

**Dicembre
2014**

6

EDITORIALE

Ancora su
Magistratura e
vaccini...

FORUM CLINICO

Le politiche delle
facoltà di medicina
in materia di
conflitto d'interessi

Come vengono
utilizzati i nuovi
antidiabetici?

Contraccezioni di
emergenza:
informazione per le
donne

ANZIANI E FARMACI

Quando le evidenze
sono insufficienti

**POLITICHE DEL
FARMACO**

Le dimissioni di
Guido Rasi
da capo dell'EMA

**NOVITÀ SULLE
REAZIONI
AVERSE**

**SINTESI
NORMATIVA
IN
AMBITO SANITARIO**

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

Insulina Degludec



InfoFARMA

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E
AGGIORNAMENTO SANITARIO**

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



ANCORA SU MAGISTRATURA E VACCINI.....

M Valsecchi

Direttore
Dipartimento
prevenzione
ULSS 20
Verona

A fine novembre (notizia riportata dalla stampa nazionale il 25) il Tribunale del Lavoro di Milano (Giudice Nicola De Leo) ha firmato una sentenza che condanna il Ministero della

Salute a versare un vitalizio ad un bambino autistico dato che "sarebbe acclarata la sussistenza di un nesso causale fra tale vaccinazione (una vaccinazione eseguita nel 2006 con vaccino esavalente) e la malattia".

Prima di rivolgersi al giudice i genitori del bambino, che ha nove anni e a cui l'autismo è stato diagnosticato nel 2010, avevano presentato, nel 2011, al Ministero della Salute, una domanda di indennizzo che era stata respinta.

Questo nuova sentenza della Magistratura del lavoro sulla relazione fra vaccinazioni ed autismo, mi induce a riprendere le fila del mio intervento precedente su questo tema (Magistratura e salute. La credibilità perduta¹)

Questa sentenza, infatti, amplia la tipologia di vaccini che alcuni magistrati ritengono responsabili della sindrome autistica: dallo "storico" MMR al "nuovo" esavalente" e dilata la breccia già difficilmente sanabile fra chi si occupa di salute e chi si occupa di giustizia in questo Paese.

Risulta, infatti, sempre più chiaro come nel panorama giudiziario italiano si stia stratificando, negli ambiti che riguardano problemi di competenza scientifica, una prassi che vede l'emissione, nei giudizi di primo grado, di sentenze di colpevolezza che vengono poi, spesso, ribaltate nei gradi successivi di giudizio ma esercitano, nel frattempo, una formidabile azione di disinformazione presso la popolazione.

La ragione di questi drastici mutamenti di giudizio è, almeno in parte, generata dalla "non casuale" scelta del perito d'ufficio individuato dal magistrato per avere un parere tecnico. E', infatti, evidente la tendenza di alcuni magistrati di scegliere periti che abbiano già manifestato uno specifico orientamento sul tema specifico e non per la loro competenza tecnica.

Un esempio di questo tipo ci è fornito proprio dal processo di Milano dove il perito d'ufficio si è prodotto in questo incredibile "pezzo di bravura tecnica": «è probabile che il disturbo autistico del piccolo sia stato concausato sulla base di un polimorfismo che lo ha reso suscettibile alla tossicità di uno o più ingredienti (o inquinanti) dal vaccino InfrarixHexaSk».

Resta misterioso il perché questo magistrato non abbia utilizzato come periti dei funzionari del Ministero della Salute o dell'Istituto Superiore di Sanità o dell'Organizzazione mondiale della sanità o colleghi degli Istituti universitari di igiene e Medicina legale, ma si sia orientato su un non specialista.

La possibilità che la medicina preventiva abbandoni, nel nostro Paese, gli atteggiamenti paternalistici ed impositivi tipici della Polizia Medica (quali le vaccinazioni obbligatorie), posa sulla possibilità di alimentare nell'opinione pubblica dei circuiti trasparenti di informazioni corrette e di discussioni critiche. Questo tentativo, di per sé difficile, ha già dimostrato in Veneto di poter superare le obiezioni avanzate da piccoli gruppi di opposizione ideologica alle vaccinazioni. Temo, però, che non sarà possibile superare l'attacco continuo portato dalla Magistratura, se questo non viene fronteggiato in maniera ben più ampia di quanto non si stia facendo da parte delle società scientifiche, del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore della Sanità.

Il tasso di influenzabilità dell'opinione pubblica di fronte ad interventi non accorti provenienti da fonti considerate (a torto o a ragione) autorevoli, è ben dimostrato dal disastroso esito indotto dall'Aifa sulla campagna di vaccinazione antiinfluenzale con le malaccorte modalità di gestione di uno pseudo allarme, che ha stroncato sul nascere la campagna autunnale di vaccinazioni antiinfluenzali.

1. Salute internazionale. 9 giugno 2014)
<http://www.saluteinternazionale.info/2014/06/magistratura-e-salute-la-credibilita-perduta/>

T Venturi¹
S Spechtenhauser²
G Brazzale³
MR Luppino³
M Font³

1. Laureando in farmacia.
Università degli Studi di Padova
2. Specializzando in farmacia
ospedaliera. Università di
Padova
3. Dipartimento Farmaceutico
ULSS 20 Verona

COME VENGONO UTILIZZATI I NUOVI ANTIDIABETICI?

Il controllo glicemico del diabete di tipo 2 (DT2) ha come obiettivo la riduzione del rischio degli eventi micro e macrovascolari. Tale controllo deve essere raggiunto in un contesto

multifattoriale di riduzione del rischio cardiovascolare. In questo senso, piuttosto che un trattamento intensivo ipoglicemizzante, il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolari (attraverso l'eventuale ricorso ad antiipertensivi, ipolipemizzanti, antiaggreganti e soprattutto smettendo di fumare) può dare maggiori benefici al paziente¹. Attualmente sono disponibili un buon numero di farmaci ipoglicemizzanti, rendendo più complesso e forse più controverso l'approccio terapeutico al DT2.

Nel presente articolo, vengono valutati i dati provenienti dai piani terapeutici e i dati di utilizzo dei nuovi antidiabetici (inibitori DPP-4 e agonisti GLP-1) dell'ULSS 20 di Verona. Sono state anche considerate le informazioni sugli effetti avversi per questi farmaci, sia a livello nazionale che a livello regionale.

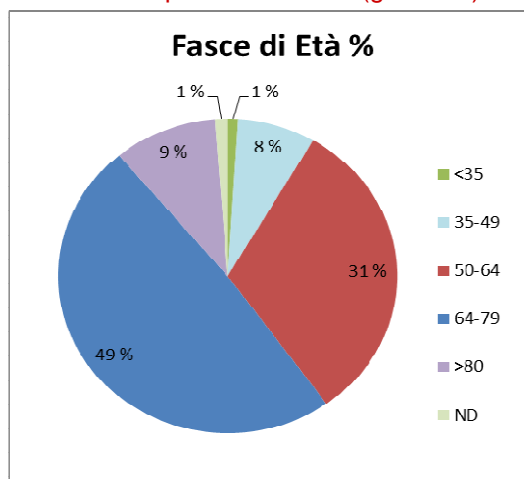
1. Dati generali sui Piani terapeutici (Gennaio-Settembre 2014)

Da Gennaio a Settembre 2014 sono pervenuti i piani terapeutici di 905 pazienti trattati con nuovi antidiabetici, con leggera prevalenza di sesso maschile (59%). Circa la metà della popolazione trattata corrisponde alla fascia di età tra i 64 e i 79 anni, mentre la popolazione di età superiore agli 80 anni rappresenta il 9% [grafico 1]. Il BMI ha un valore medio di 29,7, senza differenza fra la popolazione trattata con agonisti GLP-1 oppure con inibitori DPP-4. Il valore medio di HbA1c dei GLP-1 si attesta a 7,61%, mentre per i DPP-4 il valore è di 7,36%, in calo rispetto ai valori riportati dal Rapporto AIFA del 2010 (8,8% e 8,3% rispettivamente)². Valori di HbA1c superiori a 9% sono stati riscontrati in 37 pazienti (4,1%). Tra i pazienti che iniziano il

trattamento i valori sia di emoglobina glicata (8,4) che il BMI (29,8) risultano superiori rispetto alla media del campione come atteso, poiché la maggior parte dei piani terapeutici corrisponde ad un rinnovo della prescrizione.

La distribuzione nei 9 mesi considerati mostra un progressivo aumento, in particolare da Maggio a Luglio. La diminuzione osservata negli ultimi due mesi potrebbe essere dovuta alla non completa reperibilità dei PT corrispondenti a questi mesi.

Distribuzione per fascia di età (grafico 1)



Il 65% dei piani terapeutici analizzati corrispondono a un rinnovo (prosecuzione di terapia non modificata) mentre la prima prescrizione rappresenta solo il 16% dei PT e la prosecuzione con modifiche il 14%. Il centro antidiabetico dell'ULSS 20 ha la maggior percentuale di piani terapeutici (46,6%), seguito dell'azienda ospedaliera (33%).

Il 90% delle prescrizioni corrisponde a farmaci inibitori DPP-4 (da soli o associati a metformina), di cui il farmaco più prescritto è **sitagliptin** seguito da **vildagliptin** e **linagliptin**. Tra gli agonisti della GLP-1 (10%), **liraglutide** (7%) raddoppia l'uso di **exenatide** (3%). Non risultano prescrizioni di lixisenatide e neppure di alogliptin da solo o associato.

Per la prima prescrizione, il farmaco più utilizzato risulta essere **linagliptin**, a differenza del resto del campione in cui è **sitagliptin** il farmaco più prescritto. Un 3% dei pazienti ha manifestato un episodio di ipoglicemia grave negli ultimi tre mesi ma la percentuale di pazienti considerati a rischio d'ipoglicemia severa secondo il prescrittore supera il 20%, circa la stessa percentuale dei pazienti che presentano malattie concomitanti (18%). Tuttavia in più del 50% del campione analizzato questo dato è mancante. Sono state riportate solo 5 segnalazioni di effetti avversi.

I pazienti fragili

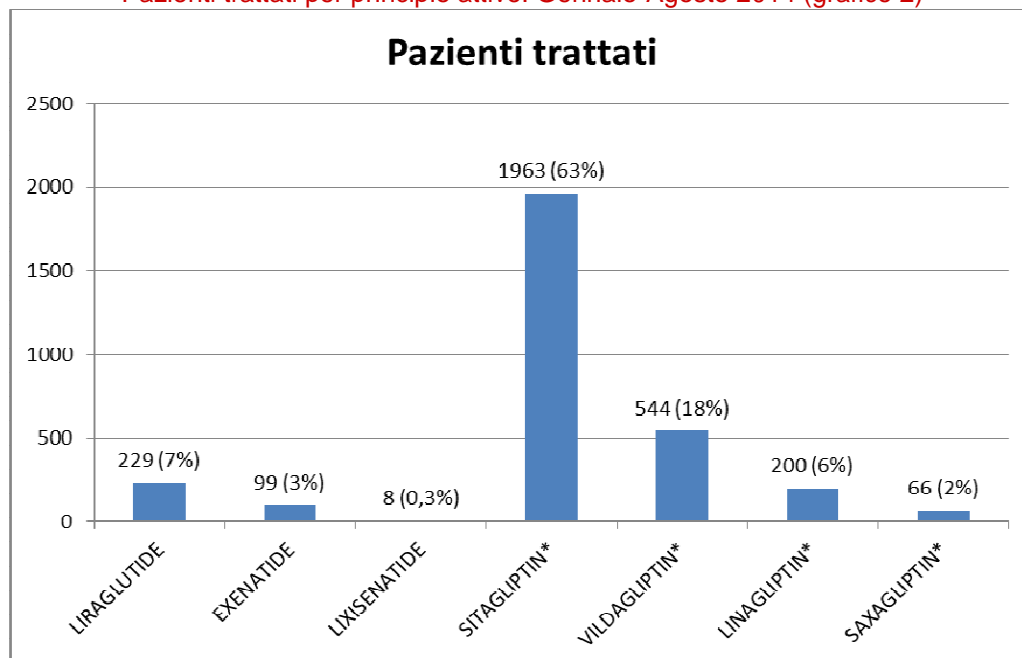
Secondo il piano terapeutico, pazienti fragili, vengono definiti quei soggetti con patologia concomitante e/o di età maggiore a 75 anni. Questa sottopopolazione rappresenta il 30% del totale. Rispetto la popolazione generale, la distribuzione per sesso è circa alla pari (50/50). La popolazione di età superiore a 64 anni rappresenta l'84% del campione. Nel 52% del campione risulta una patologia concomitante, tuttavia nel 35% dei casi

questo dato non risulta riportato. Il valore medio di BMI (28,5) è leggermente inferiore a quello della popolazione generale, mentre quello della HbA1c è leggermente superiore (7,7%). Più della metà dei casi (57%) proviene dal centro diabetologico dell'AzOsp, il 25% dal centro antidiabetico dell'ULSS 20.

2. Confronto con i dati di utilizzo del 2014

Da Gennaio ad Agosto 2014 nell'ULSS 20 i dati di utilizzo dei nuovi antidiabetici (convenzionata e distribuzione per conto) mostrano un andamento complessivo stabile, con una media mensile di 1.188 pazienti. In tale periodo sono stati trattati complessivamente 3.109 pazienti. Da notare il forte scostamento tra i piani terapeutici valutati nel periodo Gennaio - Settembre (905) rispetto all'intera popolazione trattata con nuovi antidiabetici. [grafico 2].

Pazienti trattati per principio attivo. Gennaio-Agosto 2014 (grafico 2)



* Principio attivo come tale o sua associazione fissa con Metformina

3. L'aderenza al trattamento con nuovi antidiabetici

Per valutare l'aderenza al trattamento con nuovi antidiabetici (agonisti GLP-1 e inibitori DPP-4) è stato considerato il numero di prescrizioni per singolo paziente trattato da Gennaio ad Agosto 2014. In totale si tratta di 3.109 pazienti.

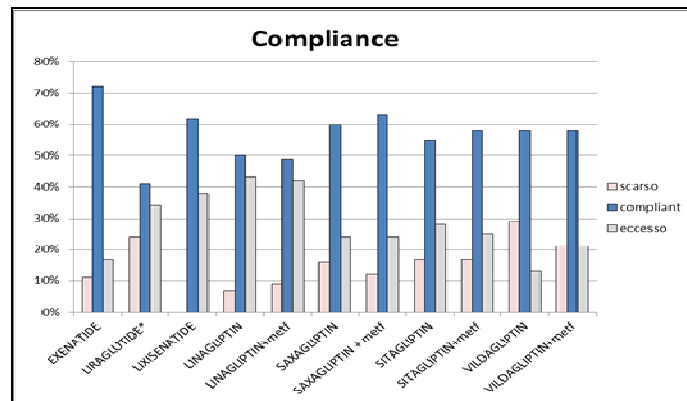
Per ciascun principio attivo (o associazione a dose fissa di principi attivi) è stato considerato il range di confezioni che prevede una adeguata compliance:

	SCARSA	COMPLIANCE	ECCESSO
Confezioni GLP-1	≤ 6	7 – 9	≥ 10
Confezioni DPP-4	≤ 5	6 – 9	≥ 9

Valori superiori a questo range sono considerati in eccesso; viceversa un numero inferiore è classificato come scarsa compliance [Grafico 3].

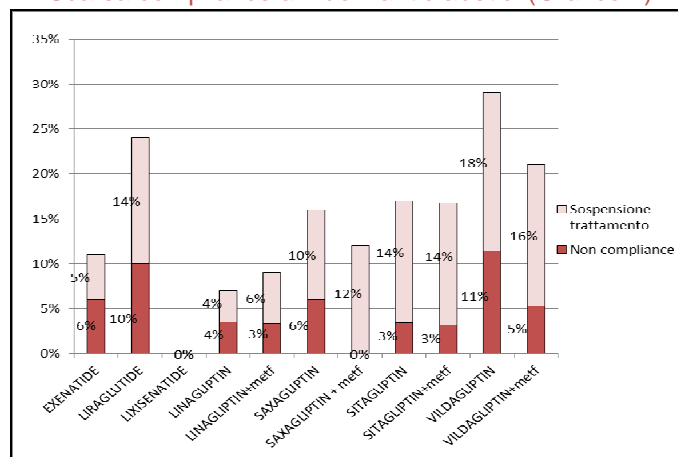
In caso di scarsa aderenza al trattamento (meno di 6 confezioni di agonisti GLP-1 e meno di 5 confezioni di inibitori DPP-4 negli 8 mesi), è stata valutata anche la sospensione del trattamento, intesa come assenza di confezioni per gli ultimi 4 mesi (da maggio ad agosto). I valori sono espressi in percentuale rispetto il totale di pazienti per ciascun principio attivo [Grafico 4]

Distribuzione della compliance ai nuovi antidiabetici (Grafico 3)



In generale si osserva una buona aderenza al trattamento (in media, 15% dei pazienti con scarsa compliance), con una certa variabilità tra i principi attivi (più elevata per liraglutide rispetto exenatide e vildagliptin da solo o associato rispetto il resto degli agonisti DPP-4). Ammettendo come plausibile una sospensione dopo 4 mesi consecutivi senza trattamento, si osserva nel grafico 5 che la sospensione sembra essere il principale motivo di non aderenza al trattamento; ovviamente i dati successivi ad agosto potranno confermare o meno questa ipotesi.

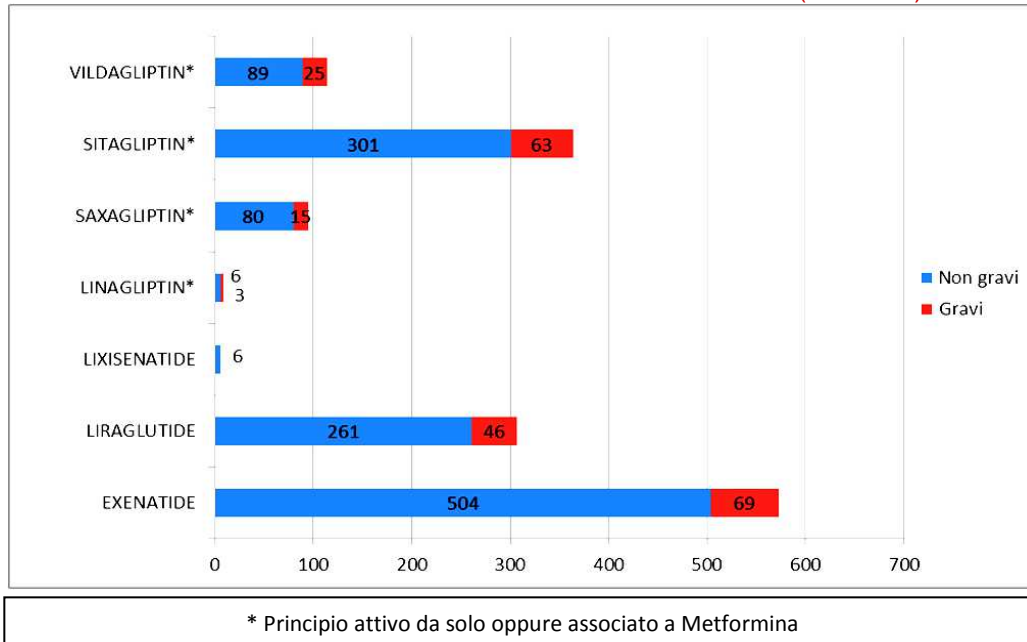
Scarsa compliance ai nuovi antidiabetici (Grafico 4)



4. La segnalazione di effetti avversi a livello nazionale

Per completare l'analisi riguardo la tollerabilità dei nuovi antidiabetici è stata consultata la banca dati nazionale delle reazioni avverse dal 2008, anno di commercializzazione dei primi principi attivi, al 2014. Il grafico 5 riporta il numero di segnalazione per ciascun principio attivo e la gravità della reazione avversa segnalata. Come atteso, i principi attivi con maggior tempo in commercio mostrano un numero maggiore di segnalazioni.

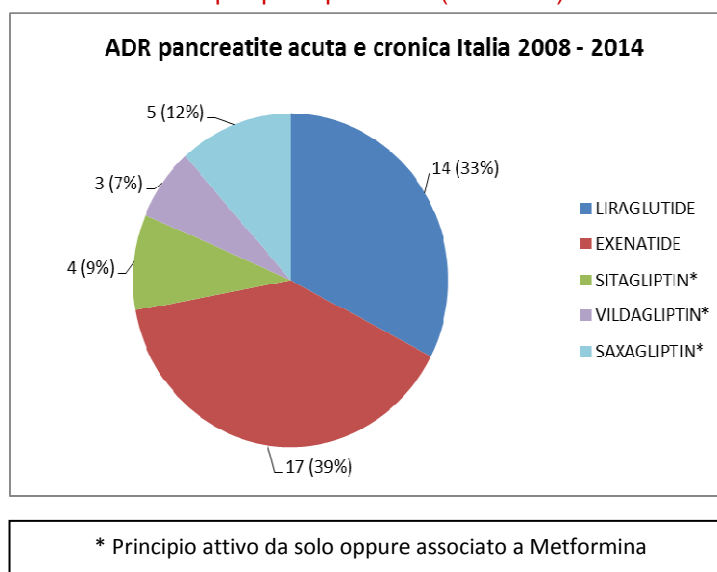
Distribuzione delle reazioni avverse ai nuovi antidiabetici (Grafico 5)



L'analisi delle reazioni gravi è stato circoscritto a 3 aree di particolare interesse per la safety di questi farmaci:

- patologie gastrointestinali (105 ADR);
- renali e urinarie (21 ADR);
- tumori (21 ADR).

ADR Pancreatite per principio attivo (Grafico 6)

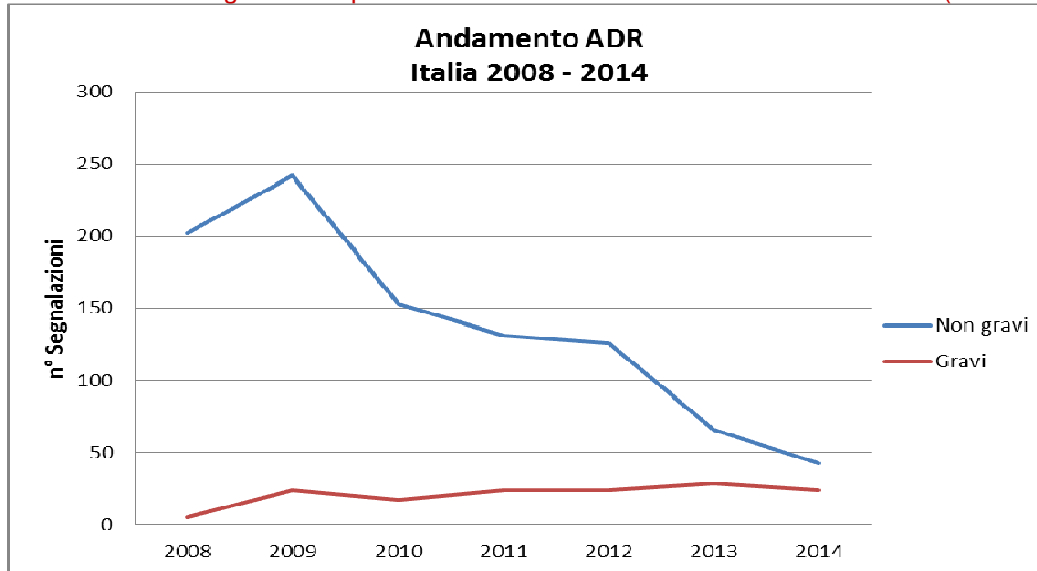


Tra le patologie gastrointestinali, quella più frequente è la pancreatite acuta e cronica che rappresenta il 40% delle segnalazioni gravi gastrointestinali; in successione si registrano nausea e vomito, rappresentanti il 22%. Come atteso, la maggior frequenza è per gli agonisti GLP-1 (exenatide e liraglutide - grafico 6). Per le reazioni gravi renali e urinarie anche gli agonisti GLP-1 risultano maggiormente coinvolti (72%), mentre per i tumori, pur con un numero limitato di segnalazioni, sono gli inibitori DPP-4 i principi attivi più frequentemente implicati (10 casi per sitagliptin e 4 per vildagliptin).

4.2. Segnalazioni nel Veneto

L'andamento delle segnalazioni nel Veneto durante lo stesso periodo mostra un aumento delle segnalazioni a partire dal 2012 [grafico 7], la maggior parte delle quali non gravi e relative a exenatide e liraglutide, rappresentanti rispettivamente il 45% e il 29% del totale delle segnalazioni. Per quanto riguarda le reazioni avverse gravi di tipo gastrointestinale, urinario oppure tumorali, ne risultano solo 9 (una di tipo tumorale e 8 gastrointestinali). Tra le reazioni avverse gravi di tipo GI, risultano 4 casi di pancreatite di cui 2 con saxagliptin e le altre due con liraglutide e vildagliptin.

Andamento delle segnalazioni per i nuovi antidiabetici nel Veneto dal 2008-2014 (Grafico 7)



5. Conclusioni

- I piani terapeutici valutati da gennaio a settembre 2014 suggeriscono che per la maggioranza di pazienti attualmente in trattamento con nuovi antidiabetici, questi non sono disponibili. Per quelli disponibili, il 65% corrisponde al rinnovo senza modifiche. La maggioranza dei pazienti ritenuti fragili è in trattamento dall'Azienda Ospedaliera di Verona.
- La non aderenza al trattamento è complessivamente limitata (in media 15%) e nella maggior parte di casi sembra dovuta ad una sospensione del trattamento.
- Gli agonisti della GLP-1 sono i responsabili della maggior parte di effetti avversi segnalati, sia a livello nazionale che regionale. La maggioranza delle segnalazioni corrisponde a reazioni avverse non gravi.
- A livello nazionale, tra le reazioni gravi, quelle di tipo gastrointestinali risultano le più frequenti. Il 40% è rappresentato da pancreatite, per la maggior parte (72%) correlate a exenatide o liraglutide, così come per gli effetti avversi gravi renali. Le reazioni di tipo tumorale, invece, sono stati più frequenti con sitagliptin e vildagliptin.

Riferimenti Bibliografici

1. Inzucchi SE et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes; a patient centered approach. Position statement of the American diabetes association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35:1364-79.
2. Registro farmaci antidiabetici sottoposti a monitoraggio. Rapporto farmaci incretino-mimetici e DPP-4 inibitori. AIFA. 2010

LE POLITICHE DELLE FACOLTÀ DI MEDICINA IN MATERIA DI CONFLITTO D'INTERESSI?

Un conflitto d'interesse è un insieme di condizioni per cui un giudizio professionale concernente un interesse primario tende ad essere indebitamente influenzato da un interesse secondario¹

Tennis F. Thompson

Una recente pubblicazione di *Journal of Medicine Ethics* ha ripreso un argomento che ogni tanto appare in letteratura, ma al quale finora è stata dedicata scarsa attenzione (forse perchè considerato, in buona o cattiva fede, poco rilevante o scomodo) e che riguarda il ruolo dell'industria farmaceutica sulla formazione degli studenti nelle facoltà di medicina³. Nell'articolo, che affronta la gestione del dolore in una facoltà di medicina canadese, è presentato un corso per studenti finanziato da una azienda farmaceutica, titolare di un analgesico oppioide, per il quale è stato predisposto dall'azienda il materiale didattico e lo ha distribuito gratuitamente agli studenti. In esso si presentavano informazioni sul farmaco rispondenti agli interessi dell'azienda, minimizzando i rischi rispetto ad altri oppioidi ed enfatizzando significativamente i benefici in rapporto ai dati esistenti. Secondo l'autore dell'articolo, le informazioni fornite in corsi di questo tipo possono influenzare la cura del paziente quando il medico inizierà la sua pratica professionale³.

Su questo stesso problema era stata attirata l'attenzione da diverse pubblicazioni, e in particolare da un Editoriale apparso qualche anno fa in *Canadian Medical Association Journal*, rivista dell'associazione medica canadese. Il titolo era particolarmente eloquente: "Conflitti di interesse ed istruzione degli studenti di medicina: è tempo di trasparenza"⁴.

Di seguito si riporta buona parte di questo Editoriale.

"In molte facoltà di medicina del Nord America e di altri paesi, le future generazioni di medici sono istruite da professori che ricevono finanziamenti dall'industria farmaceutica e biomedicale.

Secondo me, adesso che siamo studenti, vediamo tutto con idealismo e pensiamo di poter cambiare qualcosa, ma poi ci adegueremo al sistema e, vedendo che tutti si comportano in un certo modo, la nostra mentalità cambierà²
 Studente della Facoltà di Medicina di Bologna

Questa situazione è in una certa misura inevitabile, perché affiliazioni tra medici e industria sono comuni. Peraltro, in molte università canadesi non è previsto che i docenti dichiarino i propri conflitti di interesse ed alle facoltà non è richiesto di informare gli studenti in merito ai legami che i professori possono avere con l'industria. I docenti sono invece tenuti ad una rigorosa dichiarazione della propria situazione conflittuale quando parlano in conferenze o tengono corsi accreditati di educazione medica continua.

Non deve sorprendere che i medici, arruolati dall'industria per la loro esperienza e le capacità comunicative, siano tra i migliori insegnanti della facoltà e tengano lezioni ben remunerate. Sorprende invece che sia permesso che gli individui meno esperti della nostra professione - gli studenti di medicina - manchino di quella protezione che è obbligatoria per i medici praticanti: sapere se l'informazione fornita sia soggetta o meno ad influenze esterne.

L'origine del problema può derivare dalla grossa macchina del marketing, che utilizza medici esperti per promuovere le proprie cure. Tuttavia la colpa non è dell'industria farmaceutica o dei device che fa il proprio mestiere e i propri affari, ma delle scuole di medicina che mancano di garantire la qualità della formazione medica rendendo obbligatoria la dichiarazione dei conflitti di interesse.

Il tema non è nuovo. Negli Stati Uniti i legami tra industria farmaceutica ed insegnanti di medicina rappresenta una preoccupazione crescente, dopo che è esplosa nel 2005 quando uno studente di medicina di Harvard ha scoperto che l'insegnante di farmacologia era un consulente remunerato da 10 aziende. A partire da quella segnalazione, molti Stati americani hanno emanato disposizioni che

obbligano le aziende farmaceutiche a dichiarare chi sponsorizzano, mentre regole rigide per le scuole di medicina sono state proposte da associazioni nazionali, tra cui quella dell'Association of American Medical Colleges di vietare la partecipazione di membri della facoltà come relatori di aziende farmaceutiche.

In Canada la documentazione su chi è pagato dall'industria farmaceutica non è raccolta o non è accessibile, mentre poche sono le scuole e le istituzioni responsabili della formazione dei futuri medici che seguono una politica chiara sul conflitto di interessi di staff mediche o di singoli docenti”.

E' fuor di dubbio che il conflitto di interessi nei programmi di insegnamento e formazione degli studenti in medicina riveste aspetti marginali rispetto al fenomeno globale dei comportamenti opportunistici ed interessati in sanità, che si estrinsecano a vari livelli e con responsabilità diverse, talora assai gravi.

Se ne citano alcuni:

- **ricerca scientifica**, spesso e fortemente condizionata dalle aziende del farmaco e biomedicale, con forme più o meno esplicite di controllo e manipolazione;
- **informazione alla classe medica**, gestita in pratica quali esclusivamente dai produttori di farmaci e device;
- **riviste mediche**: nel 2000, in occasione della Riunione Annuale del Centro Cochrane Italiano, Rennie Drummond, editor del *Journal of American Medical Association*, ha presentato una serie impressionante di casi di “distorsione” della pubblicazione dei risultati della ricerca, mentre da parte del *New England Journal of Medicine* è stata fatta pubblica ammissione di aver pubblicato una ventina di articoli di farmacoterapia, circa il 50% di quelli pubblicati su questo tema dal 1997, in cui gli autori si trovavano per qualche motivo in una posizione di conflitto di interessi⁵;
- **società scientifiche**, assai di frequente coinvolte nella produzione di linee guida che definiscono standard clinico-assistenziali influenzando notevolmente

i comportamenti professionali: l'organizzazione dei loro congressi è di solito sponsorizzata da aziende farmaceutiche e biomedicali che conferiscono - generalmente in maniera indiretta - consistenti onorari ai relatori, in particolare a opinion leader particolarmente influenti⁶;

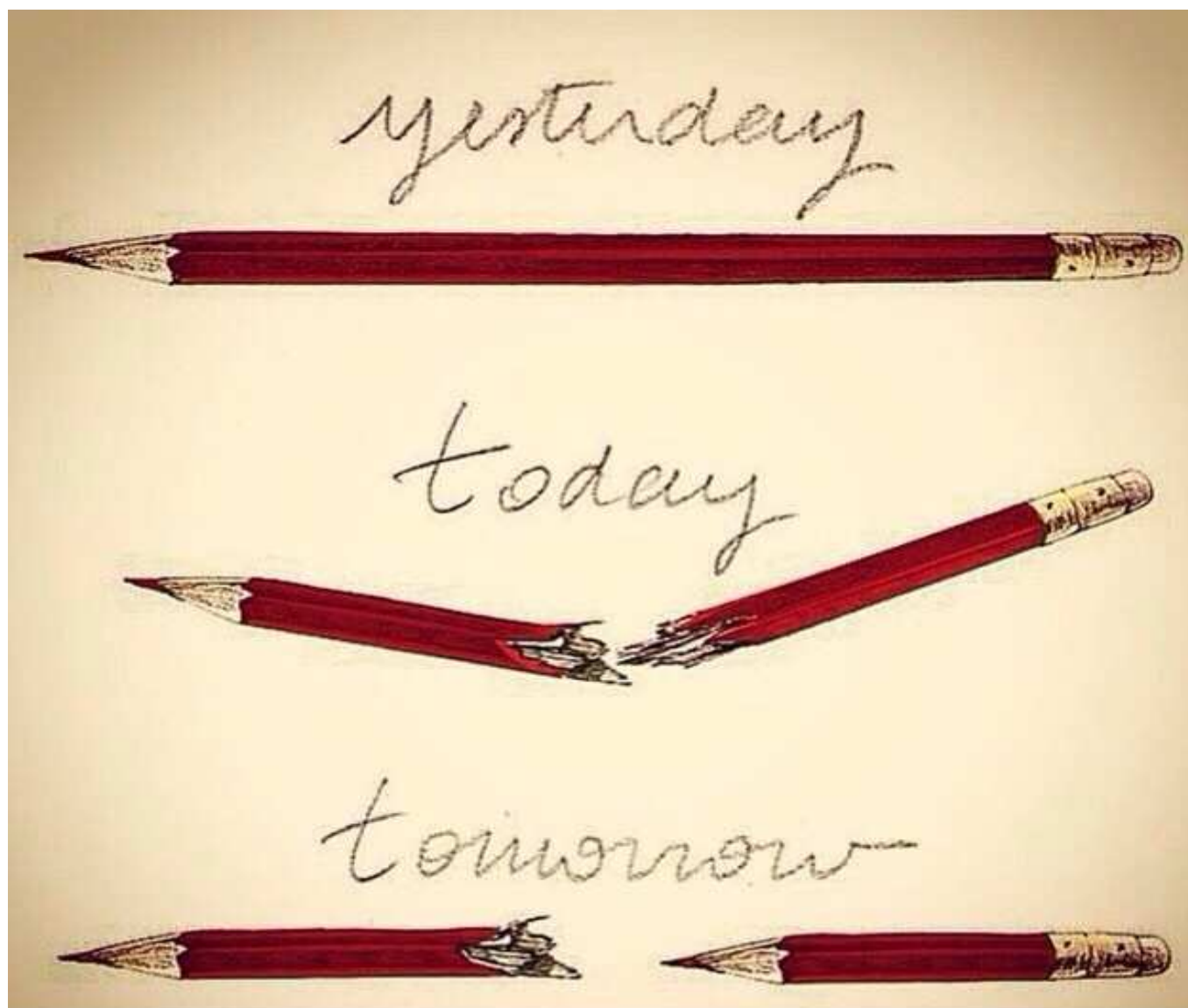
- **associazioni di pazienti**: accanto all'iniziale attività volontaristica, spesso complementare al servizio sanitario, negli ultimi anni si è progressivamente affermata una capacità sempre maggiore di influenzare o sostenere le decisioni di politica sanitaria; di conseguenza esiste il rischio di condizionamenti, evidenti nella composizione degli organi associativi (con squilibri nella presenza tra malati e professionisti), nei rapporti con sponsor commerciali o, addirittura, nel sostegno a iniziative lobbistiche per promuovere l'uso di specifici farmaci e altre tecnologie sanitarie⁶.

Spesso si sente affermare che il condizionamento di lobby industriali in programmi di insegnamento e formazione accademica è marginale e di scarsa importanza, e ciò in conseguenza al fatto che gli studenti non sono abilitati alla professione medica e quindi non possono prescrivere trattamenti o interventi curativi. Se ciò per alcuni versi può essere vero, va tuttavia ricordato che il rispetto e l'adesione ad elevati standard di integrità e di condotta etica e professionale nascono osservando e valutando il ruolo e gli esempi di comportamenti dei docenti, in particolare riguardo alla trasparenza da influenze esterne. In altri termini, la condotta e l'operato di chi insegna sono critici nel corso degli anni formativi degli studenti, e questo soprattutto di quelli di medicina.

Dato che un insegnante può influenzare molti studenti anche con una singola lezione, la presenza di persone il cui insegnamento sia distorto da evidenti conflitti di interesse dovrebbe essere fonte di preoccupazione. Inoltre, rivelazioni di conflitti di interesse, in particolare di docenti di tutto rispetto, potrebbero creare pubblica sfiducia nella professione medica.

Bibliografia

1. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *NEJM* 1993; 329: 573-6
2. Fabbri A et al. Conflitto di interessi tra medici e industria farmaceutica. Studio quali-quantitativo sulla percezione degli studenti della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Bologna. *R&P* 2008;24: 242-54
3. Persaud N. Questionable content of an industry-supported medical school lecture series: a case study. *J Med Ethics* 2014;40:414-418.
4. Hébert PC et al. Competing interests and undergraduate medical education: time for transparency. *CMAJ* 2010; 182:1279
5. AIFA. Conflitto di interessi in medicina. In <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/conflitto-di-interessi-medicina>
6. Cartabellotta N. Conflitti di interesse: il tallone d'Achille della Sanità pubblica. *GIMBE* ottobre 2014 In www.huffingtonpost.it/.../conflitti-di-interesse-sanita-pubblica_b_5752768.html



A Salvador¹
 P Rosi²
 S Beltrame³
 E Nassuato³
 M Iannuzzo³
 M Font⁴

1. Specializzando in farmacia ospedaliera. Università di Padova
 2. Centro attenzione alla donna ULSS 20 Verona
 3. Medicina legale. ULSS 20 Verona
 4. Dipartimento Farmaceutico ULSS 20 Verona

CONTRACCEZIONE DI EMERGENZA : INFORMAZIONE PER LE DONNE

E'esperienza comune che al momento dell'accesso all'ambulatorio, la giovane donna che richiede la contraccezione di emergenza sia in uno stato d'ansia che può limitare la sua capacità di capire bene le informazioni che il clinico trasmette, in particolare per quello che riguarda le precauzioni successive al trattamento. Disporre di un documento scritto che la donna può portare con sé dopo la visita può aiutare a comprendere meglio, ad esempio, cosa attendersi da questo trattamento, quali effetti avversi possono comparire e come procedere successivamente per la contraccezione.

Per questi motivi, nei consultori familiari dell'ULSS 20, in collaborazione con il Dipartimento farmaceutico e il Servizio di Medicina legale dell'ULSS, si è deciso di predisporre un documento informativo sulla contraccezione d'emergenza, che risponda ai principali quesiti che la donna può porsi e che viene consegnato durante la visita e sul quale il medico aggiunge eventuali chiarimenti. Il documento dopo la lettura viene controfirmato per permettere di tracciare la comunicazione tra paziente ed operatore. Per completezza, riportiamo alla fine del documento informativo due questioni recentemente pubblicate dall'agenzia europea dei medicinali (EMA) relative alla contraccezione di emergenza.

CONTRACCEZIONE DI EMERGENZA: DOCUMENTO INFORMATIVO DA CONSEGNARE ALLA DONNA

Contracezione di emergenza (pillola del giorno dopo)

La contraccezione di emergenza può prevenire la gravidanza dopo un rapporto sessuale non protetto o se il metodo contraccettivo non è stato adeguato, ad esempio se il preservativo si è rotto o se ti sei dimenticata di assumere la pillola anticoncezionale.

Ci sono due tipi di contraccezione di emergenza:

- La pillola contraccettiva di emergenza (la cosiddetta pillola del giorno dopo): Lonel® o Norlevo® e EllaOne®.
- Lo IUD (il dispositivo intrauterino o spirale).

Lonel® o Norlevo® devono essere assunte entro **72 ore** (3 giorni) dal rapporto sessuale, e EllaOne® deve essere assunta entro **120 ore** (5 giorni) dal rapporto.

La contraccezione di emergenza non ti protegge dalle malattie sessualmente trasmissibili.

Prendi il prima possibile la pillola del giorno dopo perché sarà più efficace.

Come funziona la pillola del giorno dopo? Lonel®/Norlevo®

Il principio attivo di Lonel®/Norlevo® è il **levonorgestrel**, una versione sintetica dell'ormone naturale progesterone. Nella donna, il progesterone ha un ruolo nell'ovulazione e nella preparazione dell'utero per l'impianto dell'ovulo fecondato. Levonorgestrel, agisce principalmente prevenendo o ritardando l'ovulazione.

ellaOne®

ellaOne® contiene **ulipristal acetato** e previene la gravidanza principalmente impedendo o ritardando l'ovulazione. Il suo utilizzo non è raccomandato per più di una volta nello stesso ciclo mestruale.

Se ci sono successivi rapporti non protetti durante il resto del tuo ciclo mestruale, nessuna delle due pillole del giorno dopo è in grado di proteggerti da una gravidanza. La pillola del giorno dopo NON DEVE ESSERE USATA COME REGOLARE FORMA DI CONTRACCEZIONE. Il suo utilizzo ripetuto può modificare il tuo ciclo mestruale naturale.

Quanto è efficace la pillola del giorno dopo nella prevenzione della gravidanza?

E' difficile sapere quante gravidanze previene la pillola del giorno dopo, perché non esiste un modo per sapere di sicuro quante donne sarebbero rimaste incinte se non l'avessero assunta.

L'efficacia di entrambe le pillole del giorno dopo se assunte entro le 72 ore del rapporto a rischio è sovrapponibile. Dopo le 72 ore fino alle 120 ore è raccomandabile l'uso di EllaOne®.

Nelle donne di peso ≥ 75 kg l'efficacia di Lonel®/Norlevo® potrebbe essere ridotta e nelle donne con peso > 80 kg, addirittura annullata.

In queste donne l'alternativa per la contraccezione di emergenza è EllaOne®.

Come influisce la pillola del giorno dopo sulle tue mestruazioni

Dopo aver preso la pillola del giorno dopo, la maggior parte delle donne ha le successive mestruazioni nel periodo atteso. Tuttavia, potresti avere le mestruazioni in anticipo o in ritardo.

Se hai un ritardo superiore ai 7 giorni, o le mestruazioni sono leggere e brevi, contatta il tuo medico per verificare se sei incinta.

Chi può usare la pillola del giorno dopo?

La maggior parte delle donne può assumere la pillola del giorno dopo, comprese quelle che di solito non possono usare la contraccezione ormonale.

Prima di usare la pillola del giorno dopo, avverti il tuo medico se hai una delle seguenti condizioni:

- intolleranza al lattosio o al galattosio,
- hai una grave malattia al fegato
- hai fattori di rischio per la formazione di coaguli nel sangue..
- Sei affetta di asma grave
- hai una malattia infiammatoria intestinale grave.
- soffri di gravi allergie
- ellaOne® non dovrebbe essere usata dalle donne che potrebbero essere già in gravidanza

La pillola del giorno dopo in caso di gravidanza

- **Lonel®/Norlevo®**

Non ci sono evidenze che Lonel®/Norlevo® siano dannose per lo sviluppo del bambino

- **EllaOne®**

L'informazione sulla sicurezza di ellaOne® in gravidanza è limitata. Il suo utilizzo è controindicato nelle donne già in gravidanza.

La pillola del giorno dopo in caso di allattamento

- **Lonel®/Norlevo®**

Lonel®/Norlevo® può essere assunta durante l'allattamento. Benché livelli ridotti degli ormoni contenuti nella pillola possono trovarsi nel tuo latte, non si crede siano dannosi per il tuo bambino.

Si consiglia l'allattamento dopo almeno 8 ore dall'assunzione di norlevo

- **EllaOne®**

La sicurezza di ellaOne® durante l'allattamento non è ancora nota, quindi la ditta produttrice raccomanda di **non allattare finché non siano passate 36 ore dalla sua assunzione.**

PRECAUZIONI SUCCESSIVE

Se usi un metodo anticoncezionale come la pillola (o il cerotto o l'anello vaginale)

Prendi la tua prossima pillola anticoncezionale, (applicare un nuovo cerotto o inserire il nuovo anello) **entro 12 ore dall'assunzione della pillola del giorno dopo** continua poi ad assumere il tuo contraccettivo come al solito.

Inoltre, se hai assunto Lonel®/Norlevo®, devi usare il preservativo, per:

- **7 giorni successivi, se usi qualsiasi contraccettivo ormonale, tranne che per chi usa Cerazette® in cui basteranno due giorni.**

Se hai assunto ellaOne®, il preservativo, per:

- **14 giorni successivi se utilizzi qualsiasi contraccettivo ormonale, tranne che per chi usa**

Cerazette® in cui basteranno 9 giorni.

Quali sono gli effetti collaterali della pillola del giorno dopo?

L'assunzione della pillola del giorno dopo non provoca effetti collaterali gravi o a lungo termine. Tuttavia, può a volte provocare effetti avversi. Gli effetti collaterali comuni includono:

- dolore addominale (soprattutto al basso ventre)
- mal di testa
- sanguinamento mestruale irregolare prima delle mestruazioni
- nausea
- stanchezza

Effetti collaterali meno comuni includono:

- indolenzimento al seno
- vertigini
- **vomito (chiedi consiglio al medico se vomiti entro 2 ore dall'assunzione di Lonel®/Norlevo®, o 3 ore dall'assunzione di ellaOne®, poiché avrai bisogno di prendere un'altra dose di farmaco o usare lo IUD).**

Nei prossimi giorni

Se sei preoccupata per qualsiasi sintomo dopo l'assunzione della pillola del giorno dopo, contatta il tuo medico o rivolgiti al personale del consultorio familiare.

Dovresti parlare con un dottore se:

- **pensi che potresti essere incinta**
- **hai un ritardo delle mestruazioni superiore ai 7 giorni**
- **le tue mestruazioni sono più brevi e meno abbondanti del solito**
- **hai un dolore improvviso e strano nel basso ventre (questo potrebbe essere il sintomo di una gravidanza ectopica, in cui un ovulo fecondato si è impiantato fuori dall'utero- questo è un evento raro ma grave e necessita di intervento medico immediato)**

La pillola del giorno dopo e le altre medicine

La pillola del giorno dopo può interferire con altre medicine. Avverti al tuo medico se stai assumendo farmaci, in particolare:

- farmaci per l'epilessia
- farmaci per l'HIV
- farmaci per la tubercolosi
- farmaci contro l'acidità di stomaco
- erba di San Giovanni o iperico

Dove posso trovare la pillola del giorno dopo?

In Italia, la pillola del giorno dopo si acquista in farmacia (Lonel® 13.30 €; Norlevo® 12.80 € e ellaOne® 34.89 €). Tuttavia, è necessaria la ricetta medica. **Per avere la ricetta puoi rivolgerti ai Consulenti familiari (Verona : Via Poloni 1 Via del Capitel, 22; Via Siracusa, 4/b; S.Bonifacio:Via Sorte, 15; S.G. Lupatoto: Via Belluno, 1); oppure alla sede dell'AIED Verona: Via Tito Speri, 7. I medico di famiglia, al Pronto Soccorso (si paga un ticket), alla guardia medica o a qualunque altro medico. Per la prescrizione di ellaOne®, è necessario sottoporsi ad un test di gravidanza urinario oppure ematico.**

La sottoscritta

.....
 Nata
 il.....
 Dichiaro di essere stata informata dal
 Dr
 per tutti gli aspetti che riguardano la
 contraccezione d'emergenza come risulta
 dal testo precedente che ho letto, capito e
 che il Drsi è reso disponibile
 a chiarire i contenuti in esso descritti.

Data.....

FIRMA.....

Efficacia dei contraccettivi di emergenza in donne sovrappeso

In data 30 settembre 2014, l'EMA ha pubblicato un comunicato relativo alla valutazione dell'efficacia dei contraccettivi di emergenza contenenti levonorgestrel ed ulipristal nelle donne in sovrappeso¹. Dopo aver valutato tutte le evidenze disponibili, la Commissione per la valutazione dei medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, ha concluso che le evidenze attualmente disponibili sono troppo limitate per concludere con certezza che l'effetto contraccettivo di questi due principi attivi è ridotto in caso di sovrappeso, contrariamente a quanto era stato divulgato a novembre 2013 riguardo a levonorgestrel.

Tuttavia, l'analisi dettagliata di queste evidenze, pubblicata nelle conclusioni scientifiche (allegato II) del documento di esecuzione della Commissione Europea², mostra per levonorgestrel due metanalisi con risultati contrastanti. La prima dell'OMS, svolta in donne africane e asiatiche nella quale non è stata osservata una riduzione dell'efficacia con l'aumento del peso corporeo, al contrario, nella seconda metanalisi con una popolazione costituita maggiormente da donne caucasiche, si osserva una riduzione dell'efficacia correlata all'aumento di peso. Anche con ulipristal sembra esserci un debole effetto del peso sul tasso di gravidanze, tuttavia i dati disponibili sono troppo limitati per trarre conclusioni circa l'influenza del peso (o dal BMI) sull'efficacia di ulipristal. Per questi motivi, abbiamo ritenuto di non modificare il contenuto del documento informativo da dare alle donne.

1. Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of body weight. 30 september 2014 EMA/631408/2014.

2. Decisione di esecuzione della Commissione del 30.09.2014. Bruxelles, 30.09.2014. C (2014) 7147final.

3. Summary of opinion (post authorisation). ellaOne. Ulipristal acetate. 20 novembre 2014 EMA/CHMP/717569/2014 Committee for Medicinal products for human use (CHMP).

Ulipristal (Ellaone®) senza obbligo di prescrizione?

Il 20 novembre, la Commissione per la valutazione dei medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha rilasciato una autorizzazione positiva relativa alla variazione dei termini di commercializzazione di EllaOne® (Ulipristal) per l'indicazione "contraccezione di emergenza". Con questo cambiamento EllaOne® passa da farmaco soggetto a prescrizione medica a farmaco NON SOGGETTO a prescrizione medica⁴.

Tuttavia, perché tale cambiamento sia effettivo in Italia occorre che l'AIFA autorizzi la riclassificazione a farmaco SOP, cosa che fino al momento non è avvenuta.

4. Summary of Opinion EllaOne. 20 november 2014. EMA/CHMP/717569/2014.

U Gallo
DD Tinjala
P Toscano
AM Grion

Dipartimento
Interaziendale
Assistenza
Farmaceutica
ULSS 16, Padova

QUANDO LE EVIDENZE SONO INSUFFICIENTI

La terapia nell'anziano: limitate evidenze e scarsa trasferibilità degli studi clinici

Gli anziani affetti da comorbidità sono frequentemente esclusi dai trial clinici nonostante rappresentino la popolazione sulla quale ricade la maggior parte delle prescrizioni farmaceutiche. Il profilo rischio/beneficio di una terapia osservato in soggetti più giovani non è pertanto sempre trasferibile negli anziani fragili, notoriamente esposti a politerapie e maggiormente propensi a manifestare eventi avversi.

Introduzione

La popolazione anziana rappresenta la classe di età che in questi ultimi decenni ha subito il più importante incremento demografico. Questo rapido invecchiamento della popolazione generale ha consentito a una parte degli individui di raggiungere l'età avanzata in buone condizioni di salute ma, nello stesso tempo, ha determinato anche una crescita del numero di anziani affetti da malattie croniche e disabilità. Dati del Ministero della Salute indicano che, tra i soggetti con età superiore ai 65 anni, il 30% non risulta affetto da alcuna patologia importante, il 20% riferisce una sola patologia cronica senza particolari effetti sulla funzione fisica e cognitiva mentre **il 50% presenta morbidità croniche multiple**¹.

Questa tendenza demografica, associata alle raccomandazioni espresse da alcune linee guida per patologie molto frequenti, quali ipertensione arteriosa e diabete, che suggeriscono regimi terapeutici composti da più farmaci, ha determinato la comparsa di **complessi regimi polifarmacologici**. In particolare, il rapporto Osmed dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) indica che i soggetti anziani, che attualmente costituiscono il 20% della popolazione, assorbono circa il 60% dell'intera spesa e delle DDD (*Defined Daily Dose*) prescritte a carico del SSN. Inoltre, in corrispondenza di una maggiore prevalenza di patologie croniche, tale rapporto rivela un'esposizione di medicinali vicina al 100%².

Tuttavia, **proprio la classe di popolazione che riceve il maggior numero di prescrizioni farmacologiche potrebbe non avere un rapporto rischio/beneficio favorevole alla terapia**. La ridotta rappresentatività degli anziani negli

studi clinici determina un basso livello di evidenza e di predittività sulla risposta di questi pazienti ai farmaci, soprattutto riguardo a quei soggetti che presentano importanti regimi polifarmacologici. Infatti, la politerapia è attualmente considerata il fattore predittivo più importante per la presenza di un potenziale uso inappropriato di farmaci, con conseguente rischio di comparsa di reazioni avverse³.

Scopo del presente articolo è di analizzare l'attuale situazione in merito all'arruolamento degli anziani negli studi clinici e di presentare le evidenze disponibili in merito ad alcune terapie farmacologiche maggiormente prescritte in questa fascia di età.

Anziani & Studi Clinici: lo "stato dell'arte"

L'antica norma ippocratica "*primum non nocere*" ha particolare valore nella cura dell'adulto anziano e in particolare degli anziani fragili e/o in politerapia che sono frequentemente esclusi dagli studi clinici randomizzati (*Randomized Clinical Trial*, RCT). Per questi soggetti, infatti, **spesso non esistono solide evidenze per definire il reale profilo rischio/beneficio di una terapia che si intende intraprendere**. Le motivazioni addotte per giustificare questa esclusione dai trial sono determinate dalla percezione diffusa che gli anziani rappresentino una popolazione "eterogenea" e/o "vulnerabile", quindi incompatibile con la metodologia della ricerca clinica. Infatti, l'aumentata incidenza di mortalità/abbandono (*drop-out*) e la presenza di comorbidità, possono rappresentare fattori di confondimento nella presentazione dei risultati di studi disegnati solo per la valutazione di esiti clinici⁴.

Il problema dell'arruolamento degli anziani negli RCT è stato sollevato già più di 20 anni or sono da un documento di indirizzo concordato tra le principali Agenzie regolatorie del farmaco, compresa la Food and Drug Administration (FDA) e l'European Medicines Agency (EMA). In tale rapporto è stata sottolineata l'importanza di inserire negli studi clinici anche i soggetti anziani rappresentativi della popolazione "reale" che si intende trattare con il farmaco sperimentale senza attuare, a priori, non giustificati "criteri di esclusione per malattie concomitanti (comorbidità)".

Il principio portante di tale decisione è che *"non tutti le potenziali differenze in termini di farmacocinetica, farmacodinamica, interazioni farmaco-malattia, interazioni farmaco-farmaco e di risposta clinica che possono verificarsi nella popolazione anziana possono essere previste da studi condotti preferenzialmente in popolazioni non-geriatriche"*⁵.

Nonostante queste raccomandazioni, la frequente esclusione degli anziani dagli studi clinici è rimasta purtroppo una caratteristica costante anche nell'ultimo decennio, tanto è vero che una review del 2007, relativa all'analisi dei criteri di eleggibilità negli RCT, evidenzia che nell'81% dei casi **la comorbidità rappresenta il principale motivo di esclusione da un qualsiasi studio clinico**, soprattutto in presenza di un'insufficienza renale o epatica oppure in caso di concomitante diagnosi di patologie cardiache, infettive od oncologiche.

L'analisi multivariata ha rilevato un aumento, in termini di criteri di esclusione, del 35% e del 26% rispettivamente per studi farmacologici e per indagini senza farmaci, così come negli studi multicentrici rispetto a quelli monocentrici. In questi casi, **le motivazioni a sostegno dell'esclusione non erano adeguatamente giustificate**. La medesima revisione conclude che *"nessun miglioramento negli standard di qualità degli studi è stato osservato tra gli RCT pubblicati nel periodo 1994-1998 e quelli pubblicati negli anni 1999-2005"*⁶.

Un'ulteriore conferma in merito alla ridotta partecipazione degli anziani agli studi clinici è rilevata dall'analisi di Konrat e coll. che ha evidenziato come quattro tra i principali farmaci prescritti in Francia in età geriatrica (pioglitazone, rosuvastatina, risedronato e valsartan) abbiano a sostegno **solo il 2% degli RCT condotti specificamente in questa fascia di popolazione** (3 su 155, 2 con valsartan e 1 con risedronato). Inoltre, solo il 10,8% degli studi con pioglitazone, il 18,2% con risedronato, il 10,3% con rosuvastatina e il 13,4% con valsartan hanno arruolato anche una quota di soggetti ultrassantacinquenni.

In tutte queste indagini cliniche la popolazione anziana considerata era percentualmente meno della metà di quella trattata effettivamente nel "mondo reale". Anche in questo caso nessuna differenza è stata osservata, in termini di standard qualitativi, tra gli RCT di recente pubblicazione (2006-2008) e quelli più datati (<2006)⁷.

Alla luce di queste considerazioni, i medici si trovano frequentemente nell'incertezza di dover prescrivere a soggetti anziani farmaci sperimentati in una popolazione che, spesso, si discosta sensibilmente da quella reale oppure sulla base di risultati ottenuti da analisi *post hoc* estrapolate da sottogruppi di pazienti (**Tabella 1**). Gli esempi sotto riportati vogliono evidenziare le problematiche/incertezze, tutt'ora presenti, in merito alla trasferibilità dei risultati degli RCT nella popolazione geriatrica.

Tabella 1. Tipologie di studi clinici e fonti di incertezze prescrittive nella popolazione anziana

Tipo di studio	Fonti di incertezze quando l'evidenza dello studio viene trasferita negli anziani del "mondo reale"
Estrapolazione di risultati di RCT effettuati in giovani adulti	<ul style="list-style-type: none"> – Risultati dello studio difficilmente trasferibili (non generalizzabilità) – Outcomes non sempre compatibili con gli esiti clinici da raggiungere nell'anziano – Difficoltà di individuare la corretta dose del farmaco da utilizzare – Incertezza del reale profilo rischio/beneficio nel soggetto anziano del farmaco a causa di variazioni nella farmacocinetica/ farmacodinamica e di patologie concomitanti
Analisi di RCT per sottogruppi di anziani	<ul style="list-style-type: none"> – Bassa numerosità in ciascun sottogruppo – Analisi multiple per sottogruppo (risultati falsi positivi) – Analisi aggiustate per età (risultati falsi negativi)
RCT effettuati nella popolazione anziana	<ul style="list-style-type: none"> – Scarsa rappresentatività di anziani fragili o in politerapia, frequentemente presenti nel mondo reale

Anziani & Scompenso Cardiaco

Gli anziani sono particolarmente predisposti a sviluppare uno scompenso cardiaco a causa delle modificazioni omeostatiche età-dipendenti e dell'elevata prevalenza di patologie cardiovascolari. Si stima che **circa l'80% dei casi di scompenso interessi i soggetti ultrassantacinquenni**⁸. Ciononostante, le evidenze a sostegno di quale sia la miglior terapia in questa popolazione sono, al momento, piuttosto labili.

Una recente analisi di 251 RCT condotti sullo scompenso cardiaco ed estratti dal *WHO Clinical Trial Registry Platform* al 1° dicembre 2008, rivela che **un quarto degli studi (25,5%) ha escluso arbitrariamente i pazienti solamente sulla base dell'età anagrafica**, variabile dai 65 ai 95 anni. In 4 studi su 5 (80,1%) il motivo correlato all'esclusione è stata la comorbidità, con particolare riferimento alla presenza di insufficienza epatica o renale, quest'ultima condizione di frequente riscontro in età geriatrica avanzata. Infine, quasi la metà dei trial (43,4%) presentava almeno un criterio di esclusione poco o per nulla giustificabile, senza differenze significative tra RCT farmacologici e non, pubblici e privati, europei o statunitensi⁹. La difficoltà nel trasferire i risultati di RCT condotti in popolazioni diverse da quelle del "mondo reale" ha determinato, in un recente passato, delle importanti conseguenze sul

profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati successivamente nella quotidiana pratica clinica. Ne è uno storico esempio lo studio RALES (*Randomized ALdactone Evaluation Study*), pubblicato nel 1999, dove veniva dimostrato che nei soggetti con grave scompenso cardiaco l'aggiunta di spironolattone alla terapia standard (generalmente un ACE-inibitore), rispetto al placebo, si associava ad una significativa riduzione della mortalità e del tasso di ricoveri ospedalieri. In questo RCT **gli anziani erano tuttavia non adeguatamente rappresentati** (età media 65 anni) e il rischio di iperkaliemia era classificato come evento poco frequente (1-2%) in entrambi i bracci di trattamento¹⁰. A soli cinque anni dalla pubblicazione dello studio RALES, sempre nella prestigiosa rivista del *New England Journal of Medicine*, Juurlink e coll. rilevavano che, a seguito della pubblicazione del trial, in Canada le prescrizioni di spironolattone erano passate dal 34‰ del 1994 al 149‰ del 2001. Per contro, **il tasso di ospedalizzazioni per iperkaliemia nel "real world" si era più che quadruplicato, passando da un valore del 2,4‰ (1994) all'11,0‰ (2001), con particolare coinvolgimento dei soggetti anziani. Anche la mortalità associata a iperkaliemia risultava incrementata nello stesso periodo, passando dallo 0,3‰ al 2,0‰**¹¹.

Lo studio RALES rappresenta pertanto un classico esempio di come importanti risultati ottenuti in popolazioni giovani non possono essere trasferiti "tout court" nella normale pratica clinica dove la prescrizione di farmaci ricade, di fatto, in soggetti più anziani.

Anziani & Ipercolesterolemia

Gli anziani presentano un aumentato rischio di patologie cardiovascolari. Tuttavia, alcuni studi epidemiologici suggeriscono che il rischio relativo di eventi coronarici associati a elevati livelli di colesterolemia si riduce con l'avanzare dell'età¹². Inoltre, negli anziani si osserva anche una correlazione inversa tra rischio di ictus e ipercolesterolemia e la presenza di dati conflittuali in merito alla relazione tra alti valori di colesterolo e mortalità non cardiovascolare¹³.

Ad oggi, le evidenze dell'efficacia delle statine in età geriatrica sono basate su analisi condotte in sottogruppi di pazienti e sullo studio PROSPER (*PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*), l'unico RCT che ha valutato l'efficacia di una statina (pravastatina 40 mg) vs placebo specificatamente in una popolazione anziana ad alto rischio cardiovascolare. Le metanalisi, impostate sui sopraccitati studi, evidenziano una sostanziale **efficacia delle statine, rispetto al placebo, nella prevenzione secondaria di eventi in pazienti già sofferenti di coronaropatia** (15,6% vs 18,7 dopo follow-up di 5 anni). In termini di *Number Needed to Treat* (NNT) è necessario trattare 28 pazienti per cinque anni per evitare un secondo evento coronarico ad 1 paziente¹⁴. Nella **prevenzione secondaria di eventi cerebrovascolari** gli studi disponibili suggeriscono un **effetto protettivo delle statine nell'ictus ischemico** ma, nello stesso tempo, un **incremento del rischio di ictus emorragico**¹⁵.

Meno chiare si rivelano invece le evidenze a sostegno dell'impiego delle statine in prevenzione primaria, dove il beneficio di questi farmaci sembrerebbe manifestarsi solo dopo 5 anni di terapia senza, peraltro, chiarezza sulla soglia di rischio da considerare per iniziare l'intervento farmacologico¹⁵. In questo contesto è pertanto indispensabile

considerare l'aspettativa di vita del paziente per decidere in merito all'opportunità di intraprendere o di sospendere la terapia con una statina anche in considerazione della potenziale insorgenza di **miopatie** (mialgie e miositi) la cui frequenza aumenta con l'età e che possono ridurre in modo importante la qualità di vita dell'anziano¹⁶.

Infine, relativamente agli studi attualmente pubblicati sulle statine, è sconcertante sottolineare ancora una volta la scarsa rappresentazione delle donne e degli anziani fragili, questi ultimi sistematicamente esclusi per la presenza di comorbidità o insufficienza d'organo.

Anziani & Ipertensione

La maggior parte dei grandi trial clinici ha valutato l'efficacia della terapia antipertensiva in soggetti relativamente giovani. L'opportunità di trattare i soggetti anziani ipertesi è stata una questione a lungo controversa; in particolare, persiste ancora un ambito di incertezza in merito ai target pressori adeguati da raggiungere in età avanzata (>80 anni) in quanto vi sono evidenze che un'eccessiva riduzione pressoria possa determinare in questi pazienti un aumento di eventi avversi (cadute, ictus, problemi cognitivi) e un aumento degli eventi cardiovascolari. A questo proposito è stato osservato che, in popolazioni fragili e nei soggetti con precedente coronaropatia, **in corrispondenza a valori di pressione diastolica inferiori a 85-90 mmHg, si osserva una correlazione inversamente proporzionale tra riduzione della pressione ed eventi coronarici** (cosiddetta "curva J"). Infatti, poiché la perfusione coronarica avviene principalmente nel corso della diastole, un'eccessiva riduzione della pressione diastolica potrebbe determinare, nei succitati pazienti, la comparsa di un'ischemia cardiaca¹⁷.

Uno dei pochi studi che ha avuto il pregio di essere condotto in soggetti ultraottantenni è stato lo **studio HYVET** (*HYpertension in the Very Elderly Trial*) nel quale è stato dimostrato che il controllo pressorio, ottenuto con un diuretico a basse dosi (indapamide) con l'eventuale aggiunta di un

ACE-inibitore (perindopril), è in grado di ridurre la mortalità generale e per ictus ma non quella cardiovascolare. Purtroppo, la trasferibilità nella quotidiana pratica clinica dei dati ottenuti dallo studio HYVET risulta inficiata dal mancato arruolamento di quella quota di popolazione fragile affetta da comorbidità¹⁸.

L'ultima revisione sistematica del gruppo Cochrane, relativa alla terapia antipertensiva in età geriatrica, evidenzia una **modesta riduzione della mortalità totale nella popolazione anziana generale** (RR=0,90; IC_{95%}=0,84-0,97 ⇒ NNT=84). Tuttavia, sulla base degli RCT ad oggi disponibili **tale riduzione, in termini di mortalità totale, non è più osservabile nei soggetti ultraottantenni** dove il trattamento farmacologico non risulta essere statisticamente diverso rispetto al placebo (RR=0,98; IC_{95%}=0,87-1,10). In questi soggetti, inoltre, a fronte di una diminuzione di eventi cerebrovascolari (RR=0,66; IC_{95%}=0,52-0,83 ⇒ NNT=56) non è osservabile un'altrettanta significativa riduzione degli eventi coronarici (RR=0,86; IC_{95%}=0,60-1,22).

Gli Autori della revisione sistematica concludono auspicando, nel prossimo futuro, la conduzione di nuovi studi nei grandi anziani al fine di consentire una più corretta valutazione del profilo rischio/beneficio in questa fascia di età¹⁹.

Anziani & Neoplasie

Dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) indicano che nel 2012, in Italia, **quasi l'80% dei decessi per cancro è avvenuto in età geriatrica**²⁰. Nonostante questi numeri, la popolazione anziana è generalmente poco rappresentata negli RCT di pertinenza oncologica; in particolare, un'analisi condotta sugli studi clinici registrati nel Southwest Oncology Group (SWOG) statunitense, ha rilevato solo un modesto incremento del 7% nell'arruolamento dei soggetti ultrasessantacinquenni negli studi clinici condotti nel triennio 1997-2000 rispetto al periodo 2001-2003 (31% vs 38%)²¹.

I motivi dall'esclusione degli anziani da questi trial sono sempre correlati a fattori già in precedenza accennati, quali le

caratteristiche intrinseche del paziente anziano (es. problemi logistici e di autonomia), il timore del medico che comorbidità/disfunzioni d'organo possano determinare la comparsa di reazioni avverse e la presenza di criteri correlati alla conduzione di trial che necessitano di popolazioni con un discreto *performance status*²².

Nonostante le sopraccitate barriere nell'arruolamento di anziani dagli studi clinici è doveroso precisare che **non esistono attualmente evidenze che supportano la loro esclusione a priori**. In particolare, alcuni RCT hanno rilevato che i potenziali benefici che questi pazienti potrebbero ottenere da un trattamento chemioterapico non sono poi così diversi rispetto a quelli rilevati in soggetti più giovani, pur essendo maggiormente suscettibili alla comparsa di effetti collaterali²³.

Partecipazione degli anziani agli RCT: possibili soluzioni

La sistematica esclusione degli anziani fragili affetti da comorbidità dagli RCT ha portato alla realizzazione di alcuni progetti volti a incentivare l'arruolamento di questi pazienti.

Lo studio multicentrico europeo PREDICT (*Increasing the PaRticipation of the EIderly In Clinical Trials*) ha l'obiettivo di comprendere le motivazioni della scarsa partecipazione degli anziani agli RCT, di fornire le possibili soluzioni e di elaborare una Carta dei diritti degli anziani in merito alla loro partecipazione ai trial clinici (**Tabella 2**)²⁴.

Tabella 2. Carta PREDICT dei diritti dell'anziano a partecipare agli studi clinici²⁴

1. Le persone anziane hanno il diritto di ricevere farmaci e altri trattamenti che siano stati sottoposti ad un adeguato processo di valutazione nell'ambito di studi clinici e la cui efficacia sia stata dimostrata su persone della loro età.
2. Dovrebbe essere incoraggiata la partecipazione agli studi clinici di persone anziane affette da molteplici malattie.
3. Gli studi clinici dovrebbero essere concepiti in maniera tale da facilitare la partecipazione delle persone anziane. Gli sponsor degli studi clinici dovrebbero offrire il sostegno necessario a promuovere l'inclusione e l'aderenza dei pazienti anziani, in particolar modo di quei pazienti con problemi di mobilità e di comunicazione e dei caregivers.
4. I ricercatori dovrebbero valutare i benefici ed i rischi derivanti dalla partecipazione di persone anziane a studi clinici.
5. Gli studi clinici relativi a malattie comuni nelle persone anziane dovrebbero utilizzare indicatori di efficacia rilevanti per le persone di età avanzata, comprese misure di qualità della vita.
6. I valori individuali di ogni anziano che partecipi a studi clinici dovrebbero essere sempre rispettati. Le persone anziane dovrebbero sentirsi libere di ritirarsi da studi clinici senza che ciò pregiudichi altri trattamenti o la loro cura complessiva.

In relazione a tale problematica, un gruppo di lavoro del PREDICT ha analizzato le risposte fornite da alcune figure professionali coinvolte direttamente o indirettamente nella cura dell'anziano (geriatri, MMG, infermieri, membri dei Comitati Etici, ecc). Da tale indagine emerge una consapevolezza diffusa in merito all'esclusione degli anziani dagli RCT che viene ritenuta perlopiù ingiustificata e causa di incertezze nella prescrizione di farmaci.

Tra le soluzioni fornite emerge la proposta di dare **incentivi economici agli studi che reclutano anziani, l'adattamento del disegno degli studi** alle caratteristiche peculiari della popolazione geriatrica (utilizzando ad esempio specifici end-point per misurare anche il miglioramento della qualità di vita) e la stesura di **specifiche norme per rendere obbligatoria l'inclusione dei pazienti anziani negli RCT²⁵**.

Denson e coll., in aggiunta, propongono ulteriori possibili soluzioni che prevedono un indispensabile **cambiamento culturale della classe medica nella capacità di considerare le priorità di cura tipiche del paziente con comorbidità**, la corretta gestione delle terapie nonché la possibilità di **fornire adeguati supporti logistici ai soggetti che intendono aderire agli studi clinici²²**.

Applicabilità delle attuali Linee Guida nelle popolazioni anziani con comorbidità

Nonostante le numerose iniziative mirate a incrementare l'inclusione dei pazienti anziani negli RCT, questo problema è ancora lontano dall'essere risolto e si riflette inevitabilmente anche sulla generalizzazione delle attuali Linee Guida (LG) nei pazienti anziani che, ovviamente, sono basate sull'evidenza proveniente dagli RCT e dalle revisioni sistematiche.

Il risultato netto di questa continua esclusione è che, almeno per la popolazione anziana con patologie multiple, **la pedissequa applicazione dei risultati degli studi clinici e delle LG per singola patologia finisce per creare importanti regimi polifarmacologici a lungo termine non supportati da solide evidenze scientifiche²⁶**. In altre parole gli strumenti ad oggi disponibili per gli anziani fragili sono fondate su quello che già nel 1995 Sir John Grimley Evans definiva "*evidence-biased medicine*"²⁷.

Una recente indagine ha evidenziato che solo un numero limitato di LG riguardanti patologie frequenti in età geriatrica affronta adeguatamente questioni rilevanti nella cura degli anziani con comorbidità, con particolare riferimento alla definizione delle priorità cliniche da considerare, alla gestione delle aspettative del paziente e alla comunicazione ottimale con lo stesso²⁸.

Solo attraverso l'implementazione delle suindicate indicazioni e il miglioramento delle conoscenze sul profilo rischio/beneficio delle terapie nella popolazione anziana fragile, attraverso specifici RCT, **si potranno sviluppare LG centrate non più sulla singola patologia ma focalizzate sui reali bisogni del paziente.**

Concetti chiave

- La presenza di comorbidità nell'anziano continua tutt'oggi a rappresentare il principale motivo di esclusione da un qualsiasi studio clinico.
- La ridotta rappresentatività degli anziani negli studi determina un basso livello di evidenza e di conoscenza sul reale profilo rischio/beneficio di numerose terapie farmacologiche in questi pazienti.
- L'adattamento del disegno degli studi, l'introduzione di specifiche norme e il cambiamento culturale della classe medica, possono essere soluzioni per favorire la partecipazione di questi soggetti ai trial clinici.

Bibliografia di riferimento

1. Ministero della Salute. *Quaderni del Ministero della Salute* 2010; n. 6, novembre-dicembre 2010. Disponibile al sito internet: www.quadernidellasalute.it (accesso verificato il 18.10.2014).
2. Agenzia Italiana del Farmaco. *Rapporto Osmed* (2012). Disponibile al sito internet: www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/osservatorio-sull'E2%80%99impiego-dei-medicinali-osmed. (accesso verificato il 18.10.2014).
3. Gnjjidic D, Johnell K.. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40:320-5.
4. Coelho Filho JM.. *Age and Ageing*, 2001; 30:117-19.
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Geriatrics E7*, June 1993. Disponibile al sito: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf (accesso verificato il 18.10.2014).
6. Van Spall HGG, Toren A, Kissa A et al. A systematic sampling review. *JAMA*, 2007; 297:1233-40.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. *N Engl J Med*, 1999; 341(10):709-17.
8. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. *N Engl J Med*, 2004; 351(6):543-51.
9. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z et al. *Arch Intern Med*, 1993; 153:1065-73.
10. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al.. *Lancet*, 2007; 370:1829-39.
11. Afilalo J, Duque G, Steele R et al. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51:37-45.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. *Lancet*, 2005; 366:1267-78.
13. Hilmer S, Gnjjidic D. *Australian Prescriber*, 2013; 36(3):79-82.
14. Andrikou E, Bafakis I, Grassos C et al. *Hellenic J Cardiol*, 2012; 53:357-66.
15. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. *N Engl J Med*, 2008; 10.1056/NEJMa0801369.
16. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. *The Cochrane Library* 2010, issue 12.
17. World Health Organization. *WHO Cancer Mortality Database*. Disponibile al sito: www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm (accesso verificato il 18.10.2014).
18. Unger JM, Coltman CA, Crowley JJ et al. *J Clin Oncol*, 2006; 24:141-44.
19. Denson AC, Mahipal A. *Cancer Control*, 2014; 21(3):209-14.
20. Aaspro MS, Köhne CH, Cohen HJ et al. Never too old. *The Oncologist*, 2005; 10:198-204.
21. PREDICT. Launch of Charter 2010. Disponibile al sito: <http://ec.europa.eu/health-eu/doc/predict2010.pdf> (accesso verificato il 18.10.2014).
22. Crome P, Lally F, Cherubini A et al. *Drugs Aging*, 2011; 28:667-77.
23. Tinetti ME, Borgardus ST, Agostini JV. *N Engl J Med*, 2004; 351(27): 2870-74.
24. Evans JG. *Age Ageing*, 1995; 33:1787-847.
25. Donatus RM, Hong G, Ross EG. *Can Fam Physician*, 2011; 57:e253-62.

L. Bozzini¹
M. Font²

1. Farmacista Verona
2. Farmacista ULSS
20 Verona

LE DIMISSIONI DI GUIDO RASI DA DIRETTORE DELL'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA)

Il conflitto di interessi all'origine della sentenza di nullità della nomina

Il 13 novembre di quest'anno è stata pubblicata una sentenza del **Tribunale per la funzione pubblica** dell'Unione Europea (UE) che ha dichiarato non valida la procedura con cui Guido Rasi è stato nominato **Direttore esecutivo dell'Agenzia Europea** per i Medicinali (EMA)¹. La nomina di Rasi alla carica di massima autorità europea in ambito regolatorio farmaceutico è stata impugnata da Emil Hristov, ex capo dell'agenzia del farmaco della Bulgaria, a parere del quale l'iter procedurale per la formazione della rosa di candidati all'incarico risultava viziato da conflitti di interesse. Per tale motivo, Hristov ha fatto istanza di procedimento per l'annullamento della nomina presso il Tribunale per la funzione pubblica dell'UE.

La decadenza di Rasi dal vertice dell'EMA rappresenta un duro colpo per l'Agenzia regolatoria e giunge poco dopo le dimissioni di Paola Testori Coggi, direttore della DG SANCO, vale a dire la Direzione generale per la salute e i consumatori, da cui dipende l'attività di vigilanza sull'EMA. Come vedremo più avanti, Testori Coggi si è trovata coinvolta nella disputa sulla nomina di Rasi, anche se le sue dimissioni dalla DG SANCO sono correlate ad altri motivi².

L'iter per la nomina del Direttore esecutivo dell'EMA

Il Direttore esecutivo dell'EMA è nominato dal Consiglio di amministrazione (CdA) dell'EMA, su proposta della Commissione Europea (CE), per un periodo di cinque anni, sulla base di un elenco di candidati proposto dalla stessa CE e selezionati secondo la procedura di seguito riportata.

L'iter procedurale inizia con la pubblicizzazione della vacanza del posto sulla Gazzetta Ufficiale dell'UE e prevede innanzitutto una pre-selezione dei candidati. Tale adempimento è attuato da un **Comitato di pre-selezione**, che si propone di

individuare i concorrenti più qualificati al posto di Direttore esecutivo sulla base di criteri di eleggibilità in precedenza fissati. Il Comitato è composto da un presidente e da tre funzionari di alto grado della CE, con (almeno) lo stesso livello di funzioni del direttore dell'EMA. Alla conclusione della valutazione dei candidati, il Comitato di pre-selezione redige un elenco di concorrenti ritenuti conformi al profilo previsto.

Nel caso della nomina di Rasi, presidente del Comitato di pre-selezione era Testori Goggi, in quanto Direttore generale della DG SANCO. Dei tre membri del Comitato, due erano funzionari della DG SANCO, il terzo un funzionario della Direzione generale della ricerca e innovazione. Da segnalare che Testori Goggi e uno dei due funzionari della DG SANCO erano anche membri del CdA dell'EMA.

Per la carica di Direttore esecutivo dell'EMA erano pervenute al Comitato di pre-selezione 62 domande: 54 candidati sono stati ritenuti non idonei, 8 sono stati accettati. Tra di essi, anche Emil Hristov. L'esame prevedeva un punteggio massimo di 100 punti, con la classificazione dei candidati in ordine crescente. Secondo quanto si è venuto a conoscere, a Hristov è stato assegnato il punteggio più basso, vale a dire 61 punti su 100, agli altri un punteggio tra 69 e 85¹.

La tappa successiva dell'iter concorsuale era la trasmissione dei risultati della pre-selezione al **Comitato consultivo per le nomine** (CCN) della CE. Tale organismo, ha esaminato i dossier di tutti i 62 candidati, concordando che solo i quattro raccomandati dal Comitato di pre-selezione dovevano essere invitati ad effettuare alcuni test presso consulenti esterni e a partecipare al colloquio con lo stesso CCN. Nel contempo, dal CCN è stata comunicata agli esclusi la non idoneità in base ai criteri di selezione utilizzati dal Comitato di pre-selezione. Tra di essi, Emil Hristov.

Eseguito quanto previsto dalla procedura (test e colloquio), il CCN ha emesso un comunicato secondo il quale riteneva soddisfatte le condizioni per

svolgere le funzioni di Direttore esecutivo EMA da parte dei quattro candidati raccomandati, proponendo i loro nomi al CdA dell'EMA competente per la nomina. Da tenere presente che, dei quattro proposti, due erano pro-tempore componenti del CdA dell'EMA. Quest'ultimo, l'8 giugno 2011, ha scelto Guido Rasi (uno dei due) quale nuovo Direttore esecutivo, e la nomina è stata confermata dal Parlamento europeo il 22 settembre dello stesso anno.

Il ricorso alla nomina di Guido Rasi da parte di Emil Hristov

Fino al momento della nomina a Direttore esecutivo dell'EMA, Guido Rasi era Direttore generale dell'AIFA e quindi faceva parte di diritto del CdA dell'EMA (insieme agli altri 26 responsabili delle Agenzie del farmaco dei Paesi UE). Il dottor Hristov era stato capo dell'Agenzia del farmaco della Bulgaria da gennaio 2007 ad aprile 2009, rappresentando di diritto il suo paese nel CdA EMA durante tale periodo.

La procedura di nomina di Rasi a Direttore esecutivo dell'EMA è stata in un primo momento contestata dal dottor Hristov presso il CdA dell'EMA; che però, il 6 ottobre 2011, ha respinto il reclamo, e lo stesso giorno ha formalmente nominato Rasi a capo dell'EMA.

Hristov si era allora appellato Tribunale della funzione pubblica dell'UE, chiedendo l'annullamento della nomina e, a carico di EMA e Comitato di pre-selezione, il pagamento delle spese¹. Per sostenere la sua richiesta, da parte di Hristov è stata adottata una serie di argomenti, tra cui violazione della ripartizione di competenze, conflitti di interesse, mancanza di trasparenza, mancanza di imparzialità, abuso di procedura, ed altri.

La decisione del Tribunale della funzione pubblica dell'UE

Tra le specifiche accuse della denuncia di Hristov, la più grave era rappresentata dal fatto che Testori Coggi e un altro rappresentante della DG SANCO, facenti parte del Comitato di pre-selezione (prima tappa della procedura di nomina), erano anche membri del CdA dell'EMA. A questo proposito, il Tribunale della funzione pubblica dell'UE ha innanzitutto

argomentato che, se è vero che la selezione e la stesura dell'elenco dei candidati da parte del Comitato di pre-selezione non vincolavano il CCN e la Commissione ad hoc del Parlamento europeo alla loro riproposizione alla carica, avevano comunque un effetto ed una ricaduta fondamentali nella formulazione del gruppo ristretto dei candidati da inviare al CdA dell'EMA per la scelta finale del Direttore esecutivo. In altri termini, il Comitato di pre-selezione aveva di fatto esercitato un'influenza determinante in tutto lo svolgimento della procedura di nomina¹.

Ma, secondo il Tribunale, il fatto più grave era rappresentato dal fatto che Testori Coggi e un altro rappresentante della DG SANCO, presenti nel Comitato di pre-selezione, erano anche membri del CdA dell'EMA, ciò rappresentando un manifesto conflitto di interessi. Esso violava il principio di imparzialità imposto ai membri del Comitato di pre-selezione, in quanto la presenza di due membri del CdA dell'EMA avrebbe potuto favorire i due candidati selezionati, anch'essi membri del CdA dell'EMA¹.

Il Tribunale della funzione pubblica dell'UE ha inoltre respinto le argomentazioni del Comitato di pre-selezione secondo cui non esistono norme che vietino ai membri del CdA dell'EMA di far parte del Comitato di pre-selezione, affermando che la convergenza di queste due funzioni in un'unica persona costituisce una violazione del dovere di imparzialità del Comitato stesso ed è quindi in contrasto con l'articolo 41 della Carta dei diritti fondamentali dell'UE¹.

In base a tali elementi, il Tribunale della funzione pubblica dell'UE ha annullato la nomina di Guido Rasi a Direttore esecutivo dell'EMA, ordinando altresì all'EMA e al Comitato di pre-selezione il pagamento delle spese processuali e quelle sostenute da Hristov¹.

Commissione europea (CE): è l'organo esecutivo dell'UE e rappresenta gli interessi dell'Europa nel suo insieme. La Commissione si articola in 26 **Direzioni generali (DG)**, ciascuna delle quali è responsabile di un determinato settore e fa capo a un **direttore generale**, il quale, a sua volta, rende conto direttamente al Commissario europeo preposto a tale portafoglio. Attuale Presidente della CE è Jean-Claude Juncker.

Direzione generale per la salute e i consumatori (DG SANCO): si propone di rendere l'Europa un luogo più sano e sicuro, dove i consumatori possano sentirsi tutelati nei loro interessi. Dipendono dalla DG SANCO: l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA);

l'**Agenzia europea per i medicinali (EMA)**; il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC); l'Ufficio comunitario delle varietà vegetali; l'Agenzia esecutiva per i consumatori, la salute e la sicurezza alimentare

Tribunale della funzione pubblica dell'UE: è uno dei tre organi giurisdizionali - insieme alla Corte di giustizia dell'UE ed al Tribunale dell'UE - che compongono il sistema giurisdizionale dell'UE e decide in merito alle controversie in materia di pubblico impiego dell'Unione.

Direttore esecutivo dell'EMA: è la massima autorità dell'EMA di cui ha la responsabilità su funzionamento e gestione.

Consiglio di amministrazione (CdA) dell'EMA: è l'organo di controllo dell'EMA, responsabile, in particolare, degli aspetti finanziari. Il CdA è composto da un rappresentante di ogni Stato membro dell'Unione, da due rappresentanti della CE e due rappresentanti del Parlamento europeo. Spetta al CdA EMA la nomina del Direttore esecutivo dell'EMA su proposta di un elenco di candidati da parte della Commissione Europea.

Chi dirigerà l'EMA in vacanza del Direttore esecutivo?

In una riunione straordinaria del Consiglio di Amministrazione (CdA) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), tenuta a Roma il 27 novembre 2014, è stato deciso che il Vice Direttore esecutivo Andreas Pott, resti responsabile della gestione e delle operazioni dell'Agenzia fino al completamento della nuova procedura di selezione proposta dalla Commissione europea (CE).

Il CdA EMA ha preso atto che il Tribunale della funzione pubblica dell'UE ha

annullato la lista ristretta dei potenziali candidati alla carica di Direttore esecutivo, formulata dalla CE e, di conseguenza, anche la decisione di scegliere Guido Rasi tra tale rosa e la sua nomina a Direttore esecutivo dell'EMA, ma non si è opposto in alcun modo alle procedure del CdA e al processo decisionale da esso seguito³

Un portavoce della CE ha dichiarato che tutti i candidati che hanno presentato domanda nel precedente avviso per il posto vacante di Direttore esecutivo EMA, potrebbero di nuovo ripresentarla, a condizione che siano pienamente rispettati i criteri di ammissibilità⁴. Nel frattempo, la CE ha già pubblicato un bando di concorso per il posto di Direttore esecutivo che scade il 28 gennaio 2015⁵.

Per quanto riguarda la posizione di Rasi, una nota EMA del 19 dicembre 2014 segnala che il CdA ha approvato la modifica del suo contratto (tuttora in corso), nominandolo consigliere principale responsabile della strategia dell'Agenzia nell'assicurare un coordinamento tra i comitati scientifici e modellare la strategia relativamente alle questioni di regolamentazione di rilevanza internazionale. Rasi non sarà più dunque a capo dell'Agenzia ma, essendo il suo contratto valido, l'EMA potrà ancora beneficiare della sua esperienza⁶.

Bibliografia di riferimento

1. http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=159544&pageIndex=0&doclang=FR&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=616797#Footnote*

2. Le dimissioni sono giunte al termine di una procedura disciplinare volta a verificare il rispetto delle norme interne relative alle procedure d'appalto per uno studio sulle questioni legate all'alimentazione. La commissione disciplinare non ha trovato traccia né di corruzione né di comportamento criminioso da parte della Testori Coggi.
In: <http://www.eunews.it/2014/10/15/dimissioni-di-testori-coggi-a-seguito-di-errore-nella-procedura-di-appalto/23276>

3. Comunicato stampa EMA del 01.12.2014: In http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002227.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

4. Ian Shofield: Script 05.12.2014

5. Ian Shofield. Commission advertises post of EMA executive director SCRIP. 19 December 2014

6. Comunicato stampa EMA del 19.12.2014. In http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002242.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

MR Luppino

Farmacista,
Azienda ULSS
20 Verona**EVENTI
CARDIOVASCOLARI,
BRADICARDIA
SEVERA,
FIBRILLAZIONE
ATRIALE****Ivabradina****Altri preparati cardiaci**

Corlantor®/STRODER

Procoralan®/SERVIER

Classe A PHT

Come annunciato qualche mese fa (*vedi InfoFarma n. 3/2014, pag. 17*), **sono ora disponibili i risultati dello studio SIGNIFY, in base al quale l'EMA ha rivalutato il rapporto beneficio/rischio della ivabradina**, su richiesta della Commissione Europea dello scorso maggio^{1,2}. Gli esiti dello studio, RCT vs placebo condotto su più di 19.000 pazienti, hanno confermato quanto era emerso dai dati preliminari: rispetto al placebo, **l'ivabradina ha mostrato un aumento statisticamente significativo dell'end point composito primario di morte cardiovascolare o infarto miocardico non fatale** (HR 1,18; IC 95% 1,03-1,35; p=0,015), con un'incidenza annuale degli eventi del 3,4% con il farmaco vs il 2,9% con il placebo¹⁻³. Poiché tra i trattati non è stato osservato un incremento del tasso di morti improvvise, **non si ritiene che l'ivabradina determini un effetto ventricolare pro-aritmico**¹⁻³. I risultati dello studio hanno anche rilevato un'incidenza significativamente più elevata di bradicardia sintomatica e asintomatica con ivabradina rispetto al placebo (17,9% vs 2,1%): più del 30% dei pazienti trattati ha riportato, in almeno un'occasione, valori di frequenza cardiaca a riposo al di sotto di 50 bpm¹⁻³. Inoltre, **nel 5,3% dei pazienti che assumevano ivabradina è stata osservata fibrillazione atriale rispetto al 3,8% del placebo**¹⁻³. Nonostante le dosi di ivabradina utilizzate nello studio SIGNIFY fossero superiori a quelle autorizzate, il Comitato per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) non ritiene che ciò possa spiegare completamente i risultati ottenuti¹. Sulla base della valutazione dei dati

effettuata dall'Agenzia europea^{1,2}, **l'AIFA ha pubblicato una Nota Informativa Importante con la quale ha introdotto come nuova controindicazione l'uso concomitante di ivabradina con verapamil o diltiazem** (prima presente come avvertenza speciale) e ha ribadito quanto già comunicato lo scorso giugno in merito alla posologia autorizzata e al monitoraggio della frequenza cardiaca a riposo in caso di incremento o di riduzione della dose³. L'AIFA, infine, ha sottolineato che il farmaco è stato autorizzato solo per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris mentre non ha dimostrato benefici sugli esiti cardiovascolari della patologia³. Si ricorda che l'ivabradina è autorizzata anche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica classe NYHA II-IV con disfunzione sistolica, in associazione alla terapia convenzionale.

1. EMA, 7 November 2014. PRAC recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlantor/Procoralan (ivabradine) www.ema.europa.eu (accesso del 11/12/2014).

2. EMA, 21 November 2014. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlantor/Procoralan (ivabradine) www.ema.europa.eu (accesso del 11/12/2014).

3. AIFA, Nota Informativa Importante Dicembre 2014. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 11/12/2014).

**AUMENTO DEL RISCHIO
CARDIOVASCOLARE: REVISIONE EMA
Testosterone****Androgeni**Tutte le specialità e tutte le formulazioni
Classe A PHT e classe C

Il 21 novembre scorso **l'EMA ha pubblicato le conclusioni della revisione sull'incremento del rischio cardiovascolare correlabile al testosterone quando utilizzato nel trattamento dell'ipogonadismo**¹. La revisione è stata avviata a Marzo 2014 su richiesta dell'Estonia in seguito alla pubblicazione di alcune evidenze che documentavano un aumento del rischio di ictus, infarto del miocardio e mortalità tra i trattati con il farmaco (*vedi InfoFarma n. 2/2014, pag. 23*). Sulla base delle valutazioni delle evidenze disponibili (studi clinici e osservazionali, metanalisi e dati post-marketing) da parte del suo Comitato per la Farmacovigilanza (PRAC)², **l'EMA ha dichiarato che il segnale di un incremento del rischio cardiovascolare da testosterone è**

attualmente debole, visto che gli studi esaminati sono gravati da limiti metodologici^{1,2}.

L'Agenzia europea, tuttavia, ritiene necessario l'aggiornamento delle informazioni contenute negli RCP dei prodotti a base di testosterone che **deve essere utilizzato solo in condizioni di carenza dell'ormone, confermata da caratteristiche cliniche e da test biochimici**¹. Viene, infatti, rilevato che il **trattamento della diminuzione dei valori del testosterone correlata all'età**, che è una condizione fisiologica, **non rientra tra le indicazioni autorizzate del farmaco**¹. I livelli del testosterone dovrebbero essere regolarmente monitorati durante la terapia così come i valori di emoglobina, ematocrito, funzionalità epatica e profilo lipidico¹.

Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca, epatica o renale oppure con cardiopatia ischemica, il testosterone potrebbe determinare severe complicanze caratterizzate da edema con o senza insufficienza cardiaca congestizia¹. **L'EMA, infine, raccomanda cautela nella prescrizione del medicinale nei pazienti ipertesi** dato che il testosterone determina l'aumento dei valori pressori¹.

La valutazione da parte dell'EMA dell'incremento del rischio cardiovascolare eventualmente correlabile al testosterone **si uniforma a quanto stabilito il 17 settembre scorso dal panel di 20 esperti** appartenenti a due Commissioni consultive della FDA (Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee e Drug Safety and Risk Management Advisory Committee)³. Il panel, come poi successivamente il PRAC dell'EMA, ha concluso che il segnale di incremento del rischio cardiovascolare da testosterone è da considerarsi debole³. **La sicurezza del farmaco, tuttavia, in popolazioni ad elevato rischio cardiovascolare come i pazienti anziani, diabetici e/o obesi non è stata adeguatamente studiata**³. Infine, secondo gli esperti della FDA, l'Agenzia USA dovrebbe richiedere alle ditte produttrici del testosterone di produrre delle evidenze per l'uso del farmaco nell'ipogonadismo correlato all'età,

condizione per la quale l'ormone viene comunque prescritto, anche se non autorizzato per questo impiego³.

Per completezza, **si riportano i dati sulle segnalazioni spontanee di reazioni avverse cardiovascolari da testosterone pervenute in Canada fino ad Agosto 2013** e divulgate dall'Agenzia regolatoria canadese lo scorso Luglio⁴. **Su un totale di 35 segnalazioni di eventi avversi cardiovascolari, per 11 casi la relazione di causalità tra le reazioni (attacchi cardiaci, tromboembolia polmonare o aritmie) e il testosterone è stata considerata possibile**⁴ (*). In alcuni casi erano presenti condizioni concomitanti o predisponenti come il diabete e l'ipertensione⁴.

(*) Relazione di causalità possibile: l'evento insorge con una plausibile sequenza temporale rispetto all'assunzione del farmaco e non può essere spiegato dalla malattia per la quale il farmaco è stato somministrato né dalla somministrazione concomitante di altri farmaci.

1. EMA Press Release, 21 November 2014. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. www.ema.europa.eu (accesso del 27.11.2014).

2. EMA Press Release, 10 October 2014. PRAC review does not confirm increase in heart problems with testosterone medicines. www.ema.europa.eu (accesso del 27.11.2014).

3. FDA, September 17, 2014. Joint Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. www.fda.gov (accesso del 27.11.2014).

4. Health Canada, July 15, 2014. Possible cardiovascular problems associated with testosterone products. www.hc-sc.gc.ca (accesso del 27.11.2014).

GRAVI EVENTI NEUROPSICHIATRICI

Vareniclina

Farmaci per la dipendenza da nicotina

Champix®/PFIZER

Classe C

La vareniclina, indicata per la cessazione dell'abitudine al fumo, è stata correlata, già circa un anno dopo la sua autorizzazione in USA (Ottobre 2006), a reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico che in seguito sono state oggetto di revisione sia da parte dell'EMA che della FDA. Nel 2008, sulla base delle criticità rilevate, l'Aviazione Federale e il Dipartimento dei Trasporti e della Difesa degli Stati Uniti hanno proibito ai dipendenti l'uso del farmaco¹. Negli anni, inoltre, più di 3.000 pazienti hanno citato in giudizio la ditta produttrice della

vareniclina a causa degli effetti avversi di tipo neuropsichiatrico, inclusi suicidi, psicosi e atti violenti¹. Alla vigilia dell'inizio del processo, la ditta ha scelto di risarcire la maggior parte dei ricorrenti¹.

La FDA, nel luglio del 2009, aveva disposto l'inserimento nel RCP del farmaco di un boxed warning, che evidenziava i gravi eventi neuropsichiatrici osservati durante la terapia con la vareniclina:

“depressione, ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidio portato a termine”².

Inoltre, era stato imposto alla ditta produttrice di condurre uno studio post-marketing (**), le cui conclusioni sono attese nel 2015, nel quale fosse valutato il rischio di queste reazioni avverse². Nel frattempo, i consumi del farmaco sono andati via via riducendosi: da 1,9 milioni di prescrizioni nel I trimestre del 2008 fino a 520.000 prescrizioni nel III trimestre del 2013, con una diminuzione del 73%¹.

Ad aprile di quest'anno, la ditta produttrice di vareniclina ha richiesto alla FDA la rimozione del boxed warning sul rischio di gravi ADR neuropsichiatriche presente nel RCP del farmaco, supportando l'istanza con un aggiornamento delle evidenze, prodotte dalla ditta stessa, costituito da una

metanalisi di 5 studi clinici randomizzati versus placebo e da una revisione di 5 studi osservazionali (retrospettivi di coorte in cui vareniclina è stata confrontata con bupropione o con prodotti sostitutivi della nicotina)².

Il 16 ottobre 2014, l'istanza della ditta produttrice è stata respinta quasi all'unanimità (con un solo voto contrario) da un panel di 18 esperti appartenenti a due Commissioni consultive della FDA (Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee e Drug Safety and Risk Management Advisory Committee)². Le evidenze presentate dalla ditta, infatti, sono risultate gravate da numerosi limiti metodologici tra i quali: la mancata o inesatta codifica degli eventi avversi osservati negli studi, il numero non sufficiente di pazienti coinvolti, bias statistici, l'impiego del bupropione come comparator, farmaco correlato anch'esso a reazioni avverse di tipo psichiatrico² (vedi

InfoFarma n. 5/2014, pag. 20).

In realtà, **la decisione della FDA di mantenere il boxed warning nel RCP di vareniclina sarà rimessa in discussione in seguito alla conclusione dello studio post-marketing prescritto alla ditta dall'Agenzia stessa (**)².**

Gli ultimi dati pubblicati dall'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) sulle segnalazioni spontanee di reazioni avverse neuropsichiatriche gravi relative al periodo 2007-terzo trimestre 2013 (esclusi i casi riportati in letteratura o nelle azioni legali), supportano il mantenimento/rafforzamento del boxed warning nel RCP del farmaco e si concentrano su tre tipologie di eventi: ideazione suicidaria, pensieri autolesionistici e idee associate all'omicidio. Per queste reazioni avverse, la vareniclina è risultata il farmaco cui è stato associato il maggior numero di segnalazioni in assoluto, precisamente 2.748 in totale, di cui 306 casi di ideazioni omicide, 293 di suicidio portato a termine e 490 di tentativi di suicidio¹.

(**)² RCT in doppio cieco versus placebo e controllo attivo (bupropione o cerotti a base di nicotina).

Popolazione: 8.000 soggetti (dei quali 1.000 con anamnesi psichiatrica).

Durata del trattamento: 12 settimane.

Follow-up: 12 settimane.

Obiettivi: confrontare il rischio di eventi avversi neuropsichiatrici clinicamente significativi e valutare se tale rischio aumenta in soggetti con anamnesi di disturbi psichiatrici.

End point I: reazioni avverse neuropsichiatriche gravi/moderate.

Presentazione del report finale: terzo trimestre 2015.

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. FDA, October 16, 2014. Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. www.fda.gov (accesso del 18.11.2014).

F
Schievenin

Farmacista
ULSS 2,
Feltre.

Sintesi normativa in ambito sanitario

G.U. dal 15.10.2014 al 15.12.2014 e Normativa regionale

Normativa Nazionale

Legge 648/96

A partire dal 16.11.2014 il medicinale **imatinib mesilato** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento di neurofibromi plessiformi inoperabili in pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)".

- Determina del 30.10.2014 in G.U. n. 266 del 15.11.2014

Normativa Regionale

Prescrizione del medicinale insulina degludec (Tresiba®)

Con Determina del 19.09.2014 pubblicata in G.U. n. 234 del 08.10.2014 è stato stabilito il regime di rimborsabilità e il prezzo di vendita del medicinale **Tresiba® (insulina degludec)**, autorizzato per il trattamento del **diabete mellito in pazienti adulti**. Tale specialità è soggetta ai fini della fornitura a **prescrizione medica limitativa** su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – **endocrinologo, internista, geriatra (RRL)**, mentre ai fini della rimborsabilità risulta essere in **classe A/PHT con diagnosi e PT cartaceo su template AIFA**. **Il PT deve essere redatto in triplice copia cartacea** esclusivamente da parte degli specialisti **endocrinologi, internisti e geriatri** operanti nei centri autorizzati alla prescrizione dei medicinali antidiabetici dalla Regione (DGR 641/2013).

- Determina del 19.09.2014 in G.U. n. 234 del 08.10.2014
- Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 469020 del 06.11.2014
- Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 519877 del 03.12.2014

Erogazione a carico del SSR di prodotti immunoterapici provvisti di AIC indicati nel trattamento della rinite allergica severa persistente

Il Provvedimento prevede, a far data dal **1 gennaio 2015**, una **modalità di compartecipazione del SSR alla spesa** per l'acquisto di prodotti immunoterapici provvisti di AIC ed indicati nel trattamento della **rinite allergica severa persistente**, in favore dei residenti

in Veneto che presentino una **monosensibilizzazione clinica alle graminacee** sulla base di una prescrizione del **medico specialista allergologo** operante in una struttura pubblica della Regione Veneto.

L'allergologo è tenuto alla compilazione di una **scheda di prescrizione** e una **scheda di follow-up (Allegato A)** che devono essere inviate al Servizio Farmaceutico dell'Azienda ULSS di residenza del paziente e al "Centro Regionale per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle malattie allergiche" situato presso il Servizio di Allergologia dell'AOUI di Verona.

Il rimborso sarà pari al **100%** per i pazienti in possesso di codice di esenzione **6R2** o **7R3**, al **50%** nei **restanti casi**.

E' previsto che il beneficio sia riconosciuto per un ciclo di trattamento protratto per un periodo non superiore ai 4 mesi all'anno e sia rinnovato, in caso di rilevabile miglioramento della sintomatologia, per complessivi 3 cicli.

Le specialità medicinali devono essere erogate **esclusivamente in distribuzione diretta da parte dell'Azienda ULSS di residenza del paziente**.

I prodotti immunoterapici che ad oggi hanno ricevuto l'AIC in Italia sono **Grazax®** e **Oralair®**.

- DGR n. 2056 del 03.11.2014 in Bur n. 112 del 25.11.2014

Centri Regionali autorizzati alla prescrizione dei medicinali Ruxolitinib (Jakavi®), Trastuzumab emtansine (Kadcyla®), Bosutinib (Bosulif®) e aflibercept (Zaltrap®)

Il Provvedimento individua i **Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di alcuni medicinali**.

- **Ruxolitinib (Jakavi®)**, indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale: **UU.OO. di Ematologia** delle Strutture sanitarie della Regione del Veneto, così come identificate dalla DGR

n. 2122/2013. La prescrizione potrà avvenire esclusivamente da parte di **specialisti ematologi** attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA**.

- **Trastuzumab emtansine (Kadcyla®)**, indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione: **UU.OO. di Oncologia** delle Strutture sanitarie della Regione del Veneto, così come identificate dalla DGR n. 2122/2013. La prescrizione potrà avvenire esclusivamente da parte di **specialisti oncologi** attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA**. Per ridurre gli sprechi la somministrazione dovrà avvenire per quanto possibile con l'organizzazione *Drug Day*;
- **Bosutinib (Bosulif®)**, indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate: **UU.OO. di Ematologia** delle Strutture sanitarie della Regione del Veneto, così come identificate dalla DGR n. 2122/2013. La prescrizione potrà avvenire esclusivamente da parte di **specialisti ematologi** attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA**.
- **Aflibercept (Zaltrap®)**, indicato in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI) nei pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico (MCRC) resistente o in progressione dopo un regime contenente oxaliplatino: **UU.OO. di Oncologia** delle Strutture sanitarie della Regione del Veneto, così come identificate dalla DGR n. 2122/2013. La prescrizione potrà avvenire esclusivamente da parte di **specialisti oncologi** attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA**.

-
- Decreto Regionale n. 201 del 17.11.2014
 - Decreto Regionale n. 202 del 17.11.2014
 - Decreto Regionale n. 203 del 17.11.2014
 - Decreto Regionale n. 205 del 17.11.2014
 - Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 519913 del 03.12.2014

Modalità di compilazione del Registro Regionale informatizzato per le Malattie Rare.

In ottemperanza del **Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001**, la Regione del Veneto con **DGR n. 741/2000** ha istituito il Registro Regionale per le Malattie Rare. Al fine di garantire la completezza del dato raccolto, a partire dal **1 gennaio 2015**, il **Registro dovrà essere compilato**:

- dal medico prescrittore o somministratore tramite compilazione del PTP contenente: **a i farmaci orfani e ad alto costo utilizzati per le malattie rare prescritti e somministrati in regime di ricovero ospedaliero** (ordinario e day-hospital) **e durante le attività ambulatoriali** con specifica dell'U.O. dove è ricoverato il paziente; **b) tutte le prescrizioni per la somministrazione domiciliare**;
- dal farmacista con inserimento puntuale del **numero di confezioni** e del **prezzo medio ponderato del prodotto** (IVA inclusa) dei trattamenti dispensati sulla base del PTP, la cui compilazione dovrà avvenire già durante il ricovero ospedaliero o la somministrazione ambulatoriale, previa verifica del corretto inserimento del PTP da parte del medico prescrittore, in analogia a quanto già avviene per la terapia domiciliare. Le Aziende ULSS potranno estrarre mensilmente i dati inseriti nel Registro allo scopo di alimentare i flussi FAROSP e DDF3 aziendali.
- Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 512270 del 28.11.2014

Disposizioni riguardanti la prescrizione e la dispensazione dell'ormone della crescita (GH) attraverso l'applicativo regionale informatizzato

La DGR n. 248 del 11.03.2014 ha disposto l'attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, dispensazione, monitoraggio ed eventuale autorizzazione dell'ormone della crescita, affidandone la gestione e la manutenzione al Coordinamento Regionale per le Malattie Rare.

Da un'analisi effettuata dal Coordinamento Regionale per le Malattie Rare è emerso che, ad oggi, non solo **una buona parte dei pazienti in trattamento con GH non**

possiede un piano terapeutico informatizzato ma anche che **alcuni Centri autorizzati non hanno finora inserito alcun piano terapeutico nell'applicativo regionale.**

Al fine di evitare disagi ai pazienti si chiede a tutti i responsabili dei Centri autorizzati alla prescrizione di **attivarsi tempestivamente** per dar corso a quanto disposto con la citata DGR n. 248/2014 e di voler **inserire nel nuovo applicativo regionale i piani terapeutici entro e non oltre il 31 dicembre.**

A far data dal 1 gennaio pv, il GH verrà distribuito esclusivamente ai pazienti che possiedono un piano terapeutico informatizzato inserito nell'applicativo regionale.

La distribuzione avverrà solo attraverso i Distretti o le Farmacie ospedaliere/territoriali delle Aziende ULSS di residenza, che dovranno essere selezionati all'atto della prescrizione tramite l'applicativo informatizzato.

- Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 529408 del 10.12.2014

Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del medicinale sofosbuvir (Sovaldi®)

Con la GU n. 283 del 5.12.2014 è stato autorizzato al commercio il medicinale sofosbuvir (Sovaldi®) indicato in associazione ad altri medicinali per il **trattamento dell'epatite C cronica negli adulti.**

Ai fini della prescrivibilità il medicinale, al quale è stata attribuita un'innovatività terapeutica importante, è stato classificato in **classe A/PHT.**

La prescrizione è soggetta a ricetta medica limitativa da rinnovare volta per volta (RNRL) su prescrizione di **centri ospedalieri o specialisti internista, infettivologo o gastroenterologo.**

Le prescrizioni dovranno essere effettuate attraverso la **compilazione del Registro di monitoraggio AIFA.**

Nelle more dell'emanazione del decreto di individuazione dei Centri autorizzati alla prescrizione, **il Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici ha provveduto ad abilitare all'uso del registro le Aziende ULSS-AO/Strutture/Unità operative già autorizzate alla triplice terapia con precedenti Decreti (n. 261 del 27.12.2012; n. 28 del 10.04.2013) - con validità dalla data del 6.12.2014.**

Inoltre, **a seguito della richiesta pervenuta dal Centro Nazionale Trapianti** relativamente alla necessità di includere tra i Centri autorizzati alla prescrizione i Centri di trapianto epatico, acquisito il **parere favorevole della CTRF**, sono state **abilite all'uso** dei nuovi farmaci per l'epatite C anche l'UOC Chirurgia epato-biliare e trapianto epatico, AO Padova; l'UOC Gastroenterologia, AO

Padova; l'UOC Chirurgia Generale ed endoscopia d'urgenza, AOUI Verona. Per queste UUOO il Direttore Sanitario, all'atto dell'abilitazione del medico specialista all'uso del registro AIFA, dovrà accertarsi che il medico autorizzato alla prescrizione sia tra le figure specialistiche indicate da AIFA ovvero **internista, infettivologo o gastroenterologo.**

- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici anticipata con e-mail del 10.12.2014

INSULINA DEGLUDEC

A10AE06, insuline ed analoghi iniettabili ad azione lenta

TRESIBA® Novo Nordisk Farmaceutici Spa

Flex 5 penne 3 ml 100 U/ml: € 137.08 (PVP) € 83.06 (Ex-factory);

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

Classe A /PHT; **Tipo di ricetta:** RRL (internista, endocrinologo, geriatra)

Condizioni di rimborsabilità: Tresiba è prescrivibile a carico del SSN nei pazienti adulti con:

- diabete di tipo 1, in associazione ad insulina ad azione rapida
- diabete di tipo 2:
 - in associazione ad altri ipoglicemizzanti per i quali sia rimborsata l'associazione ad insulina
 - in associazione ad insulina ad azione rapida

Data dell'autorizzazione europea: (procedura centralizzata): 21/01/2013. Data AIC 10/10/2014

Indicazione: Trattamento del diabete mellito in adulti.

Posologia e modalità di

somministrazione: questa insulina deve essere somministrata per via sottocutanea una volta al giorno, preferibilmente alla stessa ora. Per i casi in cui la somministrazione allo stesso orario del giorno non è possibile, Tresiba offre la flessibilità di orario di somministrazione dell'insulina. Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra. Il dosaggio deve essere determinato sulle base delle necessità individuali.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, la dose iniziale giornaliera totale raccomandata è di 10 unità, seguita da aggiustamenti posologici individuali. Nei pazienti con diabete di tipo 1, deve essere usato una volta al giorno insieme all'insulina prandiale¹.

IL NOSTRO GIUDIZIO

L'insulina degludec non ha dimostrato chiari vantaggi nei pazienti diabetici di tipo 1 né in quelli di tipo 2 rispetto agli altri analoghi dell'insulina a lunga durata d'azione (insulina glargine e insulina detemir). Il segnale di aumentato rischio cardiovascolare riscontrato e il maggiore costo rendono svantaggioso il suo utilizzo.

PUNTI CHIAVE

- L'insulina degludec è il terzo analogo dell'insulina a lunga durata d'azione (ultralenta) autorizzata in Italia per il trattamento del diabete di tipo 1 e 2.
- L'efficacia di questo farmaco è stata verificata attraverso 8 RTC, 3 della durata di 52 settimane e 5 di 26 settimane, in aperto, di non inferiorità vs principalmente insulina glargine (un solo RCT vs insulina detemir), considerando come endpoint primario la riduzione di emoglobina glicata (HbA1c) alla fine del trattamento rispetto ai comparator.
- L'insulina degludec si è dimostrata non inferiore alle altre insuline a lunga durata d'azione sia nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 che in quelli con diabete di tipo 2.
- Come endpoint secondari sono stati valutati dei parametri che riguardano la sicurezza come il tasso di episodi di ipoglicemie confermate totali e di ipoglicemie notturne. Dai risultati degli studi, non si sono riscontrate differenze significative tra insulina degludec e insuline comparator nei tassi di ipoglicemie confermate totali, mentre, in generale, insulina degludec sembra indurre una minor frequenza di ipoglicemie notturne ma solo nell'intervallo di tempo che va da mezzanotte alle sei del mattino.
- Il profilo di sicurezza è molto simile a quello delle altre insuline: gli eventi avversi più comuni

sono nasofaringite, infezioni del tratto respiratorio superiore, diarrea, cefalea e reazioni nel sito di iniezione. Le percentuali di eventi avversi gravi sono comparabili tra i due gruppi (7.9% insulina degludec vs 6.5% insuline comparator).

- Una meta-analisi degli studi clinici, richiesta dall'FDA mette in evidenza un aumento del 60% nella frequenza delle complicazioni cardiovascolari (esclusa l'angina instabile) rispetto alle insuline comparator. Per questo motivo il farmaco non è stato autorizzato negli Stati Uniti.
- Il costo dell'insulina degludec è più elevato di quello delle altre due insuline a lunga durata d'azione in commercio.

Background

Il diabete mellito è una malattia cronica e complessa che si distingue principalmente in due tipologie:

-diabete di tipo 1: è causato da distruzione delle cellule β del pancreas ed è caratterizzato da una carenza insulinica assoluta.

-diabete di tipo 2: è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza su base multifattoriale².

Il tasso di prevalenza del diabete secondo il rapporto Arno 2012 è del 6,2%³. La terapia farmacologica del diabete ha lo scopo di tener sotto controllo i livelli glicemici per ridurre il rischio e l'entità delle complicanze della malattia come la retinopatia, la malattia renale, le amputazioni e gli eventi cardiovascolari. Secondo le linee guida SIGN, la terapia con analoghi dell'insulina basale è raccomandata in entrambe le tipologie di diabete quando ci sono rischi di ipoglicemie severe o notturne⁴.

L'**insulina degludec** è la terza insulina a lunga durata d'azione approvata per il trattamento del diabete.

EFFICACIA

L'efficacia e la sicurezza dell'insulina degludec sono state valutate attraverso RCT di non-inferiorità di fase III in aperto vs comparator attivo:

- **3 RCT**, uno di 52 settimane e due di 26 settimane, in **1578 pazienti con diabete di tipo 1**
- **5 RCT**, due di 52 settimane e tre di 26 settimane, (+ 1 RCT di superiorità vs l'antidiabetico orale sitagliptin) in **4076 pazienti con diabete di tipo 2**¹

Nei primi 3 RCT, sono stati inclusi pazienti adulti con diagnosi di **diabete di tipo 1** da almeno un anno trattati con insulina secondo lo schema basal-bolus, con valori di emoglobina glicata $HbA_{1c} < 10\%$, e un indice di massa corporea (BMI) $\leq 35 \text{ kg/m}^2$. In questi 3 studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec o il comparator attivo una volta al giorno (3583⁵: insulina glargine; 3585⁶: insulina detemir) in aggiunta al trattamento con l'insulina aspart prima dei pasti. Nello studio 3770⁷, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una volta al giorno insulina degludec con orario flessibile forzato^a, insulina degludec con orario costante e insulina glargine sempre alla stessa ora. Per quanto riguarda il **diabete di tipo 2**, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere insulina degludec o il comparator attivo (sempre insulina glargine ad eccezione dello studio 3580⁸ in cui è sitagliptin 100 mg) una volta al giorno in associazione o meno ad altri farmaci antidiabetici; tali pazienti dovevano avere una storia di malattia di almeno 6 mesi, un' HbA_{1c} compresa tra 7 e 10% e un BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$. In alcuni studi i pazienti erano naive per l'insulina, in altri vi era una quota di pazienti già insulino-trattata (tabella 1). Nello studio 3668⁹, una quota di pazienti era stata randomizzata ad assumere l'insulina degludec con orario flessibile forzato. In tutti gli studi, la dose di insulina veniva aggiustata in modo da raggiungere una glicemia a digiuno di 5 mmol/L (90 mg/dL) evitando le ipoglicemie (treat-to-target). L'**endpoint primario** per tutti gli studi è stato la valutazione della **variazione media**

^a Di mattina il lunedì, mercoledì e venerdì; di sera gli altri giorni della settimana

dell'HbA_{1c} dal baseline alla fine del trattamento; gli studi sono stati disegnati per dimostrare la **non-inferiorità** del trattamento con insulina degludec rispetto al comparator con un margine dello 0.4%, ad eccezione dello studio che confronta tale insulina con sitagliptin che è invece di superiorità.

L'insulina degludec si è dimostrata non inferiore all'insulina glargine o detemir nei

pazienti con diabete di tipo 1 ma anche non inferiore all'insulina glargine nei pazienti con diabete di tipo 2 in termini di riduzione dell'HbA_{1c} (Tabella 1). Se somministrata con orario flessibile, l'insulina degludec risulta essere non inferiore alla stessa insulina somministrata sempre alla stessa ora. Lo studio 3580 ha dimostrato la superiorità dell'insulina degludec rispetto a sitagliptin nella riduzione dei livelli di HbA_{1c}.

Tabella 1

RCT	Durata (sett.)	naive insulina	INSULINA DEGLUDEC		COMPARATOR		Differenza tra i trattamenti (%) (IC95%)
			N	ΔHbA _{1c} vs basale (%)	N	ΔHbA _{1c} vs basale (%)	
DIABETE DI TIPO 1							
3583 ⁵	52	0%	472	Degludec OC* -0.36	157	Glargine -0.34	-0.01 (-0.14 a 0.11)
3585 ⁶	26	0%	302	Degludec OC -0.71	153	Detemir -0.61	-0.09 (-0.23 a 0.05)
3770 ⁷	26	0%	164	Degludec OF [§] -0.40	164	Glargine -0.57	0.17 (0.04 a 0.30)
					165	Degludec OC -0.41	0.01 (-0.13 a 0.14)
DIABETE DI TIPO 2							
3582 ¹⁰	52		744	Degludec OC -1.17	248	Glargine -1.29	0.08 (-0.05 a 0.21)
3579 ¹¹	52	100%	773	Degludec OC -1.06	257	Glargine -1.15	0.09 (-0.04 a 0.22)
3672 ¹²	26	100%	228	Degludec OC -1.18	229	Glargine -1.22	0.04 (-0.11 a 0.19)
3586 ¹³	26	100%	289	Degludec OC -1.42	146	Glargine -1.52	0.11 (-0.03 a 0.24)
3580 ⁸	26	100%	225	Degludec OC -1.56	222	Sitagliptin -1.22	-0.43 (-0.61 a -0.24)#
3668 ⁹	26	57.9%	229	Degludec OF -1.17	230	Glargine -1.21	0.04 (-0.12 a 0.20)
					228	Degludec OC -1.03	-0.13 (-0.29 a 0.03)

*OC= orario costante; §OF = orario flessibile forzato

#criterio di superiorità: il limite superiore del IC inferiore o uguale a 0%.

Tra gli endpoint secondari, sono stati valutati il numero di episodi di ipoglicemie confermate totali^b e notturne^c e la variazione di glicemia a digiuno alla fine del trattamento. Non si sono osservate differenze significative tra insulina degludec e insuline comparator nei tassi di ipoglicemie confermate totali, come si può vedere nella Tabella 2. Quando si prendono in considerazione le ipoglicemie notturne (tra mezzanotte e le 6 del mattino), degludec è stata associata a un minor rischio relativo rispetto alle insuline comparator solo nei pazienti con diabete di tipo 1 mentre i risultati non sono concordanti nei pazienti con diabete di tipo 2.

^b Le ipoglicemie confermate totali comprendono sia le ipoglicemie severe (che richiedono l'intervento attivo di un'altra persona) sia gli episodi minori (glicemia inferiore a 3.1 mmol/L).

^c Le ipoglicemie notturne comprendono sia le ipoglicemie severe (che richiedono l'intervento attivo di un'altra persona) sia gli episodi minori (glicemia inferiore a 3.1 mmol/L) tra la mezzanotte e le 6 del mattino.

Tabella 2

Studio	Farmaco	Ipoglicemia confermate totali		Ipoglicemie notturne	
		Tasso§	RR (IC 95%)§§	Tasso	RR (IC 95%)
Diabete tipo 1					
3583 ⁵	Degludec	4254	1.07 (0.89; 1.28)	441	0.75 (0.59; 0.96)
	Glargine	4018		586	
3585 ⁶	Degludec	4583	0.98 (0.80; 1.20)	414	0.66 (0.49; 0.88)
	Detemir	4569		594	
3770 ⁷	Degludec OF*	8238	1.03 (0.85; 1.26)	623	0.60 (0.44; 0.82)
	Glargine	7973		996	
	Degludec	8825	0.92 (0.76; 1.12)	961	0.63 (0.46; 0.86)
Diabete tipo 2					
3582 ¹⁰	Degludec	1109	0.82 (0.69; 0.99)	139	0.75 (0.58; 0.99)
	Glargine	1363		184	
3579 ¹¹	Degludec	152	0.82 (0.64; 1.04)	25	0.64 (0.42; 0.98)
	Glargine	185		38	
3672 ¹²	Degludec	122	0.86 (0.58; 1.28)	18	0.64 (0.30; 1.37)
	Glargine	142		28	
3586 ¹³	Degludec	298	0.82 (0.60; 1.11)	78	0.62 (0.38; 1.04)
	Glargine	370		124	
3668 ⁹	Degludec OF	364	1.03 (0.75; 1.40)	63	0.77 (0.44; 1.35)
	Glargine	348		75	
	Degludec	363	1.10 (0.79; 1.52) ^{§§§}	56	1.18 (0.66; 2.12)

*OF = orario flessibile forzato §Tasso di eventi di ipoglicemia per 100 pazienti-anni esposizione; §§RR= rischio relativo insulina degludec/comparator; §§§ il confronto è tra degludec OF e degludec somministrata con orario costante.

Una meta-analisi ha riportato dei RR stimati di ipoglicemie decisamente più favorevoli nei confronti dei pazienti con insulina degludec per i pazienti con diabete di tipo 2, sia per le ipoglicemie totali che per quelle notturne (RR: 0.83 [0.74; 0.94]_{95%IC} per quelle confermate totali e RR: 0.68 [0.57; 0.82]_{95%IC} per quelle notturne). Nei pazienti con diabete 1: si ha un RR favorevole solo per le glicemie notturne: RR: 0.74 [0.60; 0.94]_{95%IC}¹⁴. Ma il vantaggio nella riduzione delle frequenze di ipoglicemia notturna viene perso se si allunga di 2 ore il periodo notturno in entrambi i tipi di diabete¹⁵. Per quanto riguarda gli episodi di **ipoglicemia severa** si è riscontrata una percentuale più elevata di episodi nei pazienti con diabete di tipo 1 trattati con insulina degludec (12.7-10.6%) rispetto alle insuline comparator (9.9-10.5%), anche se tale differenza non è risultata significativa. Nei pazienti con diabete di tipo 2 le percentuali di ipoglicemie severe sono inferiori al 5 % (0-0.9% nei pazienti trattati con degludec rispetto a 0-1.9% nei pazienti trattati con glargine).

SICUREZZA:

I dati di sicurezza sono stati rilevati nella popolazione che aveva preso almeno una dose di farmaco nei diversi trial clinici: 4275 soggetti per l'insulina degludec e 2269 per il trattamento comparator¹. Gli eventi avversi si sono verificati nel 70.6% dei soggetti trattati con insulina degludec e nel 67.4% con comparator, di cui rispettivamente il 7.9% e il 6.5 % sono stati considerati gravi. La percentuale di soggetti che ha abbandonato il trial clinico per eventi avversi è stata del 2.4% dei pazienti trattati con insulina degludec e dell'1.6% dei pazienti trattati con comparator. Gli eventi avversi più comuni con insulina degludec sono stati **nasofaringite** (15.0% vs 12.3% dei comparator), **infezioni del tratto respiratorio superiore** (8.7% vs 7.7%), **diarrea** (5.7% vs 6.7%), **cefalea** (9.5% vs 7.5%). Le **reazioni al sito di iniezione** si sono verificate con frequenza simile tra i due gruppi di trattamento e le frequenze di lipodistrofia sono risultate basse. La valutazione del **rischio cardiovascolare** si è basata su una meta-analisi che ha considerato gli **eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)**, definiti come un composito di morte

cardiovascolare, sindrome coronaria acuta (infarto miocardio o angina instabile) o ictus, fermando la rilevazione a 7 giorni dalla fine dello studio. In base a questo criterio combinato, non c'è stata differenza significativa tra i due gruppi di popolazione (RR=1,10 IC (95%) 0.68 - 1.77)^{1,16}. Tuttavia, l'FDA ha richiesto un'altra analisi statistica considerando un criterio combinato più stringente che **esclude le angine instabili**, aggiornando i dati con i risultati di altri studi che risultavano in corso e allungando i tempi di follow-up a 30 giorni dopo la fine del trattamento.

Con questi nuovi criteri, il rischio cardiovascolare risulta più elevato con insulina degludec rispetto alle altre insuline comparator (RR=**1.61** IC (95%) tra 1.00 e 2.61). Tale rischio rimane significativo anche con la rilevazione a 7 giorni dalla fine del trattamento (RR= **1.67** IC (95%) tra 1.01 e 2.75)¹⁶.

Per tale motivo, l'FDA ha richiesto ulteriori studi sul rischio cardiovascolare e non ha ancora approvato il farmaco.

Contrariamente alle cautele mostrate dall'FDA, l'EMA non ha valutato come un potenziale rischio l'aumento degli eventi cardiovascolari osservati con insulina degludec rispetto ai comparator e non ha richiesto alcuna azione a questo riguardo all'interno del risk management plan del prodotto¹.

Il numero totale di **neoplasie** è basso e bilanciato tra i due gruppi di trattamento ma la durata degli studi è troppo breve per rilevare il rischio di cancro.

COSTO:

Il costo di un mese di terapia con insulina a lunga durata d'azione dipende dalla dose quotidiana che può essere molto variabile da paziente a paziente.

Tuttavia, considerando che un'unità (U) di insulina degludec corrisponde a 1 unità di insulina umana, glargine o detemir, si sono quindi confrontati i prezzi delle confezioni delle tre insuline che contengono 5 penne da 3 ml ciascuna con concentrazione 100

UI/ML: il costo di Tresiba è di € 137.08 (prezzo al pubblico) rispetto a € 79.85 (prezzo al pubblico) di Lantus Solostar e di Levemir Flex.

VISTO DAGLI ALTRI:

Scottish Medicines Consortium (Scozia).

Insulina degludec non è raccomandata dal sistema sanitario scozzese. L'insulina degludec è risultata non-inferiore alle altre insuline a lunga durata d'azione ma l'industria non ha presentato un'analisi economica sufficientemente robusta per essere accettata.

www.scottishmedicines.org.uk pubblicato il 10 Marzo 2014.

Prescrivere (Francia): Nei pazienti diabetici di tipo 1 o di tipo 2, l'insulina degludec espone a troppi rischi in rapporto all'insulina isofano e all'insulina glargine, molto meglio testate¹⁷.

Institut for rationel farmakoterapi

(Danimarca): Non sono dimostrati i vantaggi clinici dell'utilizzo dell'insulina degludec rispetto all'insulina isofano, glargine o detemir per compensare il costo significativamente più elevato della terapia con Tresiba. L'uso di Tresiba dovrebbe quindi essere considerato solo se il paziente non raggiunge gli obiettivi terapeutici con l'insulina isofano, farmaco di prima scelta e successivamente con l'insulina glargine o detemir.

http://www.irf.dk/en/reviews/tresiba_insulin_degludec.htm

Institut für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

(Germania): Non è stato provato alcun beneficio aggiunto di insulina degludec rispetto ai comparator appropriati né nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 né in quelli con diabete di tipo 2.

https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Extract-of-dossier-assessment.pdf

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002498/WC_50013_9010.pdf (accesso 5-11-2014)
2. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2014_May28.pdf (accesso 14-11-2014)
3. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete Rapporto Arno 2012, in press.
4. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
5. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, Pei H, Bode B; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1489-97.
6. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA, Niemeyer M, Seino H; BEGIN BB T1 Study Group. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Oct;16(10):922-30. doi: 10.1111/dom.12298. Epub 2014 May 8.
7. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, Larsen J, Tamer SC, Bain SC; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):1154-62.
8. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjøth TV, Rasmussen S, Garber AJ. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Aug;15(8):760-6.
9. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, Bain S, Johansen T, Begtrup K, Birkeland KI; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):858-64.
10. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, Rosenstock J, Endahl LA, Francisco AM, Hollander P; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1498-507.
11. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, Endahl L, Mathieu C; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2464-71.
12. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2536-42.
13. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *J Diabetes Investig*. 2013 Nov 27;4(6):605-12.
14. Ratner R.E., Gough S.C.L., Mathieu C., Del Prato S., Bode B., Mersebach H., Endahl L., Zinman B., Hypoglycemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials, *Diabetes Obes. Metab.*, 2013, 15: 175-184.
15. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM330923.pdf> (accesso 10-11-2014).
16. <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm327015.pdf> (accesso 10-11-2014).
17. Insuline dégludec^{TRÉSIBA®}) Des incertitudes sur les risques cardiovasculaires, *La Revue Prescrire* 2014 34 (364): 96-97.