivo attenuato Nel numero 3/Infofarma	Zostavax® Sanofi Pasteur 1fl polv+siringa 0,65 ml € 192,40 Ricetta: Rr Classe C	Prevenzione dell'herpes zoster e della nevralgia postherpetica associata all'herpes
Linaclotide Vedi pagina 32	Constella® Almirall 10 cps 290 mcg € 32,84 Ricetta: Rr Classe C	Trattamento sintomatico della sindrome dell'intestino irritabile da moderata a grave con costipazione negli adulti.

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/ Prezzo ex-factory	Ditta	Indicazioni
Axitinib	Inlyta® 56 cpr riv 1 mg € 798,01 56 cpr riv 5 mg € 3990,01 Ricetta: Rnrl Classe H	Pfizer	Trattamento del carcinoma renale avanzato nei pazienti adulti, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib o con una citochina
Enzalutamide	Xtandi® 112 cps molli 40 mg Prezzo ex factory non ancora disponibile; € 7.491,00 (pvp) Ricetta: Rnrl Classe C(nn)	Astellas Pharma	Trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel
Regonafenib	Stivarga® 3 fl 28 cpr riv 40 mg Prezzo non disponibile Ricetta: Rnrl Classe C(nn)	Bayer	Trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili (chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR)
Ocriplasmin	Jetrea® 1FL 0,5 mg 0,2 ml € 3100,00 Ricetta: Osp Classe C(nn)	Alcon	Trattamento della trazione vitreomaculare, compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore o pari a 400 micron.
Radio-223ra-dicloruro	Xofigo® ev 1 fl 1000 kbq/ml 6 ml Prezzo non disponibile Ricetta: Osp Classe C (nn)	Bayer	Trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note

Nota - La classe di rimborsabilità si riferisce al momento in cui è pubblicata in GU la determina AIFA in cui sono riportati il numero di AIC del medicinale, la classificazione ai fini di rimborsabilità e fornitura, il prezzo di vendita. Sono possibili successive variazioni di classe e di prezzo in seguito a negoziazione tra AIFA e ditte produttrici. Pvp: prezzo vendita al pubblico.

R Zimol
ULSS 21
Legnago

REVOCHE SOSPENSIONI E RITIRI

in G.U. o da Nota Informativa Importante
dal 01.02.2014 al 15.04.2014

REVOCA PER RINUNCIA DELLA DITTA

CLORAMFENICOLO

Antibiotici – S01AA01

Mycetin® FARMIGEA

coll 1 fl 2,5 mg/ml 10 ml

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altri colliri
contenenti questa concentrazione di principio attivo.

In commercio rimangono colliri ad una concentra-
zione pari a 4 mg.

RITIRO PER MOTIVI DI SICUREZZA

MIDAZOLAM

Derivati benzodiazepinici – N05CD08

Buccolam® VIROPHARMA SRL

os soluz 4 siringhe 2,5, 5, 7,5 e 10 mg

Classe A Nota 93 PT AIFA RRL (pediatra, neurologo,
neuropsichiatra infantile)

NDR: L'AIFA ha disposto il ritiro di tale medicinale
come misura precauzionale, poiché durante
un'ispezione routinaria presso il sito di produzione
è stato identificato un potenziale rischio di contami-
nazione con un farmaco antineoplastico denominato
amsacrina. Non è stata sinora rilevata alcuna pre-
senza di amsacrina nei campioni di Buccolam® ana-
lizzati, ma sono in corso ulteriori verifiche.

RICLASSIFICAZIONI

in G.U. dal 01.02.2014 al 31.03.2014

BETAMETASONE

Corticosteroidi, attivi (gruppo III) – D07AC01

Ecoval® GLAXO SMITHKLINE

crema 0,1% 30 g

emuls cut 0,1% 30 g

unguento 0,1% 30 g

Riclassificazione (GU n. 33 del 10.02.2014)

Dalla classe A RR Nota 88 alla classe C RR

RR: medicinale soggetto a prescrizione medica ri-
petibile

DIFLUOCORTOLONE

Corticosteroidi, attivi (gruppo III) – D07AC06

Cortical® VISUFARMA

crema 0,2% 30 g

Riclassificazione (GU n. 33 del 10.02.2014)

Dalla classe A RR Nota 88 alla classe C RR

RR: medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile

In base all'art. 11, comma 1 del DL n. 158/2012, che
dispone una revisione straordinaria del Prontuario
Farmaceutico, sono stati riclassificati i seguenti far-
maci in Classe C, poiché terapeuticamente superati
(G.U. n. 72 del 27.03.2014)

BAMIFILLINA

Altri farmaci sistemici per le sindromi ostruttive delle vie
respiratorie – R03DA08

Bamifix® CHIESI FARMACEUTICI

Briofil® TEOFARMA

30 cpr riv 600 mg

Dalla classe A RR alla classe C RR

RR: medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile

CABERGOLINA

Agonisti della dopamina – N04BC06

Tutte le specialità

20 cpr 1 mg

20 cpr 2 mg

Dalla classe A RNRL PT alla classe C RNRL PT neurolo-
go, neuropsichiatra, geriatra, psichiatra

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

CIMETIDINA

Antagonisti dei recettori H2 – A02BA01

Ulis® S.F.GROUP

30 cpr 800 mg

30 buste 800 mg

Dalla classe A RR Nota 48 alla classe C RR

RR: medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile

DIIDROERGOTAMINA

Alcaloidi della segale cornuta – N02CA01

Diidergot® TEOFARMA

20 cpr 3 mg

os soluz 2 mg/ml 15 ml

Seglor® PHARMAFAR

30 cps 5 mg

Dalla classe A RR alla classe C RR

RR: medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile

DINOPROSTONE

Prostaglandine – G02AD02

Prostin E2® PFIZER ITALIA

ev 1 fl 0,75 mg 0,75 ml

Dalla classe H OSP alla classe C OSP

OSP: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile.

30 cpr riv **4 mg**

Dalla classe A RR alla classe C RR

RR: medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile

METERGOLINA

Inibitori della prolattina – G02CB05

Liserdol[®] TEOFARMA

TEMOPORFIN

Citostatici – L01XD05

FOSCAN[®] BIOLITECH FHARMA

ev 1 fl 4 mg/ml 5 ml

Dalla classe H OSP alla classe C OSP

OSP: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile.

GENERICI

in commercio dal 14.02.2014 al 31.03.2014

NUOVI PRINCIPI ATTIVI:

CILOSTAZOLO

Antiaggreganti piastrinici – B01AC23

Cilostazolo Sandoz[®]

28 cpr **100 mg** - € 29,58

Classe C RR

Classe A Nota 85 PT/PHT RRL (neurologo, geriatra, psichiatra)

SUMATRIPTAN

Agonisti selettivi dei recettori 5HT1 della serotonina– N02CC01

Sumatriptan SUN PHARMACEUTICALS[®]

sc 2 penne **6 mg** 0,5 ml - € 39,78

Classe A RR

NUOVA FORMULAZIONE

RIVASTIGMINA

Farmaci anti-demenza– N06AD03

Rivastigmina MYLAN[®]

30 cerotti **4,6 mg** € 51,39

30 cerotti **9,5 mg** € 51,39

Variazioni delle indicazioni terapeutiche

in G.U. o recepite da comunicato stampa EMA e/o da Nota Informativa Importante dal 01.02.2014 al 31.03.2014

ACIDO NERIDRONICO	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Bifosfonati– M05BA49</p> <p>Nerixia[®] ABIOTEN PHARMA</p> <p>ev 2 fl 12,5 mg/ml 8 ml</p> <p>Classe H RNRL (internista, ortopedico, oncologo)</p>	<p>Adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> osteogenesi imperfetta; malattia ossea di Paget. <p>Bambini (al di sotto di 18 anni di età):</p> <ul style="list-style-type: none"> osteogenesi imperfetta. 	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Adulti: algodistrofia</p>
DEFERASIROX	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Sostanze chelanti del ferro–V03AC03</p> <p>Exjade[®] NOVARTIS PHARMA</p> <p>28 cpr disp 125 mg</p> <p>28 cpr disp 250 mg</p> <p>28 cpr disp 500 mg</p> <p>Classe A RNRL (ematologo) PHT</p>	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥ 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) in pazienti con beta talassemia major di età ≥ 6 anni; trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è 	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Trattamento del sovraccarico cronico di ferro che richiede terapia chelante quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata in pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione-dipendenti di età ≥ 10 anni.</p>

	<p>controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥ 7 ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) di età compresa tra 2 e 5 anni, oppure quelli con emotrasfusioni non frequenti (< 7 ml/kg/mese) di età ≥ 2 anni - in pazienti con altre anemie di età ≥ 2 anni. 	
FATTORE VIII UMANO DI COAGULAZIONE/FATTORE DI VON WILLEBRAND	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Fattori della coagulazione del sangue– B02BD06 Talate® BAXTER SPA</p> <p>ev 1fl polv 1.000 UI + 750 UI + 1 fl solv + siringa</p> <p>Classe A PT PHT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da deficit congenito (emofilia A) o acquisito di fattore VIII; • malattia di von Willebrand con deficit di fattore VIII. 	<ul style="list-style-type: none"> • La prima indicazione precedente; • trattamento di episodi emorragici in pazienti affetti da malattia di von Willebrand con deficit di fattore VIII, quando non siano disponibili preparazioni specifiche efficaci nel trattamento della malattia di von Willebrand e quando il trattamento con desmopressina (DDAVP) da solo è inefficace o controindicato.
IMMUNOGLOBULINA UMANA NORMALE	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Immunoglobulina, umana normale– J06BA02 Privigen® CSL BEHRING</p> <p>ev 1fl 100 mg/ml 25 ml ev 1fl 100 mg/ml 50 ml ev 1fl 100 mg/ml 100 ml ev 1fl 100 mg/ml 200 ml</p> <p>Classe H OSP</p>	<p>Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con alterata produzione di anticorpi; • ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica che non hanno risposto alla profilassi antibiotica; • ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo in fase di plateau che non hanno risposto all'immunizzazione pneumococcica; • ipogammaglobulinemia in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT); • AIDS congenito con infezioni batteriche ricorrenti. <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trombocitopenia immune primaria (ITP) in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica; • sindrome di Guillain-Barré; • morbo di Kawasaki. 	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) per polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP). Esistono solo esperienze limitate sull'uso delle immunoglobuline endovenose nei bambini con CIDP.</p> <p>AIFA ha dato parere negativo alla rimborsabilità della nuova indicazione terapeutica</p>

STRONZIO RANELATO	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Farmaci che agiscono su struttura e mineralizzazione ossee – M05BX03</p> <p>Osseor[®] STRODER Protelos[®] SERVIER ITALIA 28 buste 2 g</p> <p>Classe A Nota 79 RRL (reumatologo, internista, geriatra, endocrinologo)</p>	<p>Finora:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trattamento dell'osteoporosi severa: nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca; • Trattamento dell'osteoporosi severa: negli uomini adulti che presentano un aumentato rischio di frattura. <p>La decisione di prescrivere il ranelato di stronzio deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente.</p>	<p>Trattamento dell'osteoporosi severa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nelle donne in postmenopausa; • negli uomini adulti ad alto rischio di fratture, per i quali il trattamento con altri medicinali per la terapia dell'osteoporosi non sia possibile a causa, ad esempio, di controindicazioni o intolleranza. Nelle donne in postmenopausa il ranelato di stronzio riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.
TOSSINA BOTULINICA DI CLOSTRIDIUM BOTULINUM TIPO A	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Miorilassanti ad azione periferica– M03AX01</p> <p>Botox[®] ALLERGAN im 1 fl polv 100 U Allergan Classe H OSP</p> <p>im 1 fl 200 U Allergan Classe C OSP</p>	<p>BOTOX è indicato per il trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale e delle distonie focali associate; • della distonia cervicale (torcicollo spasmodico); • della spasticità focale: <ul style="list-style-type: none"> - associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale, di età ≥ 2 anni; - del polso e della mano in pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale. • Iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico. • Incontinenza urinaria in pazienti adulti affetti da iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica causata da lesione stabilizzata del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla. • Sollievo sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata ≥ 15 giorni al mese di cui almeno 8 giorni con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania. 	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Disfunzioni della vescica: vescica iperattiva idiopatica con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza in pazienti adulti che non abbiano una risposta adeguata o siano intolleranti ai farmaci anticolinergici.</p>

NUOVE REGOLE PER GLI STUDI CLINICI IN EUROPA: Più trasparenza

Con 594 voti favorevoli (17 sfavorevoli e 13 astensioni), il Parlamento Europeo ha recentemente approvato il nuovo regolamento europeo sugli studi clinici, che va a sostituire la precedente Direttiva.

Una volta approvato anche dal Consiglio Europeo, nel 2016 entrerà in vigore.

Tra le principali modifiche, è da segnalare la creazione di un unico database europeo di registrazione degli studi in corso nei paesi dell'Unione. Gli studi dovranno essere registrati prima del loro inizio e, una volta conclusi, dovrà essere pubblicato un riassunto dei risultati entro un anno della loro conclusione.

Inoltre, un rapporto, conosciuto come *Clinical Study Report* (CSR), conterrà tutti i dati clinici commercialmente non sensibili, permettendo di avere

accesso ai risultati dello studio una volta che il farmaco è stato autorizzato alla sua commercializzazione (o, addirittura, qualora il farmaco abbia ritirato l'autorizzazione dall'EMA). La definizione di cosa s'intenda per dato sensibile è fondamentale per l'accesso ai dati e, in ogni caso, dovrebbe garantire la protezione dell'anonimato dei pazienti. Attualmente, da parte dell'Institute of Medicine è stata avviata una pubblica consultazione circa la condivisione dei dati derivati dai clinical trials. Tale iniziativa rappresenta un'opportunità per questa istituzione di sviluppare linee guida sulla trasparenza e l'accesso ai risultati degli studi clinici, attualmente in possesso esclusivamente delle agenzie regolatorie sul farmaco.

Più informazione su: www.isdbweb.org

Ian Schofield :**TTIP on the menu at EU-US summit** *SCRIP Daily Alert* 26 March 2014
<http://www.iom.edu/Activities/Research/SharingClinicalTrialData/2014-MAY-05.aspx>

UN PERICOLOSO PARTENARIATO: A PROPOSITO DEL TTIP

Fra l'Unione Europea (UE) e gli USA è in corso un negoziato relativo al Trattato transatlantico su commercio e investimenti (TTIP), in cui è coinvolta anche l'industria farmaceutica. In tale incontro bilaterale, sia gli USA che l'UE vogliono includere tematiche non tradizionalmente correlate a questo tipo di negoziati, quali gli aspetti commerciali di tipo tariffario, ma si prospetta che si vogliano includere anche misure regolatorie non tariffarie che riguardano il commercio tra i due continenti. Ciò potrebbe comprendere gli standard e il contesto legale per la regolamentazione tecnica, i diritti di proprietà intellettuale e misure di protezione sugli investimenti.

Concretamente, attraverso tali trattative l'industria farmaceutica, vorrebbe uniformare e ampliare la protezione della confidenzialità commerciale, limitando così le richieste di trasparenza che l'UE sta

portando avanti nell'ambito dell'accesso ai dati della ricerca clinica (vedi sopra). Altre preoccupanti proposte riguarderebbero i limiti sulle politiche nazionali dei prezzi e di rimborsabilità dei farmaci, attualmente a carico dei sistemi sanitari nazionali. Queste trattative, pur avendo un forte impatto su milioni di europei, sono portate avanti in segreto (solo pochi membri del Parlamento Europeo hanno avuto un accesso limitato e occasionale ai testi del trattato). L'opacità di queste trattative e la forte influenza che le corporazioni hanno al loro interno rappresentano un serio pericolo per i cittadini europei.

Varie organizzazioni, tra cui l'ISDB hanno reso pubblico una *position paper* per rendere pubblici i rischi che questo trattato può comportare per gli europei.

The transatlantic Trade and Investment Partnership (TTIP): A civil society response to the Big Pharma wish list.
http://english.prescrire.org/Docu/DOCSEUROPE/20140324CivilSocietyResponseBigPharmaWishList_final.pdf.

ANCORA GLI ANTIINFLUENZALI: GLI EFFETTI AVVERSI DELL'OPACITA'

Sono stati pubblicati gli aggiornamenti di due revisione sistematiche Cochrane sugli antiinfluenzali oseltamivir e zanamivir. Il lavoro rappresenta l'analisi più completa dei dati finora disponibili su questi due farmaci, finalmente resi accessibili dopo una lunga battaglia durata più di 4 anni. I risultati confermano che nessuno di questi antiinfluenzali ha dimostrato in modo convincente di ridurre il rischio di ricovero oppure di complicanze dovute

all'influenza. Per altro verso, la riduzione dei sintomi è risultata assai modesta (mezza giornata). Si calcola che 20 miliardi di soldi pubblici (in dollari) siano stati spesi nell'approvvigionamento di tali farmaci, il cui bilancio rischio-beneficio risulta negativo. Questo è un caso emblematico dell'importanza di poter accedere ai dati della ricerca clinica. Le revisione sistematiche e i relativi editoriali sono accessibili sul BMJ del 10 aprile.