

**Novembre
2014**

5

EDITORIALE

Le politiche del
farmaco

FORUM CLINICO

Riconsiderare la
terapia con PPI

Trattamento
aggressivo del
diabete 2?
Meglio di no

Perché il prezzo di
Sovaldi[®]
(sofosbuvir) è così
elevato?

**POLITICHE DEL
FARMACO**

Un progetto
dell'EMA: licenza
adattiva dei
medicinali

**NOVITÀ SULLE
REAZIONI
AVVERSE**

**SINTESI
NORMATIVA
IN
AMBITO SANITARIO**

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

Ingenolo
mebutato

Nuove Entità
Terapeutiche

**MODIFICHE DEL
PRONTUARIO**



InfoFARMA

INFORMAZIONE INDIPENDENTE

E

AGGIORNAMENTO SANITARIO

<http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>



G. Traversa

Istituto
Superiore
della Sanità,
Roma

LE POLITICHE DEL FARMACO

C'è una novità nel panorama delle riviste italiane che aderiscono all'International Society of Drug Bulletin (ISDB). Il primo di dicembre parte un'iniziativa comune, con la creazione di una rubrica dal titolo "Le politiche del farmaco". I lettori potranno accedere liberamente ai contributi messi a disposizione nella rubrica condivisa da ciascuna delle riviste di informazione indipendente sul farmaco.

Questa rubrica ha l'ambizione di commentare, potenzialmente, ogni proposta, iniziativa, decisione che abbia un minimo rilievo nel campo del farmaco, dalle procedure della ricerca alle modalità di registrazione dei farmaci, dalla valutazione dell'innovatività e del place in therapy alla definizione dei prezzi, dall'attività delle agenzie regolatorie italiana ed europea (Aifa ed Ema) al ruolo dei servizi farmaceutici locali e regionali, dagli interventi mirati a modificare la pratica prescrittiva del singolo clinico a quelli che cambiano le modalità di accesso della popolazione.

Pensiamo che una discussione pubblica su argomenti che hanno un impatto sui cittadini, sugli operatori, sui decisori, sulle aziende, serve a promuovere la trasparenza e fa sentire meno sole le persone coinvolte. Ci sono infatti molte scelte riguardanti i farmaci, come pure decisioni mancate, sulle quali una persona interessata fa fatica a orientarsi e spesso non sa con chi condividere le riflessioni. Questa rubrica darà una mano a discutere le decisioni prese su temi caldi come pure su quelli che per varie ragioni spesso non raggiungono la soglia dell'attenzione.

Infine, siccome anche la discussione è una pratica che va coltivata e che richiede esercizio, intendiamo approfondire l'analisi dei fatti e favorire il confronto fra opinioni. Cercheremo di dare spazio al maggior numero di soggetti che vogliano contribuire e, in particolare, cercheremo di dare uno spazio ai colleghi più giovani. Sostenere una conoscenza diffusa e l'abitudine al confronto delle idee sono forse il migliore strumento per ridurre il rischio di decisioni sbagliate e per rendere esplicite le scelte mancate.

V. Di Francesco¹
S. Benedetti²

1. Direttore UOC 3^a
Geriatria
2. Direttore f.f.
Gastroenterologia
Azienda Ospedaliera
Universitaria
Integrata Verona

RICONSIDERARE LA TERAPIA CON PPI

Le lesioni del tratto gastrointestinale superiore hanno un enorme impatto in termini di diffusione e di gravità. Progressi rivoluzionari sono stati effettuati nella

comprensione delle cause della malattia peptica in particolare, con la scoperta del ruolo dell'*Helicobacter Pylori*. Molto è stato chiarito sull'azione lesiva dei farmaci sulla mucosa gastroenterica. La terapia in termini di prevenzione, cura e controllo di sintomi e complicanze, poggia ancora però soprattutto sulla riduzione dell'effetto lesivo della secrezione gastrica acida. Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono farmaci molto potenti nell'inibire la secrezione di acido mediante il blocco della pompa protonica, a valle del sistema di controllo su cui agivano, meno efficacemente, i farmaci di prima scelta in precedenza (antimuscarinici, H₂-antagonisti, antigastrinici). La grande efficacia, associata ad un buon profilo di sicurezza, maneggevolezza e costi relativamente bassi, hanno portato ad una enorme diffusione di questi farmaci, spesso al di là delle strette indicazioni cliniche. L'utilizzo su grandi numeri e su periodi prolungati di tempo hanno portato però ricercatori e sistema sanitario a interrogarsi su possibili conseguenze in termini di rischio clinico e di spesa. In particolare in Italia sono stati stabiliti dei criteri di utilizzo in regime di rimborsabilità riportate dalle note AIFA 1 e 48 che corrispondono in larga misura ai limiti di indicazione clinica stabiliti dalla EBM. La nota 1 si riferisce al rischio di sanguinamento e al concetto di "gastroprotezione". La nota 48 norma l'utilizzo nella terapia delle lesioni peptiche a breve e lungo termine.

Nota AIFA 1: Gastroprotezione con PPI in pazienti in terapia cronica con FANS o ASA (acido acetilsalicylico) a basse dosi se presente almeno una delle seguenti condizioni:

- storia di pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica non guarita con terapia eradicante per *Helicobacter*.
- concomitante terapia con terapia anticoagulante orale o steroidi
- età avanzata

Nota AIFA 48: Terapia con PPI in pazienti con patologia peptica:

- **4 settimane** (occasionalmente 6 settimane):
 - ulcera duodenale o gastrica H. pylori positiva
 - per la prima o le prime due settimane nella terapia eradicante H. pylori
 - ulcera duodenale o gastrica H. pylori negativa (primo episodio)
 - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)
- **trattamento prolungato** (da rivedere a 12 mesi):
 - sindrome Zollinger-Ellison
 - ulcera duodenale o gastrica H.pylori negativa recidivante
 - malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

All'interno dei limiti di queste indicazioni AIFA si racchiude la fascia di pazienti per i quali il bilancio rischio- beneficio è sicuramente favorevole. Anche per questi tuttavia è bene ricordare che non si fa riferimento in automatico ai pazienti ultrasessantacinquenni ma a pazienti "in età avanzata" quindi a quelli che hanno una decina di anni in più e comunque ci si rifà al concetto clinico e non anagrafico di paziente fragile.

Molte situazioni al di fuori delle indicazioni di rimborsabilità, pur non supportate da linee guida forti, rientrano in criteri di buona pratica clinica. Questo avviene soprattutto in situazioni di rischio rappresentate da fasi acute di malattia e situazioni cliniche in rapida evoluzione. Tuttavia in molti casi vi è il rischio di perpetuare cronicamente e impropriamente la terapia. Questo rischio è ancora maggiore quando nel passaggio di presa in carico del paziente non sono fornite indicazioni sui tempi e modi di utilizzo dei PPI, per un difetto di documentazione e di comunicazione, per un atteggiamento acritico nei confronti delle prescrizioni o per un ancor meno giustificabile atteggiamento di medicina difensiva.

Per quanto riguarda i farmaci è giusto ricordare che, contrariamente a quanto comunemente si osserva, non vi è indicazione alla “gastroprotezione” in automatico per la concomitante terapia con i farmaci sotto elencati in tabella.

Farmaci che non richiedono “per sé” l’associazione con una gastroprotezione

- Steroidi
- Anticoagulanti orali
- Eparine a basso peso molecolare
- Chemioterapici
- Calcio, ferro, potassio
- Bifosfonati
- Antibiotici

Il timore, non giustificato in assenza di altri fattori di rischio, di sanguinamento provocato da questi farmaci, o la presenza di sintomi dispeptici legati alla loro assunzione portano pazienti e purtroppo anche i medici a considerare i PPI farmaco ancillare, obbligatorio per periodi anche prolungati di tempo.

Alcuni quadri clinici comuni come sindrome dispeptica, gastrite cronica, ernia jatale senza reflusso possono trovare sollievo sintomatologico dall’uso di PPI in fase di riacutizzazione ma nessuna di queste ne richiede l’uso continuato a qualsiasi dose. E’ descritto un effetto rebound della secrezione acida alla interruzione dei PPI, dovuto a ipergastrinemia transitoria PPI correlata: questo può indurre sintomi anche importanti e fenomeni di cronicizzazione del trattamento. Tali situazioni possono essere prevenute con l’informazione del paziente da parte del curante, con l’utilizzo di altri farmaci sintomatici, o nei casi più difficili con l’utilizzo di dosi decrescenti di PPI.

Vi sono inoltre situazioni cliniche nelle quali si vede associare la terapia cronica con PPI senza una reale utilità della soppressione della acidità gastrica nel prevenire lesioni e sintomi. Cirrosi epatica/varici/gastropatia congestizia, insufficienza renale cronica, trapianti d’organo, neoplasie avanzate sono situazioni che fanno scattare spesso in automatico l’indicazione alla “gastroprotezione” nelle quali è invece necessario valutare caso per caso utilità e appropriatezza specie nell’utilizzo protratto. Un esempio di utilizzo improprio dei PPI sono i pazienti anziani gastroresecati trattati ostinatamente e inutilmente con PPI a protezione di una stomia non certo bagnata da acido.

Rischi dell’uso prolungato dei PPI

Le conseguenze negative di una terapia prolungata con PPI non sono naturalmente solo nell’aumento della spesa farmaceutica. Nel bilancio costo/beneficio di una terapia cronica vanno infatti considerati i possibili effetti avversi specifici. Nel caso dei farmaci PPI con l’utilizzo estensivo e ormai molto prolungato sono stati fugati quasi del tutto i dubbi sulle possibili conseguenze degenerative dovute allo

stimolo ipergastrinemico e allo stimolo che regolarmente accompagna una inibizione cronica della secrezione gastrica. Tuttavia sono emersi dati sulla consistente incidenza di effetti avversi dovuti alla marcata e prolungata anacidità gastrica. L'ambiente acido gastrico è indispensabile non solo per la digestione e l'assorbimento di nutrienti fondamentali come le proteine e gli oligoelementi, ma anche per ridurre la carica batterica introdotta con l'alimentazione e le secrezioni orofaringee. L'inibizione marcata dell'acidità prodotta dall'uso continuativo di PPI riduce queste funzioni con conseguenze anche serie in presenza di un organismo defedato o di un ambiente particolarmente a rischio come le comunità. Le due situazioni sono purtroppo di frequente associate negli anziani istituzionalizzati o con frequenti passaggi ospedalieri.

Complicanze della terapia cronica con PPI

- Polmoniti nosocomiali (rischio raddoppiato)
- Infezioni da Clostridium Difficile (rischio triplicato)
- Ridotto assorbimento di Fe, Ca, Vit B12
- Fratture
- Anoressia, dispepsia
- Malnutrizione

Di recente è stata posta molta enfasi sull'interazione fra PPI e terapia con clopidogrel per l'interferenza sul citocromo p.450. In realtà questo aspetto è probabilmente sopravvalutato e può essere facilmente evitato con la somministrazione dei due farmaci a distanza di almeno 6-12 ore l'uno dall'altro.

Gli aspetti legati alle complicanze infettive sia polmonari che intestinali hanno invece grande rilevanza clinica e vanno attentamente valutate nei pazienti ad alto rischio: anziani, ospedalizzati, in terapia antibiotica con

polipatologia. In molte occasioni questi pazienti fragili richiedono una protezione gastrica in condizioni cliniche di acuzie ma è fondamentale che si riveda caso per caso la necessità di prolungare la terapia con PPI anche dopo la dimissione per l'elevato impatto sul rischio di recidive.

Nonostante la spinta alla revisione della spesa causata dalla crisi economica e la crescente evidenza dei rischi clinici della terapia continuativa con PPI, i dati epidemiologici dimostrano un'enorme diffusione del consumo di PPI, specie negli anziani, ben al di là delle indicazioni di note AIFA e delle linee guida.

La prevalenza di una prescrizione inappropriata è stimata fra il 25 e il 70% dei pazienti trattati con PPI sul territorio. Buona parte di questi pazienti ha iniziato la terapia in ospedale o presso un ambulatorio specialistico. Fra il 30 e il 65% di tutti i pazienti ospedalizzati riceve PPI in modo improprio per indicazione o per improprio prolungamento della terapia. Non vi sono dati italiani ma in Gran Bretagna è stato calcolato che nelle lettere di dimissione mancasse in più della metà dei casi una motivazione all'impiego dei PPI, quasi sempre mancava la durata della terapia o l'indicazione a rivedere la terapia. Come conseguenza, veniva stimato un prolungato utilizzo di PPI nel 40% dei dimessi, persistente nella gran parte dei casi oltre i sei mesi dalla dimissione.

C'è motivo di pensare che la situazione sia per lo meno simile nel nostro paese, con l'aggravante di un frequente carico improprio sul SSN nonostante sia stato chiaramente stabilito dal legislatore che "il Medico che opera a qualsiasi titolo nelle strutture pubbliche o accreditate, in fase di visita ambulatoriale o di dimissione deve segnalare al paziente l'eventuale non rimborsabilità del farmaco che prescrive, soprattutto in ordine alle note AIFA (art.15-decies comma 1, DL

229/99). Certo la situazione risulta ancora peggiore se sul territorio che riceve in carico il paziente la prescrizione viene perpetuata in modo acritico, senza rivalutazione ragionata e regolarmente ripetuta.

Quando rivalutare la terapia con PPI

Molti dei pazienti in terapia cronica con PPI sono anziani con polipatologia e politerapia. In questi casi l'indicazione alla terapia con PPI potrebbe apparire quasi obbligatoria. Eppure proprio questi pazienti richiedono una attenta valutazione del bilancio rischio-beneficio poiché sono i soggetti più esposti alle complicanze infettive e alla malnutrizione e i più fragili in termini di impatto clinico delle complicanze. In molti casi, pur in presenza di età avanzata, l'indicazione al PPI può cadere modificando la restante terapia. Ad esempio è possibile rivedere in molti casi l'uso di FANS, la stretta indicazione all'uso di ASA. Valgono in questi pazienti anziani fragili ancor di più quindi le indicazioni a non considerare la necessità di gastroprotezione con i farmaci di frequente uso come cortisonici e gli anticoagulanti salvo storia pregressa di patologia peptica sanguinante. In ogni caso come già detto è importante che sia rivalutata sempre attentamente ogni somministrazione di PPI prolungata nel tempo.

Le amministrazioni sanitarie si stanno impegnando per incentivare la riduzione dell'uso improprio di PPI sia in ospedale che sul territorio ma esiste il rischio concreto che questi interventi perdano efficacia nel difficile passaggio del paziente da uno all'altro nodo della rete assistenziale. Il pensiero rassicurante "poi vedrà il MMG" e l'eco "ci avrà pur pensato il medico ospedaliero" creano possibili equivoci e, quando reiterati, stabiliscono granitiche certezze che nessuno ha esplicitamente sottoscritto

ma che nessuno si sente di smentire. In tal senso, e non solo probabilmente per quanto riguarda i PPI, è auspicabile uno sforzo di comunicazione maggiore e una comune strategia. Per quanto riguarda la nostra Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata ci siamo impegnati a diffondere queste informazioni fra gli operatori e ad applicare una sistematica rivalutazione della terapia con PPI, in particolare al momento della dimissione:

Check list alla dimissione:

- -Rivalutare terapia domiciliare con PPI (e non solo)
- -Rivalutare terapia de-novo con PPI in termini di:
 - appropriatezza
 - durata
- Comunicare esplicitamente le motivazioni della scelta al paziente e al MMG
- Chiarire al paziente la rimborsabilità del farmaco

Riferimenti bibliografici:

- Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. Yang YX1, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. JAMA. 2006;296(24):2947-53.
- Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Arch Intern Med. 2010;170(9):784-790.
- Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. Sarkar M1, Hennessy S, Yang YX. Ann Intern Med. 2008 Sep 16;149(6):391-8.
- Inappropriate prescribing. Criteria, detection and prevention. MN O'Connor, P Gallagher, D O'Maloney. Drugs Aging 2012; 29(6): 437-452.
- Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors, AM Ladd, G Panagopoulos, J Cohen et al. Am J Med Sci. 2014 Jun;347(6):446-51

A. Battaglia¹
A. Donzelli²
M. Font³

1. MMG Verona
2. Consiglio direttivo
Fondazione Allineare
Sanità e Salute
3. Farmacista ULSS 20
Verona

TRATTAMENTO AGGRESSIVO DEL DIABETE T2 ? MEGLIO DI NO

Target stringenti di emoglobina glicata: usque tandem ?

Secondo una metanalisi di ottima qualità, nel diabete tipo 2 terapie ipoglicemizzanti aggressive (rispetto a standard) riducono (forse) del 12% il rischio di microangiopatie, ma aumentano del 118% quello di ipoglicemia grave e del 6% quello di eventi avversi gravi. Non sono emerse prove di efficacia per: mortalità totale, cardiovascolare (potenziale falso negativo); infarto non fatale, amputazione agli arti inferiori, nefropatia, retinopatia e fotocoagulazioni (potenziali falsi positivi); esito composito macrovascolare, ictus non fatale, rivascolarizzazioni coronariche e periferiche, nefropatia terminale e scompenso cardiaco (risultati negativi, ma non ulteriormente indagati).

Introduzione

In un recente e memorabile articolo sul New England Journal of Medicine¹, Hiatt e coll. illustrano in modo lapidario il probabile crollo di un mito nel management del diabete tipo 2 dichiarando che allo stato attuale delle conoscenze non esiste alcuna prova concreta a supporto della necessità di rincorrere rigidi target di emoglobina glicata quali surrogati di un buon grado di controllo metabolico: azioni efficaci sui fattori di rischio cardiovascolare rappresenterebbero invece l'opzione terapeutica a cui dare priorità. In questo articolo illustriamo la fonte di evidenze che riteniamo più importante a sostegno della posizione assunta da questo autore.

Materiali, metodi e risultati

La metanalisi di Hemmingsen, pubblicata alla fine del 2011² e aggiornata nel 2013³, ha considerato studi randomizzati e controllati condotti su pazienti affetti da diabete 2. Per obbedire ai criteri di inclusione gli studi dovevano aver randomizzato soglie glicemiche diverse, espresse da confronti "terapie ipoglicemizzanti aggressive" versus "terapie ipoglicemizzanti convenzionali". La metanalisi ha confrontato l'efficacia dei due approcci sui risultati prodotti per **6 esiti clinici maggiori: mortalità**

cardiovascolare, infarto non fatale, amputazione agli arti inferiori, nefropatia, retinopatia, fotocoagulazioni retiniche, esito composito macrovascolare, ictus non fatale, rivascolarizzazioni coronariche, rivascolarizzazioni periferiche, nefropatia terminale e scompenso cardiaco (**Tabella 1**). La revisione appare di eccellente qualità, in quanto soddisfa tutti gli 11 item considerati dalla check-list AMSTAR⁴ (**Tabella 2**). Gli aspetti peculiari del lavoro di Hemmingsen, oltre alla qualità generale, sono sostanzialmente due.

Prima di tutto la metanalisi ha considerato trial che avevano assegnato ai due bracci livelli glicemici diversi e non trial che avevano raggiunto nei due bracci livelli glicemici diversi: anche se ad un lettore poco esperto le due condizioni possono sembrare pressoché uguali, questa distinzione, come commentano gli stessi autori, è di importanza vitale. Una inferenza statistica sul risultato prodotto dal raggiungimento di una determinata soglia (di glicemia o di emoglobina glicata) può essere infatti formulata solo attraverso un disegno sperimentale tarato ad hoc. Vale a dire organizzando un trial in cui si confrontino **due livelli diversi del parametro glicemico**

studiato, e non **due farmaci diversi**. In un trial *che ha randomizzato farmaci* attribuire un eventuale beneficio *ai livelli glicemici raggiunti* rappresenta una *interpretazione osservazionale di risultati sperimentali* ed equivale all'errore pervicacemente abbracciato dai sostenitori dei target di colesterolemia LDL^{2,3,5-7}. In seconda istanza, Hemmingsen ha eseguito una analisi sequenziale dei risultati prodotti in ciascun confronto (Trial Sequential Analysis o TSA).

Questa complessa analisi statistica, per i cui dettagli si rimanda alla Appendice, viene di solito utilizzata nelle analisi ad interim che a volte si programmano negli RCT allo scopo di interrompere precocemente l'arruolamento qualora il risultato, corretto per l'errore di tipo I associato al mancato raggiungimento delle dimensioni campionarie programmate produca una statistica compatibile con "significatività" dei risultati in direzione dell'efficacia o in direzione del danno.

E' necessario in questa sede sottolineare che la TSA applicata a una metanalisi in presenza di risultati *significativi* o rispettivamente *non significativi* è in grado di discernere tra questi i risultati *falsamente positivi* e i risultati *falsamente negativi*. Infatti (nonostante di ciò raramente si tenga conto) il sample size di una metanalisi non sempre è adeguato agli obiettivi programmati dalla revisione: si consideri che una revisione metanalitica rappresenta sempre e comunque una analisi ex post e che la letteratura raccolta anche attraverso un approccio sistematico può non aver prodotto dati sufficienti a consentire inferenze conclusive.

Le dimensioni ideali del campione di una metanalisi sono condizionate da fattori più complessi di quelli che condizionano il sample size di un

singolo trial. Innanzitutto (come in qualsiasi disegno sperimentale) la dimensione campionaria ideale è inversamente proporzionale alla quantità di errore che si accetta (usualmente: $\alpha < 0,05$; $\beta < 0,20$). In seconda istanza, il sample size dipende dalle dimensioni dell'effetto studiato (più piccola è la differenza da dimostrare tra i due bracci, più grande deve essere il campione).

In terza istanza, la dimensione del campione viene condizionata dal grado di eterogeneità presente entro il pool (vale a dire da differenze tra i risultati dei singoli trial non attribuibili all'effetto del caso).

In quarta istanza, il sample size è influenzato dalla varianza totale del modello (a propria volta dipendente dal numero di pazienti arruolati, dal numero di eventi registrati e dal numero di trial inseriti nel pool)⁸.

E' pertanto assolutamente legittimo, anche se raramente viene fatto, interpretare i risultati di una metanalisi non solo nell'ottica della significatività dei risultati dei singoli confronti ma anche e soprattutto valutando la probabilità di risultati casuali in presenza di "significatività statistica" ai livelli di confidenza comunemente accettati (= falso positivo) e la probabilità di non casuali in assenza di significatività statistica (= falso negativo).

Tabella 1 – Risultati generali della metanalisi

Esito	RR (IC 95%) R=random effect based F=fixed effect based	Eterogeneità entro il pool' (I ²)	Significatività al livello di confidenza 95%	Analisi sequenziale			Qualità della evidenza (GRADE)	Indirizzi operativi
				Sample size teorico	Sample size attuale (%)	Risultato della analisi sequenziale		
Morte da ogni causa	1,00 (0,92-1,08) R	16%	Assente	46.305	33806 (73.0%)	Vero negativo	moderata	Stop a ulteriori ricerche (porterebbero agli stessi risultati negativi)
Morte cardiovascolare	1,06 (0,94-1,21) R	20%	Assente	115.094	33658 (29.2%)	Non può essere escluso un falso negativo	moderata	Ulteriori ricerche potrebbero portare a risultati diversi
Esito composto macrovascolare §	0,91 (0,82-1,02) R 0,93 (0,87-0,99) F	47%	Assente R Presente F	-	-	-	-	La presenza di livelli non bassi di eterogeneità valorizza i risultati random effect based; manca tuttavia l'analisi sequenziale per questo endpoint
Infarto non fatale	0,87 (0,77-0,98) R	13%	Presente	89.450	29021 (32.4%)	Non può essere escluso un falso positivo	moderata	Ulteriori ricerche potrebbero portare a risultati diversi
Stroke non fatale	RR 0,99 (0,84-1,18) R	17%	Assente	-	-	-	moderata	Non viene riportata l'analisi sequenziale
Amputazioni arti inferiori	RR 0,65(0,45-0,94) R	0%	Presente	98.246	5993 (6.1%)	Non può essere escluso un falso positivo	bassa	Ulteriori ricerche potrebbero portare a risultati diversi
Rivascolarizzazioni coronariche	RR 0,81(0,65-1,01) R	0%	Assente	-	-	-	-	Non viene riportata l'analisi sequenziale
Rivascolarizzazioni periferiche	RR 0,93 (0,81-1,06) R	0%	Assente	-	-	-	-	Non viene riportata l'analisi sequenziale
Esito composto microvascolare §	0,88 (0,82-0,95) R	20%	Presente	32.010	25857 (80.7%)	Vero positivo	-	Stop a ulteriori ricerche (porterebbero agli stessi risultati positivi)
Nefropatia §	0,75 (0,59-0,95) R	77%	Presente	503.206	28026 (5.5%)	Non può essere escluso un falso positivo	-	Ulteriori ricerche potrebbero portare a risultati diversi
Nefropatia terminale §	0,87 (0,71-1,06) R	0%	Assente	-	-	-	moderata	Non viene riportata l'analisi sequenziale
Retinopatia	0,79(0,68-0,92) R	53%	Presente	38.260	10230 (26.7%)	Non può essere escluso un falso positivo	-	Ulteriori ricerche potrebbero portare a risultati diversi
Fotocoagulazioni retiniche	0,77 (0,61-0,97) R	43%	Presente	105.351	11142 (10.5%)	Non può essere escluso un falso positivo	-	Ulteriori ricerche potrebbero portare a risultati diversi
Effetti avversi gravi	1,06 (1,02-1,10) R	0%	Presente	10.975	10876 (99.1%)	Vero positivo	-	Stop a ulteriori ricerche (porterebbero agli stessi risultati positivi)
Scompenso cardiaco	0,98 (0,87-1,10) R	***	Assente	-	-	-	-	Non viene riportata l'analisi sequenziale
Ipoglicemia severa §	2,18 (1,53-3,11) R	66%	Presente	100.678	28341 (28.1%)	Vero positivo	alta	Ulteriori ricerche porterebbero agli stessi risultati positivi

§ Outcome con varie definizioni tra i trial

Tabella 2 – Validità interna della metanalisi Hemmingsen 2013³ (AMSTAR CHEK-LIST)⁴

1. E' stato descritto "a priori" un disegno di studio ?	SI: fa riferimento a pregressa pubblicazione 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, che l'analisi della qualità degli studi inclusi
3. E' stata sviluppata una <u>ricerca esaustiva</u> della letteratura?	SI: sei database elettronici esplorati, ricerca di dati non pubblicati (letteratura grigia, personal communication), ricerca nelle referenze bibliografiche, strategia di ricerca descritta nei dettagli
4. <u>Lo stato della pubblicazione</u> (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione?	SI: dichiarano esplicitamente che gli studi sono stati inclusi indipendentemente dalla durata, dal linguaggio, dallo stato di pubblicazione o in relazione ad esiti predefiniti
5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	SI: sia degli studi inclusi che degli studi esclusi
6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi?	SI: sia nel testo che nella appendice
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 Revisione Sistemica	SI: hanno usato la valutazione della qualità in analisi per sottogruppi
9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi?	SI: tecniche fixed e random effect based; sequential analysis allo scopo di identificare a) bassa potenza statistica (falsi negativi) b) errore random (falsi positivi da dati sparsi) c) eventuale futura superiorità (intervalli di futilità)
10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione?	SI
11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi?	SI: sono stati esplicitati alla fine dell' articolo
Bilancio	No: 0/11; Non applicabile: 0/11; SI: 11/11

La dimostrazione di *falsa positività* dovrebbe così mettere in guardia da facili entusiasmi, perché il risultato messo in luce potrebbe essere stravolto dai dati generati dalle ricerche future. Al contrario, la dimostrazione di *vera negatività* di un risultato *non significativo* dovrebbe scoraggiare la produzione di ulteriori ricerche, perché queste non produrrebbero mai "risultati significativi".

La **tabella 1** dimostra che:

- a) l'adozione di regimi terapeutici destinati a target glicemici molto bassi comporta vantaggi certi nei confronti di alcune complicanze microangiopatiche in quanto riduce del 12% il rischio di microangiopatia diabetica. Per altro gli autori concludono con scetticismo: "*reduce the risk of microvascular complications, if we disregard the risk of bias* (se ignoriamo il rischio di bias, dato che solo due studi implicati nell'analisi sono considerati "a basso rischio di bias", possiamo perciò aver valutato RCT con alto rischio di sovrastimare l'efficacia del trattamento studiato³).
- b) Il vantaggio microvascolare risulta tuttavia controbilanciato da un forte incremento (+118%) del rischio di

ipoglicemie gravi e da un aumento del 6% del rischio di eventi avversi gravi.

- c) Terapie ipoglicemizzanti più aggressive non hanno dimostrato invece alcun vantaggio nei confronti della mortalità generale e i risultati riferiti a questo esito (tabella 1) rappresentano oltretutto *un vero negativo*. Quanto qui si sottolinea è molto importante perché la dimostrazione di vera negatività dovrebbe scoraggiare l'organizzazione di ulteriori ricerche rivolte ad accertare l'efficacia di terapie ipoglicemizzanti aggressive sulla mortalità generale: produrrebbero sempre risultati non significativi e apporterebbero inutili sprechi di risorse e inutili rischi per i pazienti coinvolti. In realtà, ci sono addirittura ragioni di temere che terapie più aggressive abbiano un effetto sfavorevole sulla mortalità totale e cardiovascolare (v. e-Appendice 2).
- d) La falsa positività per i risultati che riguardano il rischio di infarto non fatale, amputazione agli arti inferiori, nefropatia, retinopatia e fotocoagulazioni retiniche e

rispettivamente la falsa negatività dimostrata per i risultati che riguardano il rischio di morte cardiovascolare non permettono di formulare alcuna conclusione sui vantaggi o sugli svantaggi di un approccio ipoglicemizzante aggressivo nei confronti di questi endpoint. Circa gli altri endpoint (esito composito macrovascolare, stroke non fatale, rivascolarizzazioni coronariche, rivascolarizzazioni periferiche, nefropatia terminale e scompenso cardiaco) i risultati prodotti dalla metanalisi non erano significativi, ma su questi endpoint gli autori non hanno eseguito analisi sequenziale.

Per quantificare il rapporto Efficacia/Rischio associato ad un approccio ipoglicemizzante aggressivo abbiamo calcolato dai risultati pooled della metanalisi il Number Needed To Treat (NNT) aggiustato a 5 anni per ciascuno dei trial che riportavano entrambi gli esiti "Microangiopatia" e "Ipoglicemia severa", per cui la metanalisi ha dimostrato 'vera positività' (**Tabella 1**). Abbiamo quindi utilizzato gli NNT per valutare il rapporto Efficacia/Rischio attraverso il calcolo del LHH (Likelihood of being helped vs to be harmed)⁹ (**Tabella 3**).

Per approfondimenti su queste misure di efficacia si rimanda all'Appendice; qui basti ricordare che valori di LHH superiori a 1 indicano prevalenza del beneficio mentre valori inferiori a 1 indicano prevalenza del danno. Ovviamente il significato del LHH dipende fortemente dal tipo degli esiti a confronto (idealmente: il miglior beneficio e rispettivamente il peggior danno associato al trattamento) e non tiene conto delle preferenze del paziente, che andrebbero comunque discusse e rispettate⁹.

Discussione

Molte metanalisi hanno affrontato il rapporto tra i parametri glicemici e gli esiti clinici maggiori nella terapia del diabete di tipo 2¹⁰⁻¹⁸. Boussageon¹⁸, in una revisione pubblicata nello stesso anno della prima metanalisi di Hemmingsen² confermava per esempio quanto rilevato da Hemmingsen sull'efficacia dei trattamenti ipoglicemizzanti aggressivi sugli endpoint fatali (nessuna; rilevando una tendenza al danno) e sul rischio di severa ipoglicemia (fortemente aumentato) ma -al contrario- segnalava modesti effetti favorevoli sul rischio di infarto miocardico e di microalbuminuria.

Tuttavia Boussageon non aveva analizzato il rischio di falsi positivi o di falsi negativi e, soprattutto, aveva utilizzato criteri di inclusione diversi rispetto a quelli seguiti da Hemmingsen, arruolando -con approccio metodologicamente errato- anche trial che avevano randomizzato 'farmaci' e non 'soglie'. Lo stesso approccio era stato seguito da altre cinque metanalisi^{10-12, 15,18}; le altre, che pur avevano seguito un approccio corretto^{8,14,16,17}, avevano però reclutato un numero molto più basso di trial rispetto a Hemmingsen^{2,3}. Il problema del "mito della emoglobina glicata" è attuale e sfatarlo è urgente quanto quello del "mito delle soglie di colesterolemia LDL"^{5,6}.

Tabella 3 – Rapporto Beneficio/Danno						
Trial	Target terapia "intensiva" [valore di Hb glicata effettivamente raggiunto]	n. arruolati	Follow-up anni	NNT a 5anni retinopatia (stima puntuale)	NNT a 5anni ipoglicemia grave (stima puntuale)	Rapporto Beneficio/Danno (LHH) Se ≥1 prevale beneficio Se <1 prevale danno
ACCORD	HbA1c ≤6.0% [6,4%]	10.251	3,5	59	8	0,14
Zhang	HbA1c <6.5% [6,3%]	97	5,0	53	nd	nd
ADVANCE	HbA1c ≤6.5% [6,5%]	11.140	5,0	87	40	0,46
UKPDS	Glicemia a digiuno <108 mg/dl [7 - 7,4%]	4.209	10,0	175	165	0,94
Fantin	Glicemia a digiuno 80-100 ng/dl [8,9%]	70	0,0	nd	nd	nd
Steno2	HbA1c <6.5% [7,9%]	160	7,8	19	5	0,28

Recenti e costosi farmaci "innovativi" come i DPP4-i dovrebbero essere giustificati da raffinati presupposti teorici, apparentemente confermati da una recente metanalisi¹⁹. In base a una revisione critica dei risultati di questa metanalisi²⁰, nei fatti però, non **sembrano produrre alcun vantaggio nei confronti di esiti cardiovascolari maggiori e mortalità**, cioè sui veri obiettivi della terapia del paziente diabetico. E' impressionante constatare che queste molecole risultano inefficaci non solo quando vengono confrontate con farmaci attivi ma addirittura quando vengono confrontate versus placebo. Due Società italiane di Diabetologia - AMD e SID- hanno di recente contestato²¹ alcune disposizioni AIFA formulate nel dicembre 2013²² nelle quali era stato fissato il livello di soglia di HbA1c 7,5% nella definizione dei "fallimenti" di precedenti terapie, quale limitazione generale alla rimborsabilità delle gliptine. L'argomento è stato oggetto di grande dibattito, ed è stato reso noto al grande pubblico perfino attraverso una interpellanza parlamentare firmata da deputati dell'UDC²³.

SID e AMD ribadivano nella fattispecie che le "linee guida (..) indicano come livello di intervento nella maggior parte dei pazienti diabetici il cut off di HbA1c 7%", e che addirittura "propongono obiettivi ancor più ambiziosi (6,0%) nei giovani/adulti senza malattie

concomitanti o complicanze macrovascolari".

Le obiezioni di SID e AMD sono state a propria volta contestate da Donzelli e coll²⁴ in un documento indirizzato all' Autorità Regolatoria, al Ministero e ai parlamentari firmatari dell'interpellanza, a cui l'AIFA ha risposto appoggiando le contro-obiezioni. In realtà la maggior parte della letteratura diabetologica (come pure l'autorizzazione alla immissione in commercio della maggior parte dei farmaci utilizzati nella terapia del diabete 2) è stata condizionata da risultati prodotti su esiti surrogati quali la "riduzione della emoglobina glicata" e/o dei "valori di glicemia basale e /o postprandiale". Questi esiti glicemici sono stati -acriticamente- considerati ottimi surrogati degli endpoint maggiori (infarto, ictus, arteriopatia periferica, microangiopatia): ma se l'associazione tra parametri glicemici e macroangiopatia è nota ormai da anni dai contributi della letteratura osservazionale, non è altrettanto confermato dalla letteratura sperimentale che questo rapporto sia estrapolabile, ossia che gli interventi tarati su obiettivi glicemici debbano automaticamente tradursi in vantaggi su esiti macrovascolari maggiori.

Questa enfasi nei riguardi dei risultati surrogati rappresenta il razionale di posizioni scientificamente assai discutibili, come quella recentemente apparsa sulla rivista Media dedicata ai

medici di medicina generale italiani, dove l'acarbose veniva consigliato come farmaco di prima scelta in alternativa alla metformina²⁵, ipoglicemizzante con ben altre prove di efficacia nei confronti di endpoint maggiori²⁶

L'eccellente metanalisi di Hemmingsen mostra che l'unico vantaggio delle terapie ipoglicemizzanti aggressive è nei confronti di alcune complicanze microangiopatiche (inclusa la retinopatia diabetica), controilanciato però da un forte aumento del rischio di ipoglicemie sia lievi sia gravi, queste a loro volta associate ad altre temibili complicanze (declino cognitivo e demenza, cadute e fratture). Nell'ambito di ragionevoli revisioni²⁷ e personalizzazioni²⁸ dei goal glicemici, il paziente diabetico andrebbe informato che un approccio drastico ai valori glicemici sembra offrire una modica riduzione di complicanze microangiopatiche, ma al prezzo di un forte aumento di importanti ipoglicemie, e di eventi avversi gravi³.

Riferimenti Bibliografici

1. Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ. The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs —. *N Engl J Med* 2013 369 (14): 1285-1287
2. Hemmingsen B, Lund S, Gluud C et al. *BMJ* 2011;343:d6898
3. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 11;11:CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.
4. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. *BMC Medical Research Methodology* 2007, 7:10.
5. Battaglia A, Bertele V, Bobbio M, et al. *Dialogo sui farmaci* 2013 n 1. http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/Concept_Paper_appendice.pdf
6. Battaglia A, Puccetti L. *Quotidiano Sanita'* 03 Dicembre 2013 In: www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=18432
7. Hayward RA et al 2006. *Ann Intern Med.* 2006;145:520-30
8. Thorlund K, Engstrøm J, Wettersle J et al. *Copenhagen Trial Unit Centre for Clinical Intervention Research* http://www.ctu.dk/tsa/files/tsa_manual.pdf
9. Sackett DL et al. 18 Jan 2000 ISBN-10: 0443062404 ISBN-13: 978-0443062407 | Edition: 2 reprinted 2001
10. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:596-603
11. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:604-12.
12. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al: *Lancet* 2009;373:1765-72.
13. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. *Diabetologia* 2009;52:2288-98
14. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA et al. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403
15. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN et al. *Ann Med* 2010;42:305-15
16. Wu H, Xu MJ, Zou DJ, Han QJ, Hu X.. *Chinese Med J* 2010;123:2908-13
17. Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK.. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:119-30
18. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. *BMJ* 2011;343:d4169.
19. Monami M¹, Ahrén B, Dicembrini I et al.: *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15:112-20.
20. Battaglia A, Font M, Donzelli A. *Infofarma* 2 Maggio 2014 http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma_2_2014.pdf
21. Trevisan R. *Organo ufficiale della Società Italiana di Diabetologia* 2014,26 (1). <http://ildiabeteonline.systemidea.net/nota-di-commento-congiunta-della-associazione-medici-diabetologi-e-societa-italiana-di-diabetologia-sui-nuovi-piani-terapeutici-per-le-incretine/>
22. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco *Aggiornamento dei Piani Terapeutici per le Incretine e simili (09/12/2013)* www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamento-dei-piani-terapeutici-le-incretine-e-simili-09122013
23. *Atti Parlamentari— Camera dei Deputati XVII LEGISLATURA — ALLEGATO B AI RESOCONTI — SEDUTA DEL 13 NOVEMBRE 2013 pag 6773* http://documenti.camera.it/leg17/resoconti/assemblea/html/sed0117/leg.17.sed0117.allegato_b.pdf
24. Donzelli A et al *Pillole.org* 2014 www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=6074
25. Ceriello A. *MeDia* 2014 14:44-46
26. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002966
27. *American Geriatrics Society. Choosing Wisely*, 2012.
28. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.. *Diabetes Care* 2012; 35:1364-79

L. Bozzini
Farmacista,
Verona

PERCHE' IL PREZZO DI SOVALDI® (SOFOSBUVIR) È COSÌ ELEVATO?

Quale dovrebbe essere il "giusto" prezzo?

Il problema

L'epatite cronica C è un problema rilevante per la sanità pubblica mondiale. Globalmente si stima che 185 milioni di persone siano infette da HCV. Dal 2010, più di un milione di questi sono morti a causa di malattia epatica da HCV, nonostante l'epatite C sia, finora almeno in parte, trattabile e curabile. Dal 2010, 9-12 milioni di persone sono state contagiate dall'epatite C, anche se si può prevenire. Inoltre, in un numero crescente di nazioni, la malattia epatica causata da HCV è diventata la principale causa di morte non connessa all'AIDS tra le persone co-infette con HIV/HCV¹. In Italia si stima che più di un milione di persone siano affette da HCV.

In questi ultimi anni gli inibitori diretti della replicazione virale di prima generazione, boceprevir e telaprevir, hanno determinato notevole avanzamento della terapia dell'epatite C genotipo 1, aumentando le possibilità di guarigione fino al 60-70%. Nel gennaio 2014, è stato approvato in Europa il sofosbuvir, *Sovaldi*® Gilead, in grado di aumentare i tassi di guarigione dell'epatite C genotipo 1 a oltre il 90%, permettendo altresì il trattamento dei soggetti infetti da genotipo 2, 3, 4 e di molti pazienti fragili (cirrotici avanzati, recidivanti di epatite dopo trapianto di fegato, ecc.) prima non trattabili.

Nei soggetti con malattia in fase avanzata l'efficacia del sofosbuvir è comunque più limitata.

Il farmaco è stato salutato come trattamento breakthrough, rappresentando la sua autorizzazione al commercio un notevole avanzamento

della ricerca medica per milioni di persone nel mondo infettate dal virus dell'epatite e per le loro famiglie. Ma, oltre che per il suo interesse clinico, sofosbuvir ha attirato l'attenzione per il costo estremamente elevato, sollevando seri interrogativi circa la misura e le modalità con cui il mercato di questo farmaco potrà funzionare in modo efficiente e razionale.

Il costo esorbitante del trattamento con sofosbuvir

Negli Stati Uniti, primo paese in cui il farmaco è stato autorizzato, il costo è di 1.000 dollari al giorno (800 €), vale a dire 84.000 dollari (67.221 €) per persona per un trattamento standard di 12 settimane. Per taluni pazienti con particolari genotipi virali è richiesta una terapia di 24 settimane, per cui il costo va raddoppiato a 168 mila dollari (134.293 €) per paziente.

In altri paesi il costo del farmaco per un trattamento di 12 settimane è riportato nella tabella sottostante. In base a quanto affermato da Gilead, a livello mondiale è stato proposto un sistema di graduazione dei prezzi basato sul reddito nazionale lordo pro-capite del singolo paese. Ciò spiegherebbe perché nei paesi in via di sviluppo siano praticati prezzi più bassi.

In Italia, il prezzo concordato tra AIFA e Gilead pare sia, inizialmente, di 37.000 € per entrambi i tipi di trattamento (12 e 24 settimane). Successivamente il prezzo dovrebbe scendere in modo graduale in rapporto al numero di soggetti trattati (ogni 5.000 o 10.000). Il numero complessivo dei pazienti da sottoporre a terapia dovrebbe aggirarsi intorno a 50.000, per una spesa complessiva di oltre 700 milioni di euro.

Prezzo di sofosbuvir per 12 settimane di trattamento:

Paese	€	USA \$
USA	67.221	84.000
Regno Unito	44.850	55.598
Germania	48.500	60.605
Francia	56.000	69.977
Altri paesi Eurozona	50.000 - 60.000	62.479 - 74.795
Italia	38.000	47.484
Mozambico, Kenya, Myanmar, India, Egitto	660	825

Cambi 3 novembre 2014: euro/dollaro = 1,249595; euro/sterlina = 0,780615; sterlina/dollaro = 1,59995

Numerose sono state le iniziative, gli appelli e le prese di posizione di associazioni di pazienti e di società scientifiche per poter disporre celermente di *Sovaldi*[®], così come le proteste contro la rincorsa sfrenata al profitto senza precedenti di Gilead con il prezzo fissato per il nuovo farmaco. Un prezzo talmente proibitivo da indurre politici, assicurazioni pubbliche e private, agenzie regolatorie a richiederne la giustificazione. Da parte di due senatori USA è stata aperta un'inchiesta nei confronti di Gilead per ottenere la documentazione necessaria a spiegare i criteri di determinazione del prezzo del farmaco².

La stessa AIFA, in un Editoriale riportato nel suo sito e dal titolo molto significativo *"Dall'Etica del profitto al profitto dell'Etica: sofosbuvir come esempio di farmaci dal costo insostenibile, una sfida drammatica per i sistemi sanitari e un rischio morale per l'industria"* intende *"conoscere dettagliatamente i costi sostenuti in ricerca e sviluppo, i costi di marketing e pubblicità di Sovaldi"*³.

Perché sofosbuvir costa tanto (golpe finanziario?) e quale dovrebbe essere il prezzo giusto?

Gilead non ha ancora risposto pubblicamente alla richiesta di chiarimenti sul prezzo di *Sovaldi*[®], restando tuttavia determinata nella sua difesa. Per giustificarlo usa la vecchia scusa del costo della ricerca. Ma se

dividiamo il prezzo pagato da Gilead per acquistare nel 2011 da Pharmasset il sofosbuvir (11 miliardi di \$) per il numero di persone infette nel mondo da epatite C (185 milioni), il risultato è ... 60 \$!. Aggiungendo il costo di produzione di un trattamento di dodici settimane di sofosbuvir, stimato tra 62 e 134 \$⁴, il costo totale per la cura di un paziente sarebbe di circa 200 \$, lontano dal prezzo fissato negli USA e negli altri paesi da Gilead⁵.

In realtà questo prezzo abnorme è il risultato di un colpo in borsa avviato da Pharmasset, l'azienda che ha sviluppato il *sofosbuvir*. Il prezzo di ogni azione Pharmasset nel 2006 era di 9 dollari. Nel 2011, Gilead ha acquistato Pharmasset a un prezzo molto più alto, 139 dollari per azione, 89% in più rispetto al suo ultimo valore pagato dagli azionisti, in totale 11 miliardi di dollari⁶. Poiché quando Pharmasset fu acquisita da Gilead offrì ai propri dipendenti opzioni sull'acquisto di azioni (*stock option*), i vantaggi finanziari che ne derivarono per ogni acquirente si possono calcolare in milioni di dollari. Da parte sua, l'amministratore delegato di Gilead è diventato miliardario grazie all'aumento del valore in borsa di Gilead⁶. Il prezzo esorbitante è quindi in gran parte il risultato di un golpe finanziario, riuscito ad individui senza scrupoli e decisi ad arricchirsi massivamente: dirigenti di Pharmasset ed "investitori" che hanno speculato con la convinzione che un farmaco per

l'epatite C poteva per loro rappresentare una fortuna⁷.

E allora quale dovrebbe essere il prezzo giusto di *Sovaldi*[®]? Secondo una valutazione eseguita dalla Unit of Pharmacoeconomics and Health Technology Assessment di Firenze, un equivoco frequentemente osservato nella discussione sul rimborso del sofosbuvir è che il costo di *Sovaldi* sarebbe completamente compensato dai risparmi sui costi di assistenza sanitaria conseguenti a benefici clinici incrementali. Secondo i criteri di costo-efficacia, basati sulle soglie di sostenibilità comunemente accettate e che si attestano intorno a 60.000 Euro/QALY guadagnato, tutto ciò non è vero. A meno che il costo del sofosbuvir non sia ridotto a meno di 11.000 € per paziente, la spesa per questo nuovo farmaco non viene interamente recuperata dai costi diretti per una ridotta morbilità⁸.

Va sottolineato comunque che, anche con questa cifra, non sarebbe affatto risolto il problema della copertura, dal momento che bisognerebbe trovare oltre un miliardo di euro per ogni 100.000 pazienti trattati.

Almeno altre quattro aziende (Bristol Myers Squibb, AbbVie, Janssen e Boehringer Ingelheim) stanno per registrare farmaci anti-HCV che, si prevede, saranno disponibili in un futuro molto prossimo (12-18 mesi). Tali aziende stanno già calcolando i prezzi a partire da quello del sofosbuvir per cui i probabilmente costeranno solo un po' meno, mantenendo insostenibile il trattamento dell'HCV.

Riferimenti bibliografici

1. Approvata una nuova risoluzione sull'epatite dall'Assemblea della Sanità Mondiale che esorta l'OMS e gli stati membri ad agire. Maggio 2014. In http://www.epac.it/notizie/default.asp?id=890&id_n=11849
2. http://keionline.org/sites/default/files/Wyden-Grassley_Gilead_7-11-141.pdf
3. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/dall%E2%80%99etica-del-profitto-al-profitto-delletica-sofosbuvir-come-esempio-di-farmaci-dal-costoi>
4. Hill A, Khoo S, Ford N. What is the minimum cost per person to cure HCV? 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, July 2013
5. Getting cured of hepatitis C will cost you your pension. In <http://www.actupparis.org/spip.php?article5338#nb2>
6. Redaction du Prescrire. Oser refuser un prix exorbitant pour *Sovaldi*! *Rev Prescrire* 2014; 34 (372):765
7. Prescrire Editorial. Spirale mortifère *Rev Prescrire* 2014; 34 (372):721
8. Messori, D. Maratea, V. Fadda & S. Trippoli. Letter: estimating the cost-neutral price of sofosbuvir-based triple therapy for the treatment of naïve patients with genotype 1 HCV infection in Italy A. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:217-8

L. Bozzini¹
M. Font²

1. Farmacista.
Verona.
2. Farmacista
ULSS 20 Verona

UN PROGETTO DELL'EMA: LICENZA ADATTIVA DEI MEDICINALI O PIANO DI ACCESSO PROGRESSIVO DEI PAZIENTI ALLE CURE

Per **licenza adattiva**
- **LA** - (in inglese,

adaptive licensing) o approvazione sfalsata o autorizzazione progressiva, s'intende un processo flessibile e graduale, prospetticamente pianificato, di autorizzazione al commercio (AIC) di un prodotto medicinale (o di un device) da parte dell'autorità regolatoria¹. E' detto anche **piano di accesso progressivo dei pazienti** (*progressive patient access scheme*), vale a dire accesso gradualmente crescente a trattamenti di bisogni medici insoddisfatti. Quello di seguito sinteticamente riportato è un progetto elaborato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Il **principio** alla base della LA è di accelerare l'approvazione, da parte dell'EMA, di farmaci in via di sviluppo, al fine rispondere ad esigenze mediche non ancora soddisfatte. Il progetto dovrebbe attuarsi mediante **consulenze scientifiche parallele**, che vedono coinvolti, in un dialogo a tre, **aziende farmaceutiche**, **EMA** ed **organismi di Health Technology Assessment** (HTA). Tutto ciò dovrebbe consentire alle aziende che fanno ricerca e sviluppo in ambito sanitario (farmaci e device) di avere un duplice feedback sul piano del progresso di nuovi medicinali, vale a dire sia da parte delle autorità regolatorie sia degli organismi di HTA. Il progetto si propone, in definitiva, di definire modalità e tempistiche ideali di consulenze scientifiche tra EMA/organismi di HTA/industrie farmaceutiche, con l'obiettivo di favorire l'interazione precoce tra chi sviluppa i farmaci, l'autorità regolatoria e l'HTA, contribuendo a rendere disponibili, in maniera trasparente e in tempi più

accelerati, nuovi medicinali con un rapporto positivo di rischio/beneficio².

In pratica il processo di LA si dovrebbe svolgere mediante **fasi ripetitive di raccolta dati** sul farmaco in fase di studio, seguite da valutazioni dell'autorità regolatoria e aggiustamento e modifica progressivi dell'AIC. In tal modo si potrebbe massimizzare l'impatto positivo di un nuovo farmaco sulla salute pubblica, bilanciando la possibilità di accesso tempestivo al suo impiego con la necessità di acquisire adeguate informazioni in continua evoluzione sui suoi benefici e rischi¹. Il processo autorizzativo deve naturalmente basarsi su una produzione continua di dati sul prodotto in via di sviluppo, a cui far conseguire un adeguamento dell'AIC. Pertanto, questo nuovo percorso esige una stretta collaborazione e un interscambio di comunicazioni continue tra sponsor, operatori sanitari, autorità regolatorie ed organismi di HTA³. Il lavoro condiviso deve precisare quali obiettivi e risultati si pone ogni fase dello sviluppo del nuovo prodotto, anche al fine di definire e pattuire possibili aggiustamenti autorizzativi e il grado di rimborsabilità³.

Differenze tra LA e AIC tradizionale

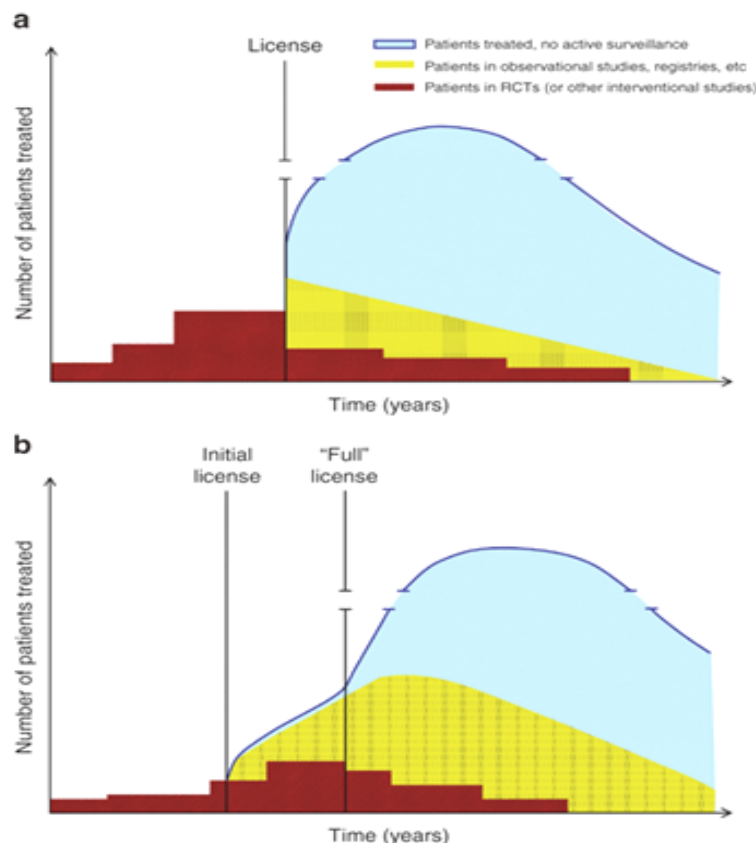
Le principali differenze tra la registrazione di un farmaco secondo il metodo tradizionale e la LA possono essere evidenziate mediante le figure di seguito riportate³.

Il processo di AIC tradizionale (**Figura a**) prevede che siano condotti studi clinici randomizzati (RCT), o altri tipi di studi interventistici, su (quasi) tutti i soggetti previsti e per una durata predefinita. Una volta che l'AIC è stata concessa, la popolazione sottoposta al

trattamento si espande rapidamente. Per la maggior parte dei farmaci la prescrizione su un ampio numero di pazienti del mondo reale non contribuisce a generare ulteriori dati; alcuni pazienti (o tutti i pazienti per un numero limitato di farmaci) possono essere iscritti in registri o seguiti con altre forme di studi osservazionali (sorveglianza attiva)³.

Lo scenario della LA (**Figura b**) mostra che una prima AIC può essere concessa sulla base di studi clinici condotti su un numero più limitato di pazienti e anticipatamente rispetto alle licenze normalmente rilasciate.

Dopo la concessione iniziale, il numero di pazienti trattati cresce molto lentamente, a causa di limitazioni della prescrivibilità. Quasi tutti i pazienti non iscritti negli RCT in corso, o nuovi, potrebbero essere arruolati in una qualche forma di studio osservazionale, contribuendo a generare informazioni sull'efficacia del farmaco nel mondo reale. Dopo la fissazione di tappe successive pre-concordate, una volta che i requisiti per la sorveglianza attiva e per gli RCT si sono gradualmente ridotti, può essere concessa una "AIC piena"³.



Flessibilità della LA

L'attuazione di una LA dovrebbe variare da farmaco a farmaco, e quindi essere decisa caso per caso, con le peculiarità di seguito riportate in grado da fungere da guida:

- gravità e prevalenza della malattia;
- disponibilità o meno di opzioni alternative di cura;
- possibilità di ricorso ad interventi preventivi;
- popolazione target di pazienti;

- caratteristiche del farmaco, ad esempio meccanismo d'azione, vantaggi significativi rispetto alle opzioni di cura esistenti in termini di sicurezza ed efficacia;
- esperienza maturata con prodotti della stessa classe farmacologica;
- disponibilità di dati preclinici e conclusioni dedotte da questi dati.

Tanto per esemplificare, nel caso di malattie gravi o letali la quantità di dati necessari per una AIC iniziale potrebbe essere inferiore rispetto all'entità di dati clinici richiesti per un prodotto destinato al trattamento di una condizione meno grave. La stessa cosa potrebbe valere per un farmaco sviluppato per pazienti affetti da malattie rare, o in caso di mancanza di opzioni terapeutiche alternative sicure ed efficaci. Particolari cautele e restrizioni all'applicabilità della LA possono sussistere in caso di farmaci che presentano specifici meccanismi d'azione (ad esempio biologici), o di problemi derivanti da precedenti esperienze con farmaci della stessa classe farmacologica, o da dati preclinici disponibili indicanti potenziali incognite di sicurezza.

Vantaggi, svantaggi, dubbi e incertezze della LA

Il progetto della licenza adattiva EMA può presentare alcuni vantaggi³, rappresentati da:

- accesso anticipato a determinati farmaci per patologie che mancano al momento di possibilità terapeutiche;
- pazienti immediatamente sottoposti a sorveglianza attiva;
- produzione molto precoce e in tempo reale di dati relativi all'efficacia del nuovo prodotto, particolarmente importanti per gli organismi che devono sobbarcarsi il rimborso;
- produzione di utili anticipata per le aziende farmaceutiche;

- modalità di promozione del farmaco diverso da quelle tradizionali, in cui ne viene celermente incentivato l'impiego a una platea ampia di pazienti rispetto a quella iniziale, ristretta, prevista con la LA.

Il rischio maggiore di una AIC anticipata è ovviamente costituito dal **grado di incertezza** del profilo di rischio/beneficio del nuovo farmaco. La domanda che sorge spontanea è allora: **quale è l'incertezza ammissibile ed accettabile da parte dei soggetti coinvolti - autorità regolatorie, operatori sanitari, organi di HTA, paganti e, soprattutto, pazienti?**

In generale, secondo l'EMA, la fattibilità della LA dovrebbe dipendere sempre dalla volontà di tali soggetti ad accettare un livello di incertezza accresciuto del medicinale autorizzato¹. Tale livello sarà particolarmente elevato durante le fasi iniziali della licenza, ma dovrebbe progressivamente ridursi con la disponibilità di dati aggiuntivi. Una maggiore accettabilità di incertezze non deve tuttavia essere interpretata o confusa come un abbassamento di standard scientifici.

Un problema che di conseguenza va chiarito riguarda la **modalità di sorveglianza** del farmaco autorizzato con LA avendo presente che, anche per determinati prodotti registrati secondo la procedura normale - mediante il ricorso a registri, medici autorizzati, procedure di consenso informato, e altro - è imposta una prescrizione rigorosamente controllata secondo strategie di valutazione e mitigazione del rischio (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*, REMS) e di piani di gestione del rischio (*Risk Management Plan*, RMP).

E' poi da approfondire quale sia l'**approccio formativo ed educativo** più idoneo nei confronti dei pazienti da inserire nei piani di trattamento con farmaci autorizzati con licenza adattiva,

soprattutto al fine di evitare la percezione che tale processo si traduca in un abbassamento degli standard di efficacia, di sicurezza e/o di qualità.

Quale ricaduta sui costi?

Un problema aperto riguarda infine il costo della ricerca, il prezzo del farmaco autorizzato con LA e la rimborsabilità. Secondo l'EMA, sarebbe probabilmente necessario concordare in anticipo il prezzo e le modalità di rimborso di un prodotto da sottoporre a LA¹. Resta tuttavia da chiarire a chi compete l'onere della ricerca, se esclusivamente all'azienda farmaceutica oppure al concorso anche di istituzioni pubbliche e private, nel qual caso si porrebbe maggiormente il problema del calcolo del prezzo e degli eventuali ricavi realizzabili. Appare anche realistico che la rimborsabilità di un farmaco sottoposto a licenza progressiva possa variare a seconda dei diversi livelli di autorizzazione, vale a dire dopo le concessioni di un AIC iniziale, di eventuali successive e di quella finale. E' quindi lecito ipotizzare un *adaptive pricing* e un *adaptive reimbursement*, vale a dire un prezzo e una rimborsabilità flessibili e progressivi, che riflettano il livello di dati e di conoscenze raggiunti e disponibili sul prodotto.

Conclusione

Il progetto della LA appare per molti versi attrattivo, soprattutto sul piano teorico, mentre da un punto di vista pratico, attuativo, mostra una notevole complessità. Ciononostante, in data 6 giugno 2014, da parte di aziende farmaceutiche che avevano aderito al progetto pilota di LA (lanciato nel marzo 2014), erano pervenute all'EMA **venti** richieste di partecipazione a programmi di sviluppo di nuovi farmaci. A seguito di un esame approfondito di **nove** di queste domande, l'EMA ha selezionato i primi **due** farmaci da includere nel progetto. La candidatura di altri **quattro**

è stata considerata possibile e da valutare in una fase successiva, mentre **tre** domande sono state ritenute non idonee e **undici** sono attualmente in fase di valutazione⁴.

L'agenzia regolatoria europea, nell'esprimere grande soddisfazione per l'ampia adesione al progetto, ha dichiarato che *“ora contatterà gli sponsor delle domande selezionate per esaminare le modalità specifiche di sviluppo dei singoli prodotti. La discussione dovrà coinvolgere numerose parti interessate, compresi gli organi di HTA ed i rappresentanti dei pazienti, e si svolgerà in un ambiente protetto (safe harbour, porto sicuro) al fine di consentire l'analisi, libera, confidenziale e senza impegno per nessuno, dei punti di forza e di debolezza relativi alle scelte per lo sviluppo, la valutazione, l'autorizzazione, il rimborso, il monitoraggio e i percorsi di utilizzo dei medicinali”*⁴.

Riferimenti bibliografici

1. Eichler HG. Adaptive licensing. An useful approach for drug licensing in the EU? EMA, London, March 2012. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/04/WC500124930.pdf. Accesso ottobre 2014
2. AIFA. L'importanza delle Consulenze Scientifiche Regolatorie: EMA pubblica una guida per la consultazione pubblica sui Pilot parallel scientific advice. www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/1%E2%80%99importanza-delle-consulenze-scientifiche-regolatorie-ema-pubblica-una-guida-la-consultazio. Accesso ottobre 2014
3. Eichler H-G et al. Adaptive Licensing: Taking the next step in the evolution of drug approval. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2012; 91, 426-437
4. EMA -European Medicines Agency selects first two medicines to be included in its adaptive licensing pilot project. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/06/news_detail_002119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accesso ottobre 2014.

MR.
Luppino

Farmacista,
Azienda
ULSS 20,
Verona.

**GRAVI EVENTI
CARDIOVASCOLARI**
Bupropione

Antidepressivi
Zyban®/GSK
Classe C

A Ottobre di
quest'anno, l'**Agenzia**

regolatoria australiana ha reso noto di avere ricevuto, fino al 1 luglio 2014, **24 segnalazioni post-marketing di infarto del miocardio, 5 report di ictus ed 1 di TIA**, relative al bupropione quando utilizzato come aiuto per la cessazione dell'abitudine al fumo, in monoterapia o in associazione alla nicotina in formulazione transdermica¹. In Australia, le informazioni sul farmaco saranno aggiornate con l'inserimento dell'avvertenza di porre cautela quando viene impiegato in soggetti con storia di infarto del miocardio o di cardiopatia instabile e di monitorare la pressione arteriosa, soprattutto in presenza di storia di ipertensione o quando viene associato ad una terapia sostitutiva con nicotina¹.

1. Medicines Safety Update 2014; 5: 168.

**FRATTURE ATIPICHE DEL
FEMORE**

Bifosfonati

**Farmaci per il trattamento delle
malattie delle ossa**

Tutte le specialità e gli equivalenti
Classe A Nota 79, classe H RNRL e
classe C

Tra il 2010 ed il 2011 le revisioni condotte dalle FDA e dall'EMA hanno confermato che le **fratture atipiche del femore costituiscono un effetto di classe dei bifosfonati** quando utilizzati nel trattamento o nella prevenzione dell'osteoporosi post-menopausale. Le conclusioni delle

due Agenzie hanno evidenziato che le fratture atipiche del femore da bifosfonati:

- 1) rappresentano una **reazione avversa rara**;
- 2) **possono essere bilaterali** e sono precedute da sintomi dolorosi, debolezza o fastidio a livello di anca, coscia o inguine;
- 3) **sono correlate alla durata del trattamento** (terapia ≥5 anni).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un'estensione di uno **studio di coorte svedese, di tipo retrospettivo**, condotto in origine tra il 2005 e il 2008 e poi esteso fino al 2010, su 5.342 donne e uomini, età media ≥55 anni, con una diagnosi di frattura della diafisi femorale¹. L'analisi delle relative immagini radiografiche ha evidenziato la presenza di una frattura atipica del femore in 172 pazienti, dei quali il 78% era in trattamento con bifosfonati. Tra questi ultimi, **il rischio assoluto di sviluppare l'evento avverso è risultato tre volte maggiore tra le donne rispetto agli uomini, con un incremento progressivo in funzione della durata dell'uso**: RR pari a 126 dopo almeno 4 anni di utilizzo (IC 95%; 55,1-288,1), pari a un rischio assoluto annuale di 11 fratture all'anno per 10.000 anni-persona di impiego del farmaco¹. **Dopo la sospensione della terapia il rischio diminuiva progressivamente, anche del 70% in meno all'anno**¹.

Tra i diversi principi attivi coinvolti (alendronato, risedronato, etidronato, ibandronato, zoledronato) rispetto agli utilizzatori di risedronato, quelli che assumevano alendronato presentavano un RR di 1,9 (1,1-3,3), probabilmente per il suo maggiore effetto di inibizione del riassorbimento osseo¹. L'analisi caso-controllo ha rilevato che il trattamento concomitante con glucocorticoidi e inibitori di pompa protonica, comune tra gli utilizzatori di bifosfonati, non ha modificato il rischio di fratture atipiche¹.

1. Schilcher MD et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. N Engl J Med 2014; 371: 974-76.

IPOCALCEMIA, OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA/MASCELLA**Denosumab****Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa**

Prolia®/AMGEN

Classe A PHT

Xgeva®/AMGEN

Classe H

Lo scorso Settembre, l'**AIFA ha pubblicato una Nota Informativa Importante¹ richiamando l'attenzione su due reazioni avverse note di denosumab, l'ipocalcemia e l'osteonecrosi della mandibola/mascella** osservate ad entrambe le dosi in commercio del farmaco:

60 mg 1 volta/6 mesi (Prolia®), indicata nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa e negli uomini e della perdita ossea da terapia ormonale ablativa nel cancro alla prostata; 120 mg 1 volta/mese (Xgeva®), per la prevenzione degli eventi scheletrici in soggetti con metastasi ossee da tumore solido.

La diffusione della Nota Informativa nasce dalla richiesta di aggiornamento del riassunto caratteristiche del prodotto (RCP) raccomandato dal Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza dell'EMA (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) a seguito della valutazione, secondo la normativa vigente, del rapporto periodico sulla sicurezza (PSUR, *Periodic Safety Update Report*) elaborato dalla ditta produttrice del farmaco².

La documentazione resa pubblica dall'EMA, che verrà inclusa nell'aggiornamento del RCP del farmaco, **contiene gli esiti a 5 anni**

di un'estensione in aperto, ancora in corso, di uno studio condotto su donne affette da osteoporosi post-menopausale in trattamento con denosumab².

Gli eventi avversi evidenziati sono stati **8 casi di osteonecrosi della mandibola/mascella**, verificatesi dopo circa 5 anni di terapia, ed anche **2 casi di fratture atipiche del femore**, rispettivamente dopo 3 e dopo 7 anni di trattamento². Dato il basso numero di eventi, l'EMA dichiara che non è possibile trarre conclusioni definitive sulla frequenza di osteonecrosi, tuttavia conferma l'incremento del rischio in seguito a terapie prolungate con denosumab.

A questo proposito, vengono confermati i **tassi di frequenza di osteonecrosi** già presenti in RCP: frequenza **rara per denosumab 60 mg** (Prolia®) e **comune per denosumab 120 mg** (Xgeva®)². **Anche per quanto riguarda l'ipocalcemia grave sintomatica**, è stato confermato quanto già presente in RCP ossia **rare segnalazioni nel periodo post-marketing, nella maggior parte dei casi in pazienti con insufficienza renale**, entro le prime settimane dalla somministrazione di denosumab².

Tra le Agenzia regolatorie, quella britannica ha pubblicato il numero di segnalazioni spontanee di osteonecrosi della mandibola/mascella e di ipocalcemia da denosumab ricevute fino a settembre di quest'anno³. Per quanto riguarda l'osteonecrosi, le segnalazioni ricevute nel Regno Unito sono state 26 in totale, delle quali 9 con denosumab 120 mg, 12 con denosumab 60 mg e 5 con una dose non nota³. **Le segnalazioni di ipocalcemia**, della quale non viene specificata la gravità, sono state, invece, **66** delle quali 23 con denosumab alla dose di 120 mg, 37 con la dose di 60 mg e 6 con una dose non nota³. Si ricorda che nel 2012, la stessa Agenzia aveva notificato 3 casi fatali di ipoglicemia in pazienti che

assumevano la dose di 120 mg del farmaco (*vedi Dialogo sui Farmaci 2012, pag. 274*).

La Nota Informativa Importante dell'AIFA evidenzia nuovamente i fattori di rischio, la sintomatologia e le misure di prevenzione per entrambe le reazioni avverse¹.

- Per l'insorgenza di **osteonecrosi della mandibola/mascella** i fattori di rischio noti comprendono: un precedente trattamento con bifosfonati, età avanzata, scarsa igiene orale, procedure odontoiatriche invasive, patologie concomitanti (dentali, anemia, coagulopatie, infezioni, cancro con lesioni ossee), fumo, terapie concomitanti (chemioterapia, farmaci biologici antiangiogenici, corticosteroidi, radioterapia della regione testa-collo)¹.

- Le manifestazioni cliniche dell'**ipocalcemia sintomatica** grave possono includere: prolungamento dell'intervallo QT, tetania, convulsioni, alterazione dello stato mentale ma anche parestesie, rigidità o crampi muscolari¹.

Viene, infine, ribadita la necessità di effettuare un adeguato monitoraggio della calcemia prima della somministrazione di ogni dose di denosumab ed entro due settimane dalla dose iniziale nei pazienti che potrebbero sviluppare ipocalcemia come quelli con grave insufficienza renale o con clearance della creatinina <30 ml/min¹.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Settembre 2014. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 14/10/2014).

2. Prolia, Xgeva Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. www.ema.europa.eu (accesso del 14/10/2014).

3. Drug Safety Update 2014; 8: A2.

AGGIORNAMENTO DEL PROFILO DI SICUREZZA

Fingolimod

Immunosoppressori

Gilenya®/NOVARTIS FARMA

Classe A PHT

Fingolimod, commercializzato in USA nel 2010, ed in Italia due anni più tardi, è autorizzato come monoterapia orale per il trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR). Il farmaco è stato già oggetto di revisione da parte dell'EMA e della FDA nel 2012 a causa dei suoi effetti sulla frequenza cardiaca e dello sviluppo di gravi reazioni infiammatorie associate ad infezioni quali la sindrome emofagocitica (HPS) o la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (*vedi InfoFarma 6/2013, pag. 23*).

Una recente pubblicazione dell'Institute for Safe Medication Practices (ISMP), autorevole organizzazione statunitense no-profit che divulga periodicamente dei rapporti trimestrali solo sulle segnalazioni gravi pervenute alla FDA, **ha fatto il punto su alcune reazioni avverse** che si sono manifestate fin dallo sviluppo clinico del farmaco e che continuano ad essere oggetto di segnalazione spontanea¹. Il rapporto dell'ISMP riporta i dati relativi al secondo e terzo trimestre del 2013.

Aritmie cardiache

Gli effetti avversi sul ritmo cardiaco continuano a rappresentare il maggior numero di segnalazioni gravi da fingolimod rilevate nella pratica clinica: su un totale di **473 segnalazioni di aritmie cardiache**, in 13 casi il paziente è deceduto, in 11 è stata messa in pericolo la vita ed in 141 è stato necessario il ricovero ospedaliero. **La bradicardia costituiva la segnalazione più frequente** (n=175) seguita da blocco cardiaco (n=62) e da perdita di coscienza/sincope (n=58)¹.

Infezioni virali

In totale sono state osservate **172 segnalazioni di infezioni virali**, 4 delle quali hanno causato il decesso del paziente. La maggior parte delle infezioni erano da **Herpes Simplex o Zoster** anche se sono stati riportati 36 casi di influenza, di difficile correlazione con la somministrazione del farmaco¹.

Per quanto riguarda **il rischio di PML, i casi finora notificati dalla ditta produttrice a livello mondiale sono stati 13 in totale**². Dalle informazioni riportate dalla ditta all'ISMP, in 10 casi i pazienti erano stati trattati in precedenza con natalizumab, altro immunosoppressore correlato più volte alla grave reazione avversa¹.

Patologie oculari

Le reazioni avverse oculari sono state 348 in totale, delle quali **79 casi di edema maculare** (evento già osservato durante la sperimentazione clinica) **o della retina, indebolimento della vista** (n=102), **visione offuscata** (n=84), **cecità** (n=22)¹. Secondo la ditta produttrice, molti dei report che descrivono disturbi visivi aspecifici potrebbero essere attribuiti alla patologia di base, in quanto eventi come la neurite ottica o la visione offuscata spesso rientrano tra i primi sintomi della SMRR¹.

Altri rischi

Sono stati osservati **261 casi di disturbi respiratori**, tra i quali 107 casi di dispnea e 62 di dolore toracico. **Le reazioni avverse di disturbi a livello epatico sono state 104**, tra cui 23 classificati come gravi¹.

1. ISMP (Institute for Safe Medication Practices) September 24, 2014. Data from 2013 Quarters 2&3. www.ismp.org (accesso del 14.10.2014).
2. EMA/405985/2014, CHMP 25 April 2014. www.ema.europa.eu (accesso del 14/10/2014).

F
SchieveninFarmacista
ULSS 2,
Feltre.

Sintesi normativa in ambito sanitario

G.U. dal 01.09.2014 al 15.10.2014 e Normativa regionale

Normativa Nazionale

Legge 648/96

- A partire dal 16.09.2014 l'**Allegato 4** (lista farmaci neurologia) alla legge 648/96 è **integrato** con l'aggiunta della frase "è ammesso l'utilizzo del *glatiramer acetato* come trattamento di prima linea prima di passare a *natalizumab*, per i pazienti che rientrano nelle caratteristiche dei gruppi A o B del Registro *Tysabri*" alla voce **natalizumab**.
 - A partire dal 16.09.2014 il medicinale **bleomicina solfato** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento dei *cheloidi e delle cicatrici ipertrofiche*".
 - A partire dal 08.10.2014 il diagnostico **verde indocianina** è **inserito** nell'**Allegato 6** (Lista radiofarmaci e diagnostici) alla legge 648/96 per l'indicazione "identificazione del *linfonodo sentinella* negli interventi chirurgici mammari".
 - A partire dal 08.10.2014 il medicinale **pasireotide (Signifor®)** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per definizione del regime di rimborsabilità e del prezzo dello stesso da parte dell'AIFA.
 - A partire dal 08.10.2014 il medicinale **bicalutamide** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento, in associazione ad un *LH-RH analogo*, di pazienti adulti affetti da *carcinoma delle ghiandole salivari, recidivante e/o metastatico, che esprime recettori androgenici, già trattati con chemioterapia*".
 - A partire dal 18.10.2014 il medicinale **tossina botulinica**, già inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96, è ora erogabile per le seguenti indicazioni terapeutiche "spasticità, limitatamente alle forme incluse nelle indicazioni autorizzate; *iperidrosi focale primaria (palmare, plantare o facciale)*, limitatamente alle forme non incluse nelle indicazioni autorizzate; *distonie focali e segmentarie*, limitatamente alle forme non incluse nelle indicazioni autorizzate". La prescrizione del medicinale è soggetta a **Piano Terapeutico su template AIFA valido per un singolo trattamento con obbligo di rivalutazione dopo 3 mesi**.
 - A partire dal 31.10.2014 il medicinale **fungolimod (Gilenya®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "Gilenya è indicato in *monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente nei pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con glatiramer acetato. Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con glatiramer acetato. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1 lesione captante gadolinio. Un paziente non responder può anche essere definito come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi*". Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la **scheda raccolta dati informatizzata** disponibile all'indirizzo web <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri>. Sul sito dell'AIFA sono disponibili le schede cartacee da utilizzare in attesa dell'attivazione del Registro web.
 - A partire dal 18.10.2014, alla voce **lenalidomide** dell'**Allegato 3** (Lista farmaci ematologia) alla legge 648/96, nella colonna "estensione di indicazione...", viene eliminata **la seguente** "trattamento di pazienti anemici trasfusione dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio-1, portatori di delezione 5q- associata o meno ad altre anomalie cromosomiche. Monitoraggio tramite Registro."
 - A partire dal 18.10.14, alla voce **everolimus** dell'**Allegato 5** (Lista farmaci trapiantologia) alla legge 648/96, nella colonna "indicazioni già autorizzate", viene **eliminata la seguente** "a) *tumori neuroendocrini di origine pancreatica: è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti*" e viene **inserita la seguente** "b) *profilassi del rigetto d'organo nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Nel trapianto di fegato, everolimus deve essere utilizzato in associazione con tacrolimus e corticosteroidi*"
-
- Determina del 03.09.2014 in G.U. n. 214 del 15.09.2014
 - Determina del 05.09.2014 in G.U. n. 214 del 15.09.2014
 - Determina del 19.09.2014 in G.U. n. 233 del 07.10.2014
 - Determina del 25.09.2014 in G.U. n. 242 del 17.10.2014

Indagini cliniche con DM impiantabili attivi non marcati CE

E' stato pubblicato in GU il Decreto che individua le **strutture presso cui possono essere effettuate**, nel rispetto delle disposizioni di cui all'allegato 7 del dlgs 507/1992 e s.m.i., **le indagini cliniche con dispositivi medici impiantabili attivi non marcati CE**.

Le indagini cliniche in questione possono essere effettuate:

- nei presidi ospedalieri convenzionati con le università;
- nei presidi ospedalieri a gestione diretta delle Asl;
- negli istituti sanitari privati qualificati presidio delle Asl;
- negli enti di ricerca;
- nei centri di cura e riabilitazione degli enti pubblici;
- nelle case di ricovero e cura private, accreditate con il SSN.

Le strutture devono essere **sede di unità operativa, nella disciplina medico-chirurgica in cui si svolge l'indagine clinica da effettuare**, che presenti le **caratteristiche di alta specialità**.

Le strutture individuate devono essere iscritte in apposito **elenco della Direzione Generale dei DM e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute**, a seguito di verifica della rispondenza delle strutture stesse ai **seguenti requisiti**:

- competenza in materia di studi clinici controllati con esperienza nell'ambito specifico della sperimentazione, supportata da pubblicazioni scientifiche ovvero brevetti o altra evidenza di analogo livello;
- utilizzo consolidato e documentato nella normale pratica clinica di dispositivi medici impiantabili attivi da parte di personale qualificato.

Il Decreto, infine, dispone che i fabbricanti dei dispositivi medici o i loro mandatarî producano, al momento della notifica di indagine clinica al Ministero della Salute, oltre alla documentazione richiesta dal DM 2 agosto 2005, il **CV dello sperimentatore principale** contenente informazioni sull'attività di sperimentazione clinica e sulla esperienza clinica di utilizzo di dispositivi della stessa classe e tipologia del dispositivo oggetto dell'indagine e una **dichiarazione del Direttore dell'UO dove si svolgerà la sperimentazione**.

- Decreto del 25.06.2014 in G.U. n. 218 del 19.09.2014

Normativa Regionale

Semplificazione per la prescrizione dei medicinali per il trattamento di patologie croniche

E' stata pubblicata in G.U. la **legge n. 114/2014** di conversione del decreto legge n. 90/2014, recante misure urgenti per la semplificazione e la trasparenza amministrativa e per l'efficienza degli uffici giudiziari. La legge di conversione **non modifica** le disposizioni contenute nell'**art. 26** "Semplificazione per la prescrizione dei medicinali per il trattamento di patologie croniche".

Il Settore Farmaceutico Regionale, con nota del 08.10.2014, conferma quanto comunicato con le precedenti note (n. 287710 del 04.07.2014, n. 339947 del

08.08.2014), **fatta eccezione per i medicinali per malattie rare (DM 279/01) per i quali si dispone la pluriprescrizione**, in analogia a quanto previsto per le patologie croniche e invalidanti (DM 329/99 e s.m.i.).

- Legge n. 90/2014 in G.U. n. 190 del 18.08.2014 – Supplemento Ordinario n. 70
- Nota Settore Farmaceutico Regionale prot. n. 422543 del 08.10.2014

Modifica Nota AIFA 13 – chiarimenti

Con Determina AIFA del 19.06.2014 pubblicata in G.U. n. 156 del 08.07.2014 è stata modificata la Nota AIFA 13.

Relativamente al **trattamento dei pazienti con età > 65 anni in prevenzione primaria**, poiché nel testo della Nota non è specificato né cosa si intende per aumentato rischio cardiovascolare (quale score) né come calcolare il rischio di tali pazienti, il Settore Farmaceutico Regionale ha richiesto chiarimenti ad AIFA.

A seguito della risposta il Settore Farmaceutico Regionale ha fornito le seguenti precisazioni:

- la definizione di rischio cardiovascolare per i pazienti con età > 65 anni è uguale a quella per i pazienti con età < 65 anni;
- la definizione di aumentato rischio cardiovascolare è uniformata a quella della Società Europea di Cardiologia e della Federazione Italiana di Cardiologia ed identifica tutti i pazienti con rischio > 1% per evento CVD fatale a 10 anni;
- il calcolo del rischio deve essere effettuato dalle carte del rischio SCORE allegate alla Nota AIFA 13 prendendo come riferimento i pazienti di età 65 anni.

- Nota Settore Farmaceutico Regionale prot. n. 432187 del 15.10.2014

Prescrizione della specialità medicinale Esmya® (ulipristal acetato)

AIFA ha stabilito il regime di rimborsabilità e il prezzo di vendita della specialità medicinale **Esmya® (ulipristal acetato)**, indicato per il *trattamento pre-operatorio di sintomi, da moderati a gravi, di fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva*.

Esmya® ai fini della fornitura è soggetta a **prescrizione medica limitativa da rinnovare volta per volta (RNRL)**, mentre ai fini della rimborsabilità risulta essere in **classe A/Nota AIFA 51 con diagnosi e Piano Terapeutico (PT)**. Il PT può essere redatto solo dagli **specialisti ginecologi** operanti nei **Centri autorizzati** alla prescrizione dei farmaci della Nota AIFA 51 (DGR 641/2013).

Esmya® è **inserita in PHT** pertanto l'erogazione deve avvenire in distribuzione diretta o in distribuzione per conto, in alternativa alla distribuzione convenzionata.

- Nota Settore Farmaceutico Regionale prot. n. 416388 del 06.10.2014

Prescrizione delle specialità medicinali Vipidia® (alogliptin), Incresync® (alogliptin benzoato/pioglitazone cloridrato) e Vipdomet® (alogliptin benzoato/metformina cloridrato)

AIFA ha stabilito il regime di rimborsabilità e il prezzo di vendita delle specialità medicinali **Vipidia® (alogliptin), Incresync® (alogliptin benzoato/pioglitazone cloridrato) e Vipdomet® (alogliptin benzoato/metformina cloridrato)**, autorizzate per il trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Tali specialità ai fini della fornitura sono soggette a **prescrizione medica limitativa (RRL)**, mentre ai fini della rimborsabilità risultano essere in **classe A/PHT con diagnosi e Piano Terapeutico (PT) della validità di 6 mesi rinnovabile**.

Il PT può essere redatto dai Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci antidiabetici (DGR 641/2013). Essendo tali specialità in PHT, l'erogazione deve avvenire in distribuzione diretta o in distribuzione per conto, in alternativa alla distribuzione convenzionata.

- Nota Settore Farmaceutico Regionale prot. n. 401294 del 25.09.2014

Prescrizione di imiquimod – introduzione PT su template AIFA

AIFA ha modificato le modalità e le condizioni di impiego dei medicinali a base di **imiquimod**, introducendo un **PT cartaceo su template AIFA della validità di 6 settimane**.

Imiquimod rimane inserito nel PHT e deve continuare ad essere erogato in distribuzione diretta o in distribuzione per conto, in alternativa alla distribuzione convenzionata.

- Nota Settore Farmaceutico Regionale prot. n. 376681 del 09.09.2014

Indicazioni operative per la terapia con i Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione Veneto

La Regione Veneto ha provveduto ad approvare le indicazioni operative per la terapia con NAO, ad integrazione delle *“Linee di indirizzo per l'impiego dei NAO nella Regione Veneto”* di cui al Decreto n. 75/2013, in merito alla:

- gestione delle modalità di accesso allo specialista prescrittore da parte dei pazienti da avviare alla terapia con NAO (**Allegato A**);
- gestione del follow-up dei pazienti in terapia con NAO da parte del MMG (**Allegato B**);
- gestione delle complicanze emorragiche, traumi e manovre invasive o chirurgiche (**Allegato C**).

- Decreto Regionale n. 75 del 25.07.2013

- Decreto Regionale n. 146 del 19.08.2014

- Nota Settore Farmaceutico Regionale prot. n. 371552 del 04.09.2014

Centri autorizzati alla prescrizione di Avastin® (bevacizumab) per l'indicazione “trattamento della degenerazione maculare correlata all'età”

A seguito del reinserimento del medicinale Avastin® (bevacizumab) per l'indicazione terapeutica *“trattamento della degenerazione maculare correlata all'età”* nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, sono stati individuati i **Centri autorizzati alla prescrizione del farmaco** e le **Farmacie Ospedaliere deputate all'allestimento dello stesso**.

I **Centri autorizzati** sono:

- UU.OO. di Oculistica delle Strutture ospedaliere pubbliche della Regione Veneto identificate dalla DGR n. 2122/2013;
- U.O. di Oculistica dell'Ospedale Classificato “Sacro Cuore Don Calabria” di Negrar (VR), privato accreditato, come identificato dalla DGR n. 2122/2013

Il Provvedimento individua, ai fini dell'**allestimento del farmaco** per l'indicazione in oggetto, le **Farmacie Ospedaliere** per le quali i Direttori Generali hanno attestato di operare nel rispetto delle NBP dei medicinali secondo la Farmacopea in vigore, con tecnica asettica e utilizzando una **cappa a flusso laminare verticale** inserita in ambiente dedicato classificato, secondo procedura atta a garantire la preparazione in sicurezza per l'operatore, la sterilità della preparazione e la correttezza del dosaggio.

L'allestimento potrà altresì avvenire con tecnica asettica ma utilizzando una **cappa a flusso laminare orizzontale** inserita in ambiente dedicato classificato, **in via temporanea ed esclusivamente nelle more dell'adeguamento a quanto disposto dalla DGR 1335/2014**

“Centralizzazione dell'allestimento dei farmaci antineoplastici” e **previo parere favorevole del Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione Aziendale**.

Qualora le Farmacie Ospedaliere non fossero in possesso dei requisiti richiesti, potranno attivare **Contratti esterni con altre UU.OO. di Farmacia Ospedaliera** in grado di eseguire correttamente l'allestimento.

Il Provvedimento presenta **due allegati**:

- **Allegato A** *“Istruzioni per il frazionamento in sicurezza del medicinale Avastin® (bevacizumab) per somministrazione intravitale”*
- **Allegato B** *“Raccomandazioni per la formulazione del foglio informativo e del modulo di consenso informato”*.

- Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 147 del 19.08.2014

INGENOLO MEBUTATO

Codice ATC: D06BX02 - Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico, altri chemioterapici

PICATO®_ LEO PHARMA A/S

150 microgrammi/g - gel-uso cutaneo-tubetto (HDPE/ALU) 3 tubetti. Pvp: € 96,27

500 microgrammi/g - gel-uso cutaneo-tubetto (HDPE/ALU) 2 tubetti. Pvp: € 96,27

Classe A. Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Tipo di ricetta: RRL - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – dermatologo

Data dell'autorizzazione europea (procedura centralizzata): 15 novembre 2012. **Determina AIFA:** 10/01/2014

Indicazioni:

Picato è indicato per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti

Il NOSTRO GIUDIZIO Ingenolo mebutato è una alternativa ai trattamenti topici della cheratosi attinica. Il vantaggio è rappresentato dalla applicazione breve per 2 o 3 giorni.

Tuttavia, mancano studi di confronto diretti con gli altri trattamenti topici e sull'efficacia e sicurezza nell'uso ripetuto poiché in più della metà dei casi compare una recidiva.

Posologia: *Cheratosi attinica sul viso e cuoio capelluto negli adulti*

Un tubetto di Picato 150 µg/g gel (contenente 70 µg di ingenolo mebutato) deve essere applicato una

volta al giorno sull'area interessata per 3 giorni consecutivi.

Cheratosi attinica sul tronco e le estremità negli adulti

Un tubetto di Picato 500 µg/g gel (contenente 235 µg di ingenolo mebutato) deve essere applicato una volta al giorno sull'area interessata per 2 giorni consecutivi.

L'effetto terapeutico ottimale può essere determinato circa 8 settimane dopo il trattamento. Se l'area trattata mostra una risposta incompleta all'esame di follow-up, il trattamento deve essere attentamente rivalutato e la gestione va rivista.

I dati clinici sull'uso per più di un ciclo di trattamento di 2 o 3 giorni consecutivi non sono disponibili.

I dati clinici sul trattamento di più di un'area non sono disponibili neppure su pazienti immunocompromessi, ma non sono attesi rischi sistemici poiché l'ingenolo mebutato non viene assorbito sistemicamente

PUNTI CHIAVE:

- L'ingenolo mebutato è un estere di terpene estratto dalla *Euphorbia peplus*, il cui meccanismo d'azione non è stato del tutto chiarito indicato nel trattamento della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti.
- L'efficacia, misurata dalla scomparsa della lesione al 57° giorno dopo il trattamento, è stata valutata in 4 studi clinici randomizzati con lo stesso disegno, due condotti in pazienti con cheratosi attinica al volto e cuoio capelluto e altri due in cui la cheratosi attinica era localizzata sul tronco e le estremità.
- L'endpoint secondario era una parziale clearance della lesione, intesa come riduzione di almeno il 75% delle lesioni osservate

- dall'inizio alla visita al giorno 57. Gli endpoints di sicurezza riguardavano la risposta della cute sul sito di trattamento valutata attraverso delle apposite scale.
- dopo 8 settimane di trattamento la clearance completa delle lesioni e quella parziale è stata più frequente nei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo è stata di 42,2 vs 3,7%, ($p < 0.001$ NNT=3) negli studi su viso/cuoi capelluto e di 34,1 vs 4,7%, ($p < 0.001$ NNT=4) in quelli su tronco/estremità rispettivamente.
- I pazienti con completa clearance dopo 8 settimane sono stati arruolati in uno studio osservazionale; dopo 12 mesi la cheratosi attinica è ricomparsa nel 53,9% dei pazienti con lesioni viso/cuoi capelluto e nel 56% dei pazienti con lesioni su tronco/estremità (EPAR).
- Gli eventi avversi più frequenti sono stati dolore, prurito e infezioni sul sito trattato. Le reazioni cutanee hanno incluso eritemi, squamazione, formazione di croste, gonfiore, formazione di pustole e ulcerazioni, normalmente di natura transitoria. Negli studi su viso e cuoi capelluto sono stati osservati più frequentemente effetti collaterali oculari.
- Come per altri trattamenti topici per la cheratosi attinica, la presenza di una risposta cutanea locale dopo l'applicazione di ingenolo mebutato gel limita la cecità degli studi e questo ha grossa rilevanza sull'endpoint primario basato su una valutazione visiva della lesione e senza conferma istologica: l'EMA ha richiesto uno studio aggiuntivo per valutare la clearance istologica.

Background:

La cheratosi attinica è una condizione della pelle caratterizzata dalla formazione di lesioni ruvide e squamose che si sviluppano in aree esposte cronicamente al sole. Le lesioni sono spesso asintomatiche ma possono essere dolorose o pruriginose. Secondo le linee guida dermatologiche¹ nel 15-25% dei casi le lesioni guariscono spontaneamente nell'arco di un anno. Esiste tuttavia un basso rischio (meno di 1/1000 anno) che la lesione evolva in carcinoma cutaneo a cellule squamose. Le sedi più colpite sono quelle foto esposte: viso, dorso delle mani, tronco anteriore e posteriore, ma soprattutto cuoi capelluto dei soggetti calvi. Anche le labbra possono essere sede di cheratosi (cheilite attinica)². La prevalenza della cheratosi attinica cresce con l'età e si presenta con maggiore frequenza nelle persone con pelle chiara; in Europa è stata stimata una prevalenza del 15% e del 6% rispettivamente in maschi e femmine². La scelta del trattamento dipende dall'aspetto della lesione e dalla valutazione clinica e comprende diverse misure tra cui l'uso di emollienti e protezioni solari; diversi fattori devono essere tenuti in considerazione tra cui: la durata e l'evoluzione della lesione, la localizzazione e il grado di estensione, singole e multiple lesioni, l'età e altri fattori di rischio (es. immunosoppressione)². I trattamenti comprendono procedure di ablazione come la criochirurgia, modalità più comune di trattamento, il curettage, la terapia fotodinamica, la diatermocoagulazione oppure le terapie topiche con sostanze antiblastiche o immunomodulanti, tra cui creme contenenti imiquimod e diclofenac gel con acido ialuronico. Sono anche impiegate creme a base di 5-fluorouracile, e soluzioni di 5-fluorouracile/acido salicilico, non

disponibili in Europa, di uso limitato a causa degli effetti collaterali locali. In genere le terapie ablativo sono adatte per trattare lesioni ben delimitate e solitarie o un numero limitato di lesioni sparse. Al contrario le terapie topiche sono più idonee in pazienti con lesioni multiple. Spesso i diversi trattamenti si possono eseguire in combinazione o in modo successivo a seconda della risposta al trattamento precedentemente utilizzato.

L'ingenolo mebutato è un estere di terpene estratto e purificato dalla pianta *Euphorbia peplus*, il cui meccanismo d'azione non è stato del tutto chiarito. Modelli in vivo ed in vitro hanno mostrato un duplice meccanismo d'azione dell'ingenolo mebutato: 1) induzione di morte cellulare localizzata alle lesioni 2) promozione di una risposta infiammatoria caratterizzata da infiltrazione di cellule immunocompetenti.

Efficacia:

Il dossier di valutazione clinica di ingenolo mebutato si basa su quattro studi clinici principali di fase III randomizzati, in doppio cieco, in pazienti affetti da cheratosi attinica: gli studi PEP005-016 and PEP005-025 sono stati condotti in pazienti con cheratosi attinica al volto e cuoio capelluto e gli studi PEP005-014 and PEP005-028 condotti in pazienti con cheratosi attinica sul tronco e le estremità³.

Tutti gli studi sono identici nel disegno ossia studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo. Complessivamente sono stati arruolati 547 pazienti negli studi viso/cuoio capelluto randomizzati a ricevere Picato alla dose di 150 µg/g gel (0,015%), somministrato una volta al giorno per 3 giorni consecutivi, e 458 pazienti negli studi su tronco e estremità, randomizzati a ricevere Picato alla dose di 500 µg/g gel (0,05%), somministrato

una volta al giorno per 2 giorni consecutivi.

Criteri di inclusione: età superiore ai 18 anni (età media 65,1 anni) con lesioni separate, visibili e clinicamente tipiche di cheratosi attinica in numero variabile da 4 a 8 in un'area attigua di 25 cm². Circa la metà dei pazienti in tutti gli studi aveva una storia di tumori cutanei e più del 75% era stato trattato con criochirurgia³.

L'endpoint primario era la *clearance* completa della lesione di cheratosi attinica alla visita al giorno 57, dove *clearance* completa viene definita come assenza di lesione clinicamente visibile nell'area trattata. L'endpoint secondario era una parziale *clearance* della lesione intesa come riduzione di almeno il 75% delle lesioni osservate al baseline nell'area trattata alla visita al giorno 57. Gli endpoints di sicurezza riguardavano la risposta della cute sul sito di trattamento valutata attraverso delle apposite scale che suddividono in 6 gradi le risposte (eritema, squamazione o ingrandimento, formazione di crosta, formazione di vescicola o pustola, e erosione o ulcerazione) su una scala da 0 a 4, con un massimo punteggio di 24, dove il punteggio massimo indica la maggiore gravità.

Dopo 8 settimane di trattamento la completa *clearance* e la *clearance* parziale delle lesioni è stata più frequente nei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo (42,2 vs 3,7%, p<0.001 NNT=3 e 34,1 vs 4,7%, p<0.001 NNT=4 negli studi su viso/cuoio capelluto e tronco/estremità rispettivamente).

I pazienti con completa *clearance* dopo 8 settimane sono stati arruolati in uno studio osservazionale; dopo 12 mesi la cheratosi attinica è ricomparsa nel 53,9% dei pazienti con lesioni viso/cuoio capelluto e nel 56% dei pazienti con lesioni su tronco/estremità³. Una revisione Cochrane⁴ ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti per la cheratosi attinica includendo

ingenolo mebutato gel. Questa review ha concluso che per lesioni singole la terapia fotodinamica appare la più efficace, con un migliore esito estetico rispetto alla crioterapia. I trattamenti topici (diclofenal gel con acido ialuronico, 5-fluorouracile crema, imiquimod crema e ingenolo mebutato gel) hanno mostrato effetti simili ma gli eventi avversi sono differenti a seconda del trattamento. Gli autori della revisione concludono raccomandando che vengano fatti degli studi comparativi diretti tra i diversi trattamenti.

Sicurezza:

In tutti gli studi la percentuale di pazienti che ha riportato almeno un evento avverso è stata maggiore tra i pazienti trattati con ingenolo mebutato rispetto a placebo: PEP005-014, 32.0% vs 28.7%; PEP005-028, 35.0% vs 25.2%; PEP005-016, 47.0% vs 23.0%; PEP005-025, 28.2% vs 21.3% (p value non riportato). Gli eventi avversi più frequenti sono stati dolore, prurito e infezioni sul sito trattato. Le reazioni cutanee hanno incluso eritemi, squamazione, formazione di croste, gonfiore, formazione di pustole e ulcerazioni, normalmente di natura transitoria.

Negli studi su viso e cuoio capelluto sono stati osservati più frequentemente effetti collaterali oculari con ingenolo mebutato rispetto a placebo, tra cui edemi sulla palpebra e periorbitali (PEP005-016, 3.8% versus 0.7%; PEP005-025, 3.5% versus 0.7%). Sono stati riportati 3 gravi eventi avversi correlati al trattamento con ingenolo mebutato allo 0,05%: un caso di malattia di Bowen (di grado medio) e due casi di carcinoma a cellule squamose (medio e moderato)³

Costo:

Il costo di un trattamento con Picato per ogni dosaggio è pari a € 106,67. Il costo

risulta superiore ad un trattamento con imiquimod crema al 5% (Immunocare €55,89 oppure Aldara: €76,86,).

Visto dagli altri:

NICE: Ingenolo mebutato gel è una opzione terapeutica aggiuntiva per i pazienti affetti da cheratosi attinica in cui sono indicati i trattamenti topici. La facilità di somministrazione e la breve durata del trattamento potrebbero favorire l'aderenza, come supportato dall'elevata percentuale di pazienti che ha completato gli studi di fase III (98%). Tuttavia non sono disponibili dati per trattamenti superiori a 2-3 giorni o per trattamenti di aree superiori a 25cm².

Australian Prescriber: Ingenolo mebutato è risultato più efficace rispetto a placebo nel trattamento della cheratosi attinica. Tuttavia le lesioni ricompaiono nel 50% dei casi dopo un anno. Nonostante questo gel non sia stato confrontato direttamente con gli altri trattamenti topici, una review Cochrane ha riportato una efficacia a breve termine simile a diclofenac, fluorouracile e imiquimod. Il vantaggio di ingenolo mebutato è rappresentato dall'applicazione per 2 -3 giorni rispetto ad altri trattamenti topici che richiedono settimane o mesi di trattamento.

Riferimenti bibliografici:

1. De Berker D, McGregor JM and Hughes BR on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee (2007) Guidelines for the management of actinic keratoses. British Journal of Dermatology 156: 222–230
2. European Dermatology Forum. (2011) Guideline on actinic keratoses
3. European Medicines Agency (2012) European public assessment report: Picato4. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E et al. (2012) Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database of Systematic Reviews issue 12: CD0044155. NICE 2013. ESNM14: Actinic keratosis: ingenol mebutate gel6. Australian Prescriber: New drugs: Ingenol mebutate 2013; 36 (2).

NUOVE ENTITA TERAPEUTICHE (NET) Settembre- Ottobre 2014

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Alogliptin	VIPIDIA- Takeda Italia Spa 28 cpr riv 6,25 mg 28 cpr riv 12,5 mg 28 cpr riv 25 mg Pvp: € 55,87 Classe: A PHT Ricetta: Rrl (su prescrizione specialistica endocrinologo)	Trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti di età ≥ 18 anni per migliorare il controllo glicemico in combinazione ad altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina, quando questi, unitamente a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico
Alogliptin + Metformina	VIPDOMET- Takeda Italia Spa 56 cpr riv 12,5+850 mg Pvp: € 55,87 Classe: A PHT Ricetta: Rrl (su prescrizione specialistica endocrinologo)	Trattamento del diabete mellito di tipo 2 come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti di età ≥ a 18 anni: • in pazienti non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina da sola o in pazienti già in trattamento con la combinazione di alogliptin e metformina. • in combinazione con pioglitazone (terapia di combinazione triplice) in pazienti non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina e pioglitazone. • in combinazione con insulina (terapia di combinazione triplice) in pazienti in cui l'insulina a un dosaggio stabile e la metformina da sola non forniscono un controllo glicemico adeguato.
Alogliptin + Pioglitazone	INCRESYNC- Takeda Italia Spa 28 cpr riv 12,5+30 mg 28 cpr riv 25+30 mg Pvp: € 55,87 Classe: A PHT Ricetta: Rrl (su prescrizione specialistica endocrinologo)	Trattamento di II o III linea del diabete mellito di tipo 2 in pazienti adulti di età ≥ a 18 anni come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico: - nei pazienti (in particolare i pazienti in sovrappeso) non adeguatamente controllati con il solo pioglitazone e per i quali metformina è inappropriata per controindicazioni o intolleranza. - in combinazione a metformina (cioè terapia di combinazione triplice) in pazienti adulti (in particolare i pazienti in sovrappeso) non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina e pioglitazone. Inoltre, può essere utilizzato per sostituire compresse separate di alogliptin e pioglitazone in quei pazienti già trattati con questa combinazione. Dopo l'inizio della terapia con Incesync, i pazienti devono essere rivalutati dopo 3-6 mesi per verificare l'adeguatezza della risposta al trattamento (per esempio, la riduzione della HbA1c). Nei pazienti che non rispondono adeguatamente, Incesync deve essere interrotto. Alla luce dei

		potenziali rischi di una terapia prolungata con pioglitazone, i prescrittori devono confermare, in occasione delle visite successive di routine che i benefici del trattamento con Incresync siano mantenuti.
Insulina Degludec	TRESIBA- Novo Nordisk Flect 5 pen 3ml 100 U/ml Pvp: € 137,08 Classe: A PHT Ricetta: Rrl (su prescrizione ospedaliera o specialistica di internista, endocrinologo e geriatra)	Trattamento del diabete mellito in adulti.
Pasireotide	SIGNIFOR- Novartis farma 60 f 0,3 mg 1 ml 60 f 0,6 mg 1 ml 60 f 0,9 mg 1 ml Pvp: € 5119,75 (da 0,3 mg) € 6023,24 (da 0,6 e 0,9 mg) Classe: A PHT Ricetta: Rnrl (su prescrizione ospedaliera o specialistica di internista, endocrinologo e neurochirurgo)	Trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.
Macitentan	OPSUMIT- Actelion Pharm Italia 30 cpr riv 10 mg Pvp: € 4245,04 Classe: A PHT Ricetta: Rrl (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo)	Trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) sia in monoterapia che in combinazione, in pazienti adulti in Classe Funzionale WHO II e III. L'efficacia è stata dimostrata su una popolazione di pazienti PAH comprendente PAH idiopatica ed ereditabile, PAH associata a malattie del tessuto connettivo e PAH associata a cardiopatie congenite semplici corrette.
Riociguat	ADEMPAS- Bayer 42 cpr riv 0,5 mg 42 cpr riv 1 mg 42 cpr riv 1,5 mg 42 cpr riv 2 mg 42 cpr riv 2,5 mg 84 cpr riv 1 mg 84 cpr riv 1,5 mg 84 cpr riv 2 mg 84 cpr riv 2,5 mg Classe: CN Ricetta: Rrl (su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti internista cardiologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo)	Ipertensione polmonare tromboembolica cronica (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH). Trattamento di pazienti adulti di classe funzionale (CF) OMS da II a III affetti da: • CTEPH inoperabile, • CTEPH persistente o recidivante dopo trattamento chirurgico, per migliorare la capacità di esercizio fisico

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Dabrafenib	TAFINLAR-Glaxosmithkline 120 cpr riv 50 mg 120 cpr riv 75 mg Prezzo Ex-factory: € 5337,62 (50 mg) Prezzo Ex-factory: € 8006,43 (75 mg) Classe: H Ricetta: Rnrl (su prescrizione specialistica oncologo)	Trattamento in monoterapia di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.
Dolutegravir	TIVICAY-Viv Healthcare Srl 30 cpr riv 50 mg Prezzo Ex-factory: € 545,80 Classe: H Ricetta: Rnrl (su prescrizione specialistica infettivologo)	Trattamento di adulti e adolescenti di oltre 12 anni di età con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) in associazione con altri medicinali antiretrovirali.
Misoprostolo	MYSODELLE-Ferring SpA 5 disp vag 200 mcg Pvp: € 1100,00 Classe: CN Ricetta: OSP	Induzione del travaglio a partire dalla 36a settimana di gestazione in donne con cervice sfavorevole, nelle quali l'induzione è indicata clinicamente.

*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 E SOSPENSIONI**

in G.U. o da Nota Informativa Importante dal 01.09.2014 al 15.10.2014

REVOCA PER RINUNCIA DELLA DITTA**SCOPOLAMONA**

Antiemetici ed antinausea – A04AD01

Transcop® RECORDATI4 cerotti **1,5 mg**

Classe C OTC

NDR: non rimangono in commercio altre specialità in formulazione transdermica.

BETAMETASONE

Corticosteroidi sistemici – H02AB01

Celestone® MSD ITALIAin 3 fl **3 mg 1 ml**

Classe A RR

NDR: in commercio le preparazioni iniettabili presentano un dosaggio di 2 mg/ml, 0,75 ml e 4 mg/ml.

GENERICI

in commercio dal 01.09.2014 al 31.10.2014

NUOVI PRINCIPI ATTIVI:**NEL TERRITORIO****AMOROLFINA**

Antimicotici per uso dermatologico – D01AE16

Amorolfina Mg®smalto **5%** 2,5 ml € 31,40

Classe C SOP

LEVOSULPIRIDE

Procinetici – A03FA49

Levosulpiride Eg®os gtt **25 mg/ml** 20 ml- € 5,80

Classe C RR

IN OSPEDALE**ATOSIBAN**

Ginecologici – C10AX06

Atosiban Sun Pharmaceuticals®ev 1 fl **6,75 mg** 0,9 ml - € 16,07ev 1 fl **37,5 mg** 5 ml - prezzo non disponibile

Classe H OSP

NUOVO DOSAGGIO:**DILTIAZEM**

Calcioantagonisti – C08DB01

Diltiazem Sandoz®36 cps ril mod **200 mg** - € 13,33

Classe A RR

ISOTRETINOINA

Dermatologici – D10BA01

Isotretinoina Difa®30 cps **40 mg** - € 44,00

Classe C RNR (validità 7 giorni)

OXICODONE

Oppioidi – N02AA05

Oxicodone Accord®

28 cpr ril mod 5 mg- € 4,99

28 cpr ril mod 10 mg- € 8,60

28 cpr ril mod 20 mg- € 16,97

Classe A RNR

RICLASSIFICAZIONI

in G.U. dal 01.09.2014 al 15.10.2014

OLANZAPINA**Zyprexa®** ELY LILLY ITALIAim 1 fl polv **10 mg****Riclassificazione** (G.U. n. 224 del 26.09.2014)Dalla classe **H** RNRL (neurologo, psichiatra)ALLA CLASSE **C** RNRL (NEUROLOGO, PSICHIATRA)

Variazioni delle indicazioni terapeutiche

in G.U. o recepite da comunicato stampa EMA e/o da Nota Informativa Importante dal 01.09.2014 al 15.10.2014

ABIRATERONE	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Terapia endocrina – L02BX03 Zytiga® JANSENN CILAG 1 fl 120 cpr 250 mg</p> <p>Classe H RNRL (oncologo)</p> <p>§: Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it/registri/)</p>	<p>Insieme a prednisone o a prednisolone per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.</p>	<p>L'indicazione precedente</p> <p>Insieme a prednisone o a prednisolone per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente.</p>
IPILIMUMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali – L01XC11 Yervoy® BRISTOL MYERSS SQUIBB ev 1 fl 5 mg/ml 10 ml ev 1 fl 5 mg/ml 40 ml Classe H OSP §</p>	<p>Trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti che hanno ricevuto una precedente terapia.</p>	<p>Trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.</p>
LENALIDOMIDE	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Sostanze ad azione immunosoppressiva – L04AX04 Revlimid® CELGENE EUROPE 21 cps 5 mg 21 cps 10 mg</p> <p>Classe H RNRL (oncologo, ematologo, internista) §</p>	<p>In associazione con desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.</p>	<p>L'indicazione precedente</p> <p>Trattamento di pazienti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio basso o intermedio-1, associate ad anomalia citogenetica da delezione isolata del 5q, quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate</p>
VALGANCICLOVIR	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Antivirali per uso sistemico – J05AB14 Valcyte® ROCHE 60 cpr riv 450 mg os polv 1 flacone 12 g</p> <p>Classe A RR PT/PHT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento di induzione e mantenimento della retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti con sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS); • prevenzione della malattia da CMV in pazienti negativi, sottoposti a trapianto di organo solido da donatore CMV positivo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento di induzione e mantenimento della retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti con sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS); • prevenzione della malattia da CMV in adulti e bambini (dalla nascita ai 18 anni) CMV negativi, sottoposti a trapianto di organo solido da donatore CMV positivo.