

Aprile 2015

2

**EDITORIALE**

Lo stato dell'arte

**FORUM CLINICO**

Il caos delle  
eparine:  
usi *off label* nella  
pratica clinica

Aggiornamento sulla  
Terapia Ormonale  
Sostitutiva

La pillola dei  
5 giorni dopo  
e sicurezza in gravidanza

**POLITICHE DEL  
FARMACO**

HTA e Adaptive licencing

**NOVITÀ SULLE  
REAZIONI  
AVVERSE**

Segnalazioni di  
farmacovigilanza

**SINTESI  
NORMATIVA IN  
AMBITO SANITARIO**

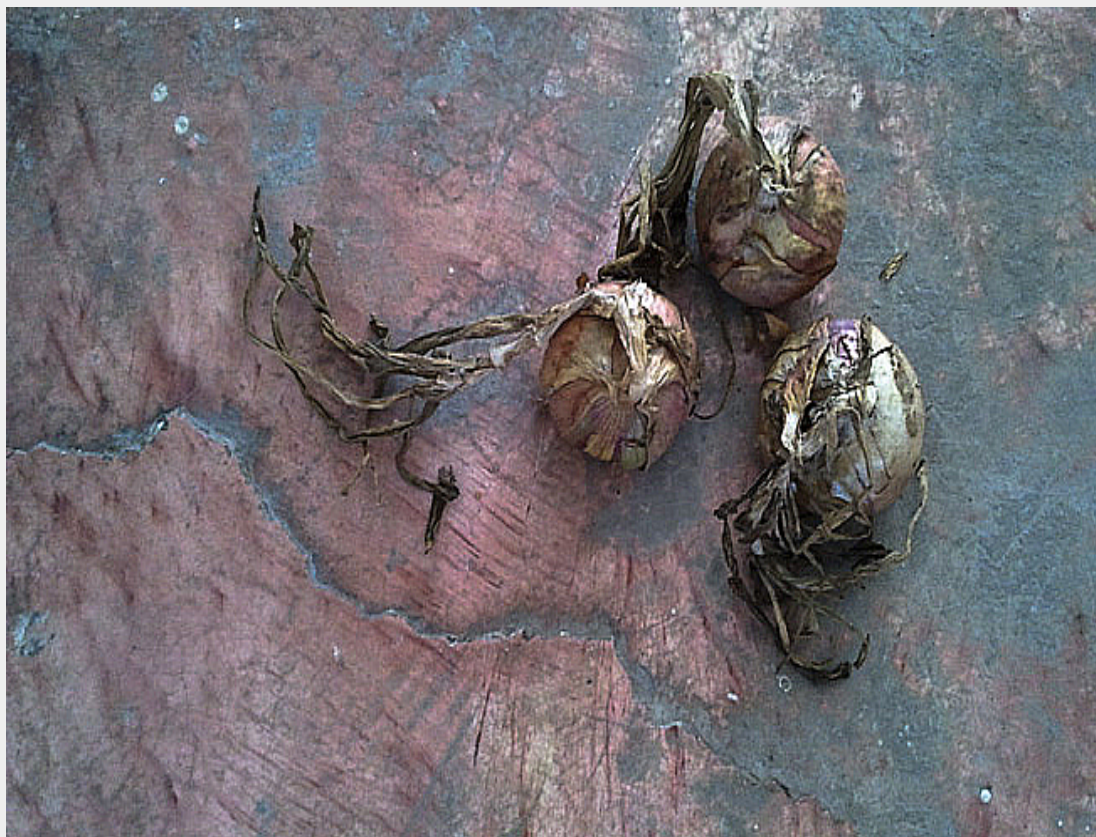
G.U. dal 16.02.2015 al  
15.04.2015 e Normativa  
regionale

**ATTUALITÀ IN  
TERAPIA**

Fluticasone + Vilanterolo

NET da febbraio  
ad aprile 2015

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



InfoFarma

INFORMAZIONE INDIPENDENTE

E

AGGIORNAMENTO SANITARIO



L Bozzini<sup>1</sup>  
M Font<sup>2</sup>

1. Farmacista  
Verona  
2. Farmacista  
ULSS 20 Verona

## LO STATO DELL'ARTE

I contenuti di questo numero riguardano alcune terapie in essere da lunga data: eparine a basso peso molecolare (EBPM) e trattamenti ormonali in due contesti diversi, terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa, contraccezione di emergenza.

L'opportunità di una revisione delle evidenze disponibili delle EBPM in determinate patologie a rischio, è motivata dalla frequenza di impiego in queste popolazioni/condizioni, nel tentativo di meglio chiarire l'area grigia esistente e proporre eventuali soluzioni.

In merito alla TOS, più che per aggiornare, si intende confermare quanto già si sapeva relativamente ad alcuni aspetti del suo profilo rischio/beneficio. La pubblicazione dell'ultima revisione Cochrane sul ruolo del trattamento nella prevenzione cardiovascolare delude le aspettative della *timyng hypothesis* su tale possibile beneficio. Relativamente al rischio oncologico, sembra esistere un maggior consenso nel riconoscerlo correlato alla TOS in forme tumorali a seno, endometrio e ovaie. Neppure pare accertato un effetto protettivo sul cancro al colon.

In attesa dell'approvazione definitiva a farmaco senza obbligo di prescrizione, l'ulipristal (EllaOne®) sarà un farmaco molto più accessibile alla donna che ne vuole fare ricorso. Per le minorenni rimane l'obbligo di ricetta ma scompare il vincolo del test di gravidanza: ciò rappresenta un vantaggio non indifferente, visto che l'efficacia del farmaco è correlata al tempo di assunzione. La scomparsa di controindicazione in gravidanza, in quanto non associata ad un rischio maggiore di malformazioni, pur derivata da una casistica molto limitata, può essere più rassicurante per

la donna in cui il farmaco fallisce e decide di proseguire la maternità. Infatti, sulla base dei dati forniti dall'EMA sulle gravidanze documentate di cui si conosce l'esito, la maggior parte delle donne decide l'interruzione volontaria in quanto il farmaco era finora controindicato in tale condizione.

In merito alla sicurezza dei farmaci, si riporta la segnalazione dall'agenzia regolatoria giapponese riguardante il nuovo antivirale per l'epatite C, simeprevir, recentemente commercializzato e per il quale sono segnalati alcuni casi di aumento della bilirubinemia e di insufficienza epatica grave. Per questo motivo si richiede un controllo regolare della bilirubinemia e l'interruzione della terapia in caso di un suo aumento persistente. In attesa di un aggiornamento da parte dall'EMA, riteniamo importante anticipare questa segnalazione.

Le nuove entità terapeutiche di questo bimestre in ambito territoriale (5) superano quelle ospedaliere (1), con due principi attivi di una nuova classe di farmaci antidiabetici, gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2), che saranno valutati nel prossimo numero di INFOFARMA. In ambito respiratorio, si segnalano due novità: un'associazione di un nuovo LABA (vilanterolo) con fluticasone indicato per l'asma e la BPCO (vedi pagina 19) e, per il trattamento di quest'ultima, un altro LABA (olodaterolo, attualmente in classe CNN).

La disponibilità di un nuovo antibiotico nel trattamento delle polmonite in ambito ospedaliero è una buona notizia, dal momento che sono segnalate in quest'area terapeutica una crescente comparsa di resistenze batteriche e una scarsa disponibilità di nuovi prodotti.

U Gallo<sup>1</sup>  
F Mannucci<sup>1</sup>  
DD Tinjala<sup>2</sup>  
L Cavallo<sup>3</sup>  
AM Grion<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.C. Assistenza  
Farmaceutica Territoriale  
ULSS 16, Padova  
<sup>2</sup> Scuola di Dottorato in  
Scienze Farmacologiche,  
Università di Padova  
<sup>3</sup> Scuola di  
Specializzazione in  
Farmacia Ospedaliera,  
Università di Padova

## IL CAOS DELLE EPARINE: UTILIZZI "OFF-LABEL" NELLA PRATICA CLINICA

*Le attuali indicazioni registrate per le eparine a basso peso molecolare (EBPM) e fondaparinux (FPX) nel trattamento/profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) non sempre corrispondono ai problemi che si possono riscontrare nella pratica clinica quotidiana soprattutto per quanto riguarda la*

*loro rimborsabilità in particolari categorie di pazienti. Il presente articolo vuole puntualizzare tali discrepanze, alla luce delle evidenze ad oggi disponibili e proporre le possibili soluzioni in merito.*

### Introduzione

Il **tromboembolismo venoso** (TEV) rappresenta, a livello globale, una delle principali cause di morte cardiovascolare dopo l'infarto del miocardio<sup>1</sup>. Il TEV presenta due manifestazioni cliniche, l'**embolia polmonare** (EP) e la **trombosi venosa profonda** (TVP) strettamente correlate tra loro essendo, nella maggior parte dei casi, la prima conseguenza della seconda e, pertanto, inquadrabili in un unico *continuum* fisiopatologico. Entrambi i quadri clinici presentano gli stessi fattori di rischio che possono essere classificati come **transitori** (es. pazienti con recente intervento chirurgico) o **persistenti** (es. pazienti portatori di trombofilia, neoplasia, ecc).

Il trattamento/profilassi del TEV è rappresentato dai farmaci anticoagulanti: **antagonisti della vitamina K (AVK), eparine non frazionate (ENF), eparine a basso peso**

**molecolare (EBPM), fondaparinux (FPX) e nuovi anticoagulanti orali (NAO)**. Nel corso degli anni, le EBPM e il FPX hanno sostituito in maniera pressoché completa le ENF nel trattamento del TEV<sup>2</sup> in virtù di proprietà farmacocinetiche più prevedibili (es. emivita più lunga che consente un'unica somministrazione giornaliera) e di un miglior profilo di sicurezza (es. minor incidenza di emorragie correlate a trombocitopenia eparino-indotta)<sup>3</sup>.

A distanza di diversi anni dalla loro commercializzazione, le schede tecniche degli anticoagulanti impiegati nel TEV evidenziano ancora una rilevante **eterogeneità** sia per le **indicazioni** registrate che per la **durata** proposta per la profilassi (**Tabella 1-2**). A tutt'oggi, inoltre, alcune indicazioni d'impiego per la profilassi/trattamento del TEV **non trovano ancora un'adeguata corrispondenza nelle singole schede tecniche dei medicinali**, con conseguenti prescrizioni "off-label" che determinano importanti ricadute nella pratica clinica quotidiana sia in termini di responsabilità medico-legale che di rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (v. Legge 94/98 e Legge 648/96).

Il presente articolo intende approfondire e indicare possibili soluzioni in merito alle discrepanze esistenti tra le evidenze disponibili per il trattamento/profilassi del TEV **in particolari tipologie di pazienti** e le effettive indicazioni registrate in scheda tecnica. Come riferimento sono state utilizzate le raccomandazioni espresse dalle attuali linee guida dell'*American College of Chest Physicians (ACCP)* con i relativi livelli di raccomandazione/evidenza (**Box 1**).

### Box 1. Livello di raccomandazione e di evidenza clinica (linee guida ACCP)

- Livello di raccomandazione: forte (Grado 1); debole (Grado 2)
- Livello di evidenza: alta (Grado A); moderata (Grado B); debole (Grado C)

Tabella 1. Indicazioni, dosaggi e durata di terapia per FPX e EBPM nella profilassi/trattamento del TEV

Principio attivo	FPX	Nadroparina		Enoxaparina		Dalteparina	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina
Nome commerciale	Arixtra	Fraxiparina Seleparina	Fraxodi Seledie	Clexane	Clexane T	Fragmin	Clivarina	Fluxum	Ivor
<b>Profilassi TEV [in un'unica somministrazione giornaliera]</b>									
Chirurgia ortopedica	1,5/2,5 mg x 9-31 gg	§ x 10 gg fino a deambulazione.	-	2000/4000 UI x 7 gg fino a deambulazione.	-	2500/5000 UI x 5 gg fino a deambulazione.	4200 UI x 7-10 gg	4250 UI x 10 gg	3500 UI x 7-10 gg
Chirurgia generale	1,5/2,5 mg x 5-9 gg	§ x 7 gg fino a deambulazione.	-	2000/4000 UI x 7 gg fino a deambulazione.	-	2500/5000 UI x 5 gg	1750 UI x 7-10 gg	3200 UI x 7 gg	2500 UI x 7-10 gg
Paziente medico	1,5/2,5 mg x 6-14 gg	-	-	4000 UI x 6 gg fino a deambulazione.	-	-	-	-	-
<b>Trattamento TEV/TVS [in somministrazione b.i.d. tranne i prodotti indicati con (*) da utilizzare in un'unica somministrazione giornaliera.]</b>									
TVP	5/7,5/10 mg x 7-10 gg (*)	§ x 10 gg	§ x 10 gg (*)	§ x 10 gg (#)	§ x 10 gg (#)	§ x 5 gg (*)	§ x 5-10 gg (#)	4250/6400/8500 UI x 7-30 gg	5000/7500/10000 UI x 5-9 gg (*) (#)
EP	5/7,5/10 mg x 7-10 gg (*)	-	-	§ x 10 gg (#)	§ x 10 gg (#)	-	§ x 5-10 gg (#)	-	5.000/7500 / 10000 UI x 5-9 gg (*) (#)
TVS isolata	1,5/2,5 mg x 30-45 gg (*)	-	-	-	-	-	-	-	-

EP=embolia polmonare; FPX=fondaparinux; TVP=trombosi venosa profonda; TVS=trombosi venosa superficiale.

Per le eparine contrassegnate con (#) l'indicazione è "trattamento TVP con o senza EP".

§ il dosaggio è definito sulla base del peso corporeo

**Tabella 2. Indicazioni, dosaggi e durata di terapia registrati per i NAO nella profilassi/trattamento del TEV**

Principio attivo (nome commerciale)	Dabigatran (Pradaxa) [somministrazione b.id.]			Rivaroxaban (Xarelto) [monosomministrazione giornaliera]			Apixaban (Eliquis) [somministrazione b.id.]
	75 mg <sup>(a)</sup>	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg
Profilassi TEV in pazienti con CPA o CPG	10 gg	10 gg (CPG) 28-35 gg	-	14 gg (CPG) 35 gg (CPA)	-	-	10-14 gg (CPG) 32-38 gg (CPA)
Trattamento TVP e EP e prevenzione recidive	-	Almeno 3 mesi	Almeno 3 mesi	Almeno 3 mesi	Almeno 3 mesi	Almeno 3 mesi	-

<sup>(a)</sup> Dosaggio di dabigatran relativo a pazienti con  $Cl_{Cr}$  tra 30-50 mL/min; pazienti con età  $\geq 75$  anni; pazienti in terapia con verapamile, amiodarone o chinidina

**CPA**=chirurgia protesica dell'anca; **CPG**=chirurgia protesica del ginocchio; **EP**=embolia polmonare; **NAO**=nuovi anticoagulanti orali; **TEV**=tromboembolismo venoso; **TVP**=trombosi venosa profonda

### **Profilassi e trattamento del TEV nel paziente oncologico**

#### **Le evidenze disponibili**

Rispetto alla popolazione generale, il paziente oncologico presenta un rischio sei volte superiore di incorrere in un episodio di TEV, con conseguente riduzione significativa della sopravvivenza<sup>4</sup>. In particolare, questo rischio risulta essere più elevato in alcune categorie di pazienti neoplastici **con fattori di rischio** correlati a:

- **Tipo di neoplasia.** Sono maggiormente a rischio di TEV i soggetti affetti da tumori cerebrali; adenocarcinoma dello stomaco e del pancreas; carcinoma del polmone, colon, prostata, ovaio e reni; tumori ematologici;
- **Tipo di trattamento farmacologico.** I seguenti farmaci possono incrementare il rischio di TEV: tamoxifene; inibitori delle aromatasi (anastrozolo, letrozolo, exemestano); inibitori dell'angiogenesi (bevacizumab); talidomide o lenalidomide (soprattutto quando associati a chemioterapia o ad alte dosi di desametasone);
- **Presenza di un catetere venoso centrale** (per il possibile sviluppo di TVP agli arti superiori)<sup>5</sup>.

Una revisione sistematica del gruppo Cochrane, basata su evidenze di moderata qualità

metodologica, indica che la profilassi con warfarin non riduce la mortalità nel breve e nel lungo termine a fronte di un incremento del rischio di sanguinamenti maggiori (Tabella 3)<sup>6</sup>. Per contro, un'altra revisione sistematica di studi clinici randomizzati (RCTs) effettuati su 2.857 pazienti neoplastici, che hanno impiegato a scopo profilattico eparine (ENF o EBPM), evidenzia una riduzione della mortalità solo nel lungo termine (2 anni) ma non nel breve/medio termine (1 anno)<sup>7</sup>. Infine, rispetto agli AVK, i dati disponibili evidenziano per le eparine una riduzione significativa del TEV a 1 anno (tabella 3). È opportuno tuttavia sottolineare come i dati ad oggi disponibili su ENF/EBPM non sono in grado di rilevare il corretto profilo di sicurezza e l'eventuale incremento della qualità di vita associati al loro utilizzo nel soggetto neoplastico.

#### **Le indicazioni registrate**

Ad oggi, le schede tecniche delle EBPM e del FPX non contemplano il loro impiego per la profilassi del TEV nel "lungo-termine" nel paziente oncologico non allettato. Anche nel trattamento del TEV le indicazioni registrate prevedono una terapia iniziale per via parenterale con embridazione di un anticoagulante orale. Pertanto, attualmente, la prescrizione di questi farmaci è da considerarsi "off-label" (non prescrivibili a carico del SSN).

**Tabella 3. Evidenze disponibili sulla profilassi TEV nel paziente oncologico**

Outcomes	RR (IC95%)	Qualità
<b>Warfarin</b>		
Mortalità (1 anno)	0,94 (0,87-1,03)	Moderata
Mortalità (2 anni)	0,97 (0,87-1,08)	Moderata
TEV (1 anno)	0,15 (0,02-1,2)	Moderata
Sanguinamenti maggiori (1 anno)	4,24 (1,85-9,68)	Moderata
<b>ENF/EBPM</b>		
Mortalità (1 anno)	0,93 (0,85-1,02)	Moderata
Mortalità (2 anni)	0,92 (0,88-0,97)	Moderata
TEV (1 anno)	0,55 (0,37-0,82)	Alta
Sanguinamenti maggiori (1 anno)	1,3 (0,59-2,88)	Moderata

Le linee guida ACCP, nei pazienti oncologici non ricoverati **ad elevato rischio di TEV** e con basso rischio di sanguinamento, suggeriscono una profilassi a lungo termine con ENF/EBPM con Grado 2B, senza indicazione del tipo di eparina da impiegare. In soggetti **senza fattori di rischio** le linee guida **non raccomandano un trattamento profilattico né con eparine (Grado 2B) né con AVK (Grado 1B)**<sup>8</sup>.

Nel trattamento dell'EP le linee guida ACCP suggeriscono come prima scelta l'impiego di EBPM per oltre 3 mesi rispetto ad un AVK (Grado 2B) o, in alternativa, di un AVK rispetto ad un NAO per il trattamento dell'EP (Grado 2C). Nel trattamento della TVP viene sempre suggerito l'impiego per almeno 3 mesi di una EBPM rispetto a un AVK (Grado 2B) oppure, come seconda scelta, l'uso di un AVK rispetto ad un NAO (Grado 2B)<sup>9</sup>.

### Le possibili soluzioni

Al momento della stesura di quest'articolo, solo la **nadroparina** è inserita nell'ambito della Legge 648/96 nell'elenco dei "farmaci con uso consolidato in oncologia negli adulti" e, pertanto, **erogabile esclusivamente attraverso le farmacie ospedaliere** per la seguente indicazione: "**profilassi delle TVP in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio (KORANA > 3; scala che prende in considerazione 5 variabili: conta piastrinica, sede della neoplasia, livelli di emoglobina/leucociti e indice di massa corporea) con condizione che l'indicazione sia posta dallo specialista ematologo o oncologo**"<sup>10</sup>. Una ricerca effettuata tra i verbali della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA ha rilevato che, nella seduta del 16-18 febbraio 2015, la Commissione si è espressa favorevolmente per l'estensione di tale indicazione **a tutte le EBPM**. È doveroso precisare che al momento della stesura del presente articolo non è pervenuta alcuna comunicazione ufficiale da parte di AIFA e che, pertanto, solo la nadroparina risulta essere inserita nell'elenco della Legge 648/96. Resta tuttavia ancora aperta la questione in merito alla rimborsabilità delle EBPM nel **trattamento del TEV** in questa particolare categoria di pazienti.

### Profilassi del TEV nel paziente cronicamente allettato

#### Le evidenze disponibili

I soggetti cronicamente allettati a domicilio, in strutture intermedie o in casa di riposo rappresentano una **popolazione di pazienti ampiamente eterogenea dal punto di vista clinico**. Nonostante la loro similitudine con i pazienti ricoverati in reparti di medicina interna, i pochi studi osservazionali disponibili stimano un'incidenza annuale di TEV (sintomatico o asintomatico) pari a circa al 1%. L'impiego di anticoagulanti in questa categoria di soggetti non è stato tuttavia sufficientemente studiato e, pertanto, **non è attualmente noto il reale profilo rischio/beneficio di un'anticoagulazione a lungo termine**. Lo studio EXCLAIM rappresenta ad oggi **l'unico trial clinico randomizzato che ha confrontato l'impiego prolungato di enoxaparina** in 6.085 soggetti con età  $\geq 40$  anni ricoverati in reparti di medicina interna per una patologia acuta (es. scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, polmonite)<sup>11</sup>. In questo studio, tutti i pazienti hanno ricevuto inizialmente un trattamento in aperto con enoxaparina (4000 UI/die per  $10 \pm 4$  giorni)

e, successivamente, sono stati randomizzati a ricevere placebo o un trattamento più prolungato con enoxaparina (4000 UI/die per  $38 \pm 4$  giorni). I risultati dello studio EXCLAIM hanno evidenziato che in quest'ultimo gruppo di pazienti, rispetto al gruppo trattato con placebo, si poteva riscontrare una riduzione di incidenza di TEV (sintomatico o asintomatico, RR=0,62; IC<sub>95%</sub>0,45-8,84) ma **non della mortalità totale** (RR=1,00; IC<sub>95%</sub>0,70-1,43). Per contro, **nel gruppo di pazienti trattati per più tempo con enoxaparina, l'incidenza di emorragie**

**maggiori risultava significativamente più elevata** (RR=2,51; IC<sub>95%</sub>1,21-5,22). In altri termini: la somministrazione prolungata di enoxaparina (48 giorni) in pazienti non chirurgici allettati **previene meno di 6 TVP prossimali sintomatiche per 1.000 trattati (IC<sub>95%</sub>3-7) al prezzo di 5 o più sanguinamenti maggiori per 1.000 trattati (IC<sub>95%</sub>1-14)**. Si precisa infine che, ad oggi, nessuno studio con i NAO ha valutato il profilo rischio/beneficio di una profilassi anticoagulante nel soggetto medico cronicamente allettato.

*Alla luce delle evidenze disponibili, nella profilassi del TEV nel paziente cronicamente allettato a domicilio o in casa di riposo, le linee guida ACCP si esprimono contrariamente all'utilizzo routinario di una tromboprofilassi con anticoagulanti (Grado 2C)<sup>8</sup>.*

### **Le indicazioni registrate**

Solamente il FPX alla dose **1,5 o 2,5 mg/die** e l'**enoxaparina alla dose di 4000 UI/die** presentano l'indicazione per la profilassi del TEV nel paziente medico (Tabella 1). Per FPX il trattamento è limitato per un periodo di 6-14 giorni mentre per l'enoxaparina il trattamento riportato in scheda tecnica va da 6 giorni fino alla deambulazione. Tuttavia, alla luce di quanto sopra riportato, **una profilassi del TEV nel paziente cronicamente allettato non dovrebbe superare i 48 giorni di terapia** in quanto, oltre tale periodo, il reale profilo rischio/beneficio di un trattamento anticoagulante non è attualmente noto.

### **Le possibili soluzioni**

I dati ad oggi disponibili in merito ad un trattamento anticoagulante prolungato è limitato ai risultati ottenuti dallo studio EXCLAIM, condotto su pazienti ricoverati in un reparto internistico con caratteristiche clinico/assistenziali non sempre sovrapponibili a quelle dei soggetti allettati a domicilio o in casa di riposo (frequentemente rappresentati da **anziani con elevato grado di fragilità**). Pertanto, in questa particolare popolazione di pazienti, si auspica la **realizzazione di specifici RCTs** al fine di consentire una corretta valutazione dei benefici e dei rischi correlati ad una anticoagulazione a lungo termine.

### **Profilassi del TEV nella paziente in gravidanza affetta da trombofilia congenita o acquisita** **Definizione**

La trombofilia include un gruppo di malattie ereditarie o acquisite che predispongono allo **sviluppo di TEV** e all'insorgenza di **complicanze ostetriche** (es. aborti spontanei ripetuti, infarto placentare, morte intrauterina). Condizioni associate a **trombofilie ereditarie** possono essere determinate da carenze congenite di anticoagulanti naturali (es. deficit di antitrombina

o di proteina C e S) o da mutazioni genetiche (es. mutazione del gene del fattore V Leiden o del gene della protrombina). Tra le **trombofilie acquisite** si ricorda la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (*antiphospholipid antibody syndrome, APLAs*) caratterizzata dalla presenza di caratteristici anticorpi (anticardiolipina e/o anticoagulante tipo lupus) diretti contro diverse proteine plasmatiche che partecipano ai meccanismi coagulativi.

Anche se il concetto di trombofilia implica l'alterazione dell'equilibrio del sistema emostatico verso la trombogenesi, spesso volte è necessaria anche la presenza di "fattori scatenanti" l'evento trombotico. Tra questi fattori, i più importanti sono lo **stato di gravidanza/puerperio** o l'assunzione di contraccettivi estrogenici<sup>12</sup>. Per quanto riguarda la profilassi del TEV in gravidanza è necessario precisare che, nel tempo, la terapia si è indirizzata verso l'utilizzo delle eparine a causa del noto effetto teratogenico degli AVK qualora somministrati nel corso del primo semestre gestazionale.

### **Le evidenze disponibili**

Ad oggi, non è disponibile nessun RCT volto a stabilire il profilo di efficacia e di sicurezza delle EBPM nella **profilassi del TEV** in donne gravide affette da trombofilia. Sono disponibili solo dati indiretti relativi a studi condotti in donne con trombofilia e anamnesi familiari di TEV e, pertanto, il livello di evidenza risulta essere debole. Tali stime indicano che la profilassi con EBPM, rispetto a nessun trattamento, determina una riduzione di eventi tromboembolici pari a 5 casi per 1000 in pazienti affetti da eterozigosi da fattore V Leiden o protrombina e di 7 eventi per 1000 in pazienti con deficienza di proteina C o di proteina S o di antitrombina.

Secondo le linee guida ACCP la profilassi anticoagulante di eventi tromboembolici è raccomandata nelle donne gravide con **omozigosi per il fattore V Leiden o per la mutazione del gene della protrombina**, senza precedenti eventi di TEV, ma con **storia familiare di TEV** (Grado 2B). Per queste pazienti prima del parto e durante il puerperio (per 6 settimane) è consigliata la profilassi con EBPM (in alternativa si posso usare AVK con target di INR tra 2.0 e 3.0). Le pazienti in gravidanza affette da questa forma di trombofilia ma senza una storia familiare di TEV dovrebbero essere sottoposte a profilassi soltanto durante il puerperio (Grado 2B).

Evidenze più deboli sostengono la profilassi antitrombotica nelle pazienti affette da **altre forme di trombofilia** senza pregresso evento trombotico. Per queste pazienti, in presenza di una storia familiare positiva di TEV, le linee guida consigliano la sorveglianza clinica pre-parto, mentre nel post-parto l'utilizzo profilattico di EBPM o ENF, purché tali pazienti non presentino deficit della proteina C o S (Grado 2C). Non è invece raccomandata la profilassi in assenza di una storia familiare positiva di TEV (Grado 2C)<sup>13</sup>.

Per quanto riguarda le evidenze disponibili sulla **prevenzione delle complicazioni ostetriche correlate a trombofilia**, gli studi sono limitati alle pazienti affette da APLAs. In particolare, una revisione sistematica di 5 studi clinici randomizzati

evidenzia una maggior percentuale di gravidanze portate a termine in donne trattate con l'associazione di un'eparina (ENF o EBPM) con aspirina 75-100 mg/die (74,3%) rispetto a quelle randomizzate al solo uso di aspirina (55,8%)<sup>14</sup>.

In merito alle raccomandazioni espresse dalle linee guida ACCP si riscontra quanto segue:

- per le pazienti in gravidanza che presentano criteri laboratoristici suggestivi di **APLAs** e con un'anamnesi di tre o più aborti spontanei viene raccomandato l'impiego profilattico di EBPM o ENF in associazione ad aspirina alla dose di 75-100 mg/die (Grado 1B);
- per le pazienti affette da **trombofilie ereditarie** e un'anamnesi di complicanze in gravidanza, non viene raccomandato l'impiego profilattico di una terapia antitrombotica (Grado 2C)<sup>13</sup>.

### Le indicazioni registrate

Ad oggi, le schede tecniche delle eparine non contemplano il loro impiego né per la profilassi del TEV nel "lungo-termine" nella paziente gravida con trombofilia (ereditaria o acquisita) né per la prevenzione delle complicazioni ostetriche correlate a trombofilia. Pertanto, attualmente, la prescrizione delle eparine è da considerarsi "**off-label**" (non prescrivibili a carico del SSN).

### Le possibili soluzioni

Le raccomandazioni espresse dalle linee guida ACCP in merito alla **profilassi del TEV** nelle donne in gravidanza con trombofilia congenita o acquisita sono basate su dati indiretti e, pertanto, il livello di evidenza delle raccomandazioni risulta essere debole. A questo proposito si auspica la realizzazione di adeguati studi clinici necessari per determinare il reale profilo rischio/beneficio di una terapia anticoagulante in questa particolare categoria di pazienti.

Eventuali casi clinici potranno essere valutati, ed eventualmente autorizzati dall'Azienda ULSS di residenza, limitatamente ai soggetti portatori di esenzione RDG020 ("**difetti ereditari della coagulazione**"), sulla base di un Piano Terapeutico Personalizzato redatto attraverso il portale regionale delle Malattie Rare.

In merito alla prevenzione delle **complicazioni ostetriche correlate a trombofilia** le evidenze sono limitate alle pazienti affette da APLAs. È doveroso tuttavia sottolineare che **la CTS di AIFA**, nel verbale relativo alle sedute del 2-5 dicembre 2014, **si è espressa sfavorevolmente** all'inserimento nell'ambito della Legge 648/96 delle EBPM per il loro impiego in questa popolazione di pazienti<sup>15</sup>. Resta tuttavia aperta la possibilità di una richiesta come "caso singolo" che lo specialista può effettuare ai sensi della DGRV 685/2014. Non esistono invece solide evidenze per le donne in gravidanza affette da trombofilie ereditarie per le quali si rende pertanto necessaria la realizzazione di specifici studi clinici.

## Utilizzo delle eparine nella cosiddetta "terapia ponte" (bridge therapy)

### Definizione

La "terapia ponte" può essere definita come la somministrazione di EBPM o ENF per un periodo limitato di tempo durante l'interruzione di una terapia anticoagulante orale (TAO) a lungo termine con AVK in pazienti che si devono sottoporre ad intervento chirurgico/manovra invasiva ad alto rischio emorragico. La somministrazione di eparina deve essere iniziata dopo la sospensione della TAO (di norma 5 giorni prima dell'intervento) quando l'INR scende sotto il limite inferiore del range terapeutico (<2.0). La "terapia ponte" viene quindi sospesa prima dell'intervento e ripresa successivamente fino a che l'INR si è riportato nel range terapeutico.

### Le evidenze disponibili

Poiché le evidenze sull'impiego delle eparine nella "terapia ponte" derivano principalmente da studi osservazionali e da limitati da RCTs, la forza della raccomandazione espressa dall'ACCP e il relativo livello dell'evidenza risultano essere deboli (Grado 2C). Dai risultati di queste indagini si evince che la scelta di continuare o sospendere la TAO ed intraprendere eventualmente una "terapia ponte" deriva dalla valutazione congiunta del rischio emorragico associato all'intervento e del rischio tromboembolico del paziente (Tabella 4)<sup>16</sup>.

Per quanto riguarda il **dosaggio ottimale** da impiegare nella "terapia ponte", è doveroso precisare che in letteratura esistono diversi regimi di utilizzo delle EBPM. Le raccomandazioni ACCP considerano il trattamento con EBPM a dosaggio terapeutico (maggiormente rappresentato negli studi e impiegato nella pratica clinica internazionale). Tuttavia, nella realtà italiana, non viene considerato sicuro applicare le dosi terapeutiche piene nella "terapia ponte" mentre è in uso la pratica di ridurle del 30-40%<sup>17</sup>.

Per quanto riguarda le tempistiche di sospensione e ripresa della TAO, le linee guida ACCP riportano quanto segue:

- **Sospensione:** viene suggerito di sospendere la TAO circa 5 giorni prima dell'intervento (Grado 1C). Al riguardo, considerando la curva temporale di discesa dell'INR, si ritiene che dopo la sospensione della TAO, nella maggior parte dei casi, l'INR si riduce al del valore di 2.0 dopo due giorni.

Di conseguenza, una sospensione precoce della TAO si associa ad un INR normale (o comunque <1.5) al momento dell'intervento con conseguente minor rischio di sanguinamento. Si precisa tuttavia che nessun RCT ha confrontato l'effetto di una sospensione precoce della TAO (5-6 giorni prima dell'intervento) rispetto ad una sospensione tardiva (meno di 5 giorni prima dell'intervento) sull'emostasi perioperatoria.

- **Ripresa:** le raccomandazioni ACCP suggeriscono di riprendere la TAO tra le 12-24 ore dopo l'intervento in presenza di emostasi controllata (Grado 2C). Nessun RCT ha confrontato l'effetto di una ripresa precoce della TAO (12-24 ore dopo l'intervento) rispetto ad una ripresa più tardiva (oltre 24 ore dopo l'intervento) sugli esiti emorragici post-operatori. Tuttavia, diversi studi osservazionali dimostrano che una ripresa precoce della TAO si associa a un migliore controllo del rischio tromboembolico ed emorragico. Si rimanda tuttavia ad una valutazione personalizzata del singolo caso e del dosaggio di EBPM da usare nel "terapia ponte".

Si precisa infine che, in caso di necessità di sospensione della terapia per interventi/manovre invasive in pazienti trattati con NAO, la "bridge therapy" non si rende necessaria in quanto la breve emivita di questi anticoagulanti consente un rapido declino dei loro livelli plasmatici.

### Le indicazioni registrate

Ad oggi, le schede tecniche delle eparine non contemplano il loro impiego nella "terapia ponte" e, pertanto, la loro prescrizione per questa indicazione è da ritenersi "off-label" (non prescrittibili a carico del SSN).

### Le possibili soluzioni

Al momento della stesura di questo articolo, è in corso lo studio PERIOP-2 (Id: NCT00432796) che vuole valutare il profilo rischio/beneficio delle EBPM nella "terapia ponte" rispetto a placebo in soggetti con TAO. Si è invece in attesa degli esiti dello studio BRIDGE (Id: NCT00786474), conclusosi nel febbraio 2015, che ha valutato l'efficacia della "terapia ponte" in pazienti chirurgici con TAO e dello studio PACEBRIDGE (Id: NCT02094157), concluso nel marzo 2014, che ha confrontato l'efficacia di una "terapia ponte"

con EBPM, rispetto ad una riduzione del dosaggio del warfarin in soggetti sottoposti ad interventi di posizionamento di pacemaker o defibrillatore. Sono invece disponibili gli esiti dello studio BRUISECONTROL che ha valutato la stessa tipologia di pazienti dello studio PACEBRIDGE; i risultati evidenziano che la strategia di continuare il warfarin al momento dell'intervento per posizionamento del pacemaker/defibrillatore riduce considerevolmente l'incidenza di ematoma della tasca rispetto al bridging con eparina [3,5%

nel gruppo warfarin vs 16% nel gruppo "terapia ponte" (RR=0,19; IC95% 0,10-0,36)]<sup>18</sup>.

Date le limitate evidenze disponibili e il diffuso impiego della "terapia ponte", in attesa degli esiti degli studi in corso, si auspica che le Società scientifiche si rendano promotrici presso AIFA per l'eventuale inserimento delle eparine nelle disposizioni della Legge 648/96 per questa indicazione.

**Tabella 4. Indicazione alla terapia con AVK**

Classe di rischio	Soggetti portatori di valvola cardiaca meccanica	Soggetti affetti da fibrillazione atriale	Soggetti con TEV
<b>Elevato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protesi valvolare mitralica di qualsiasi tipo</li> <li>- Portatore di protesi valvolare aortica di prima generazione</li> <li>- Ictus o TIA recenti (da non oltre 6 mesi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Punteggio CHADS<sub>2</sub> di 5-6</li> <li>- Ictus o TIA recenti (da non più di 3 mesi)</li> <li>- Malattia reumatica della valvola cardiaca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnesi di TEV recente (da non più di 3 mesi)</li> <li>- Trombofilia grave (es. deficit di proteina C, S, antitrombina, anticorpi antifosfolipidi, anomalie multiple)</li> </ul>
<b>Moderato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Portatore di protesi valvolare aortica a due emidischi <u>più</u> una delle seguenti condizioni: fibrillazione atriale, ictus o TIA pregressi, ipertensione,</li> <li>- Diabete, insufficienza cardiaca congestizia, età &gt; 75 anni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Punteggio CHADS<sub>2</sub> di 3-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnesi di TEV nei passati 3-12 mesi</li> <li>- Condizioni trombotiche non gravi (es, mutazione del fattore V Leiden eterozigote, del fattore II eterozigote)</li> <li>- Anamnesi di TEV ricorrente</li> <li>- Cancro attivo (trattato da 6 mesi o in terapia palliativa)</li> </ul>
<b>Basso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protesi valvolare aortica a due emidischi, senza fibrillazione atriale e altro fattore di rischio di ictus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Punteggio CHADS<sub>2</sub> di 0-2 (senza ictus o TIA pregressi)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnesi di un singolo TEV insorto &gt; 12 mesi (senza nessun altro fattore di rischio)</li> </ul>

**CHADS<sub>2</sub>** (Congestive heart failure-Hypertension-Age-Diabetes-Stroke). In questo sistema sono conteggiati 2 punti in caso di stroke o TIA pregressi e 1 punto ciascuno per scompenso cardiaco congestizio, ipertensione arteriosa, età > 75 anni, diabete mellito.

Per quanto riguarda la "bridge therapy", le linee guida ACCP si esprimono come di seguito riportate:

1. **Interventi ad alto rischio emorragico:**

- Nei pazienti portatori di valvola meccanica cardiaca o affetti da fibrillazione atriale o TEV ad **alto rischio tromboembolico** viene suggerito di interrompere la TAO e di intraprendere la "terapia ponte" (Grado 2C).
- Nei pazienti portatori di valvola meccanica cardiaca o affetti da fibrillazione atriale o TEV a **basso rischio tromboembolico** viene suggerito di interrompere la TAO e di non intraprendere la "terapia ponte" (Grado 2C).
- Nei pazienti portatori di valvola meccanica cardiaca, fibrillazione atriale o TEV a **rischio tromboembolico moderato** viene suggerito di valutare ogni caso singolarmente per la scelta di sospendere o meno la TAO ed eventualmente instaurare la "terapia ponte" (Grado 2C).

2. **Interventi a moderato/basso rischio emorragico:**

- Nei pazienti che richiedono un **intervento odontoiatrico minore** viene suggerito di continuare terapia con AVK e di somministrare un agente emostatico locale o, eventualmente, di sospendere la terapia con AVK 2-3 giorni prima dell'intervento (Grado 2C).
- Nei pazienti che richiedono un **intervento dermatologico minore** viene suggerito di continuare la terapia con AVK fino all'intervento, ottimizzando contestualmente l'emostasi locale (Grado 2C).
- Nei pazienti che richiedono un **intervento di cataratta** viene suggerito di continuare terapia con AVK fino all'intervento (Grado 2C).

### Riferimenti Bibliografici

1. Rosendaal FR et Raskob GE. On World Thrombosis Day. *Lancet*, 2014 ; 384 : 1653-1654. Disponibile online al sito . [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2814%2961652-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2814%2961652-4/abstract)
2. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia. *Rapporto Osmed 2013*. Disponibile al sito internet: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013> (accesso verificato il 19.04.2015).
3. Garcia DA, Trevor PB, Weitz JI et al. Parenteral anticoagulants. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians (ACCP). *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e24S-e43S.
4. Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-1850.
5. Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J Hematol*. 2001;72(2):137-144.
6. Akl EA, Vasireddi SR, Gunkula S et al. Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD006466.
7. Akl EA, Gunukula S, Barba M et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD006652.
8. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians (ACCP). *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e195S-e226S.
9. Kearon C, Comerota AJ, Prandoni P et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians (ACCP). *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e419S-e494S.
10. Agenzia Italiana del Farmaco. Lista farmaci con uso consolidato in oncologia negli adulti. Disponibile al sito: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica) (accesso verificato il 19.04.2015).
11. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility. *Ann Intern Med*. 2010;153:8-18.
12. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al; Thrombosis risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2005 ; 132 ( 2 ):171-196 .
13. Shannon MB, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians (ACCP). *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e691S-e736S.
14. Mak A, Cheung MW-L, Cheak AA et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology*. 2010;49( 2 ):281-288.
15. Agenzia Italiana del Farmaco. Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) del 13.12.2013. Disponibile al sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/commissione-tecnico-scientifica-cts-13122013> (accesso verificato il 19.04.2015).
16. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians (ACCP). *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl):e326S-e350S.
17. Dal Cortivo G, Bozzini L, Facchinetti R. La terapia ponte. *Dialogo sui Farmaci*, 2009;4:156-162.
18. Birnie DH, Healey JS, Wells GA et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl Med J*, 2013;368(22):2084-2093.

A Salvador<sup>1</sup>  
P Rosi<sup>2</sup>  
M Font<sup>3</sup>

1. Specializzando in farmacia ospedaliera, Università di PD.

2. Centro attenzione alla donna ULSS 20 Verona.

3. Dipartimento Farmaceutico ULSS 20 Verona.

## AGGIORNAMENTO SULLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS)

### Ruolo nella prevenzione cardiovascolare e sul rischio oncologico

Dopo la Conferenza di Consenso sulla terapia ormonale sostitutiva (TOS), svoltasi a Torino nel maggio 2008 e

promossa dal progetto Partecipasalute e dal Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore della Sanità, ci sono stati due aggiornamenti sulla prevenzione cardiovascolare e sul rischio neoplastico relativi alla TOS i cui contenuti sono discussi nel presente articolo.

#### 1. La Terapia Ormonale sostitutiva nella prevenzione cardiovascolare

Il documento definitivo di Consenso del 2008 riportava: "La TOS, sulla base degli studi attualmente disponibili, non è consigliabile a scopo preventivo a causa di uno sfavorevole rapporto tra benefici e rischi. In ambito cardiovascolare non vi sono prove di efficacia preventiva derivanti da studi randomizzati relativamente all'infarto, mentre è documentata un'aumentata incidenza di ictus e di episodi tromboembolici venosi, indipendentemente dell'età"<sup>1</sup>.

L'ipotesi che gli effetti della TOS cambino in funzione dell'età della donna (*timing hypothesis*) è

emersa dal confronto tra i risultati apparentemente favorevoli di numerosi studi osservazionali e quelli negativi di trial clinici randomizzati (RCT). Secondo la *timing hypothesis*, gli estrogeni potrebbero avere un effetto preventivo sulla formazione di placche aterosclerotiche, ma un effetto dannoso quando si sono formate.

Una recente revisione sistematica Cochrane ha aggiornato le evidenze, aggiungendo 6 nuovi studi e 2.239 nuove partecipanti<sup>2</sup>. L'attuale revisione integra i dati complessivi di 19 RCT condotti su 40.410 donne in post-menopausa, sia in prevenzione primaria che secondaria (con pregressi eventi cardiovascolari), randomizzate al trattamento ormonale sostitutivo oppure a placebo (o senza alcun trattamento). Da un punto di vista metodologico, la qualità degli studi inclusi è considerata buona e il rischio di bias basso. La terapia ormonale sostitutiva, sia in prevenzione primaria che secondaria, non ha dimostrato un'efficacia preventiva su mortalità totale, morte cardiovascolare, infarto non fatale, angina o rivascolarizzazione. Si è osservato invece un rischio aumentato di ictus (RR 1,24 95% IC 1,10-1,41), eventi tromboembolici (RR 1,92, 95% IC 1,36-2,69) ed embolia polmonare (RR 1,81 95% IC 1,32-2,48) nelle donne trattate con TOS rispetto a placebo (Tabella 1).

**Tabella 1: TOS versus placebo nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria**

OUTCOME	N° studi	N° partecipanti	RR (IC 95%)
Mortalità totale	15	39.868	1,01 (0,92 - 1,11)
Mortalità cardiovascolare	9	33.613	0,96 (0,78 - 1,18)
Infarto non fatale	14	34.841	1,01 (0,89 - 1,14)
Stroke	10	34.672	1,24 (1,10 - 1,41)
Angina	5	30.502	0,90 (0,79 - 1,03)
Tromboembolismo venoso	10	37.313	1,92 (1,36 - 2,69)
Embolismo polmonare	7	36.316	1,81 (1,32 - 2,48)

Un'analisi di sottogruppo ha permesso di confrontare gli outcome relativamente al tempo d'inizio della TOS rispetto alla menopausa. Nelle donne in cui la TOS fu iniziata entro i primi 10 anni dopo la menopausa si sono osservate una minore mortalità e una minore incidenza di eventi coronarici, mentre vi è stato un aumento di eventi tromboembolici rispetto al gruppo placebo (RR 1,21 95% IC 1,06-1,38). Per quanto riguarda il rischio di

ictus, si è osservato un aumento non significativo (RR 1,37 95% IC 0,80-2,34). Nelle donne che hanno iniziato la TOS dopo 10 anni dall'insorgenza della menopausa non è stato evidenziato un effetto negativo sulla mortalità o sugli outcome coronarici, ma, similmente a quelle che hanno iniziato prima di tale data, è aumentato il rischio tromboembolico (RR 1,96 95% IC 1,37-2,80) e di ictus (1,21, 95% IC 1,06-1,38) (Tabella 2).

**Tabella 2: Analisi di sottogruppo della *timing hypothesis***  
(inizio di TOS <10 anni vs >10 anni dopo la menopausa)

OUTCOME	N° studi	N° partecipanti	RR (95% IC)
<b>Mortalità</b>			
TOS iniziata <10 anni*	5	9.088	<b>0,70 (0,52 – 0,95)</b>
TOS iniziata >10 anni*	12	27.750	1,06 (0,95 – 1,18)
<b>Eventi coronarici (morte CV+IMA non fatale)</b>			
TOS iniziata <10 anni*	4	8.311	<b>0,52 (0,29 – 0,96)</b>
TOS iniziata >10 anni*	12	23.491	1,07 (0,96 – 1,20)
<b>Stroke</b>			
TOS iniziata <10 anni*	3	8.143	1,37 (0,80 – 2,34)
TOS iniziata >10 anni*	8	22.722	<b>1,21 (1,06 – 1,38)</b>

\* dopo menopausa

In conclusione, per quanto concerne il ruolo della TOS nella prevenzione cardiovascolare, questa revisione sistematica conferma la dimostrazione bene documentata che nella post-menopausa **i benefici sono scarsi o nulli, sia in prevenzione primaria che secondaria, mentre è possibile un aumento del rischio di ictus e di eventi trombo embolici.**

## 2. La Terapia ormonale sostitutiva e rischio oncologico

L'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) nel 2008 ha riunito 21 esperti internazionali di nove paesi per valutare i vari studi disponibili, sia sperimentali che osservazionali, al fine di determinare il rischio carcinogenico di varie sostanze. Tale rischio è stato confermato per 20 medicinali, tra cui 5 trattamenti ormonali<sup>3,4</sup>.

Per gli estrogeni, utilizzati da soli per disturbi della menopausa o per l'osteoporosi post-menopausale, esiste un rischio aumentato di cancro all'endometrio, ovaio e probabilmente anche al seno. Per le associazioni estro-progestiniche previste per le stesse indicazioni, si osserva un aumento del rischio di cancro al seno ed endometrio (il cui rischio diminuisce in funzione del numero di giornate al mese di somministrazione del progestinico).

Un recente documento dell'Institut National du Cancer<sup>5</sup> offre un'interessante revisione su TOS e rischio neoplastico. Da essa emerge che la via di somministrazione della terapia, il tipo di progestinico, la durata del trattamento, il tempo d'inizio dopo la menopausa e il profilo di rischio della donna (cardiovascolare, precedenti familiari di neoplasia al seno, BMI) sono variabili importanti che determinano il rapporto beneficio/rischio della terapia.

### 2.a. Rischio di cancro al seno

Molti fattori ormonali modulano il rischio di cancro al seno. Tale rischio è in particolare correlato all'impregnazione estroprogestinica, a sua volta dipendente dalla durata del periodo che va dalla menarchia alla menopausa. La TOS prolunga questa impregnazione naturale, inducendo nella donna trattata un livello di rischio superiore rispetto alla non trattata<sup>5</sup>. Nelle donne con utero la TOS prevede l'aggiunta di un progestinico. L'aumento del rischio di cancro al seno dipende dal progestinico usato e dalla durata del trattamento. I trattamenti progestinici a base di progesterone micronizzato oppure di diidrogesterone (un isomero del progesterone) sembrano non aumentare il rischio di cancro al seno se assunti per una breve durata. Il rischio aumenta quando il trattamento si prolunga per più di 5 anni (Tabella 2).

Gli altri progestinici, anche se usati per brevi periodi, sembrano aumentare il rischio tumorale, che scompare dopo la sospensione di un trattamento inferiore a 5 anni. Se la sua durata è superiore, il rischio tende comunque a diminuire dopo la sospensione, persistendo però in forma residuale per almeno 10 anni (i dati sono attualmente limitati per stimare se la persistenza sia superiore a 10 anni). Le donne isterectomizzate trattate con soli estrogeni presentano un aumentato rischio di cancro al seno, comunque inferiore a quello determinato dagli estroprogestinici, che però non ne sono esenti. I dati riportati (Tabella 2) riguardano lo studio E3N (osservazionale), che ha valutato la correlazione a lungo termine fra cancro al seno e TOS. Tali dati dovrebbero comunque ricevere ulteriore conferma.

Tabella 3. Rischio di cancro al seno in funzione del tempo e del tipo di TOS

	<b>TOS &lt; 5 anni</b>			<b>TOS &gt; 5 anni</b>		
Tempo trascorso dall'ultima assunzione	Durata media di utilizzo	N° casi	RR (IC 95%)	Durata media di utilizzo	N° casi	RR (IC 95%)
<b>SOLI ESTROGENI</b>						
Uso attuale	2,8	87	1,11 (0,89-1,38)	7,8	76	1,22 (0,96-1,54)
Sospesi da 3 mesi a 5 anni	1,6	110	1,10 (0,91 -1,33)	7,9	14	0,79 (0,66-1,34)
Sospesi da 5 a 10 anni	1,3	122	1,11 (0,92-1,33)	7,5	15	1,54 (0,92-2,57)
Sospesi da > 10 anni	1,3	88	0,92 (0,74-1,15)	9,1	12	1,81 (1,02-3,22)
<b>ESTROGENI + PROGESTERONE/DIIDROGESTERONE</b>						
Uso attuale	3	284	1,13 (0,99-1,29)	8,7	335	1,31 (1,15-1,84)
Sospesi tra 3 mesi a 5 anni	2,1	175	0,96 (0,82-1,12)	7,8	98	1,15 (0,93-1,42)
Sospesi da 5 a 10 anni	2	133	0,85 (0,71-1,01)	7,3	45	1,08 (0,80 -1,46)
Sospesi da > 10 anni	1,6	82	1,14 (0,91-1,44)	6,9	7	0,98 (0,46-2,06)
<b>ESTROGENI + ALTRI PROGESTINICI</b>						
Uso attuale	3,2	397	1,70 (1,50-1,91)	8,4	513	2,02 (1,81-2,26)
Sospesi tra 3 mesi a 5 anni	2,2	194	1,08 (0,92-1,25)	8,2	139	1,36 (1,13-1,64)
Sospesi da 5 a 10 anni	1,8	197	1,13 (0,97-1,31)	8	67	1,34 (1,04-1,73)
Sospesi da > 10 anni	1,6	76	0,87 (0,68-1,10)	6,8	13	1,52 (0,87-2,63)

In base ai dati dello studio E3N, è dimostrato che le donne che hanno utilizzato il trattamento estrogeno-progestinico per più di 5 anni tra i 40 anni e la menopausa, presentano un rischio aumentato di

cancro al seno nel corso del trattamento rispetto a quante non ne hanno fatto ricorso. Dopo la sospensione della terapia, l'aumentato rischio scompare indipendentemente dalla durata di utilizzo.

## 2.b. Rischio di cancro endometriale

E' dimostrato che la somministrazione di soli estrogeni aumenta, in modo significativo, il rischio di cancro all'endometrio. E' per questo motivo che gli estrogeni sono associati ai progestinici in caso di donne con utero intatto, al fine di evitare la proliferazione dell'endometrio (ma si aumenta così il rischio di cancro al seno). La sicurezza dell'associazione estrogeno-progestinica dipende tuttavia verosimilmente dalla composizione e durata mensile di assunzione del progestinico: se il suo uso è inferiore a 10 giorni al mese, il rischio di cancro all'endometrio aumenta, mentre non risulta modificato, oppure può anche ridursi, se l'assunzione è giornaliera o per più di 12 giorni al mese<sup>5</sup>. Un nuovo studio, condotto a partire dalla coorte dell'E3N, suggerisce tra l'altro che il progesterone micronizzato oppure il diidrogesterone non sono sufficienti

per prevenire il rischio di cancro all'endometrio indotto dagli estrogeni. Il ricorso a un estrogeno più progestinico micronizzato è stato associato a rischio di cancro endometriale 1,8 volte più elevato rispetto alle donne non trattate con TOS. Con questo tipo di estrogeno-progestinico, il rischio aumenta con la durata del trattamento: rispetto a una donna mai trattata, il rischio è 1,39 volte per un impiego inferiore ai 5 anni e 2,66 volte se supera i 5 anni. Anche se l'associazione estrogeni più diidrogesterone non è stata nel complesso associata ad un aumento del rischio di cancro dell'endometrio, in questo studio invece, qualora tale associazione si protragga per molto tempo, il rischio aumenta di 1,7 volte rispetto alle donne mai trattate.

### 2.c. Rischio di cancro alle ovaie

L'assunzione di TOS sembra associarsi ad un aumento moderato del rischio di cancro alle ovaie, sia con soli estrogeni che con le associazioni estroprogestiniche. Una recente metanalisi<sup>6</sup> ha evidenziato un aumento del rischio del 43% se il trattamento ormonale era di una durata inferiore ai 5 anni, e del 41% per durate superiori. Il rischio tumorale diminuiva progressivamente dopo la sospensione della terapia. Questi dati sembrano supportare un'associazione causale tra TOS e cancro alle ovaie. In donne che ricorrono alla terapia ormonale sostitutiva per 5 anni dopo i 50, vi sarebbero un caso di cancro alle ovaie in più ogni 1000 trattate e un decesso in più ogni 1700.

### 2.d. Rischio di cancro colon-retto

Sembra esistere un effetto protettivo della TOS nei confronti del cancro coloretale, anche se tale effetto non è ancora chiaro. Infatti, pur essendo stata riscontrata una riduzione dell'incidenza di questa forma tumorale tra le donne sottoposte a TOS, le neoplasie diagnosticate apparivano in uno stadio più avanzato rispetto a quelle di donne non trattate<sup>5</sup>.

### In conclusione

L'aggiornamento dei dati sulla prevenzione cardiovascolare (timing hypothesis) conferma sostanzialmente quanto era stato evidenziato già nella Consensus Conference del 2008. La TOS in post-menopausa non apporta un beneficio chiaro, mentre aumenta il rischio di eventi tromboembolici e d'ictus.

Per quanto riguarda il rischio oncologico, rimane tuttora confermata la correlazione positiva tra TOS e aumento del rischio di cancro al seno e all'utero.

Rispetto al documento del 2008, è confermato l'aumento del rischio di cancro alle ovaie, mentre rimane incerto il ruolo preventivo nel cancro coloretale.

Secondo il documento dell'Istitut National du Cancer<sup>5</sup>, le raccomandazioni all'uso della TOS rimangono le stesse dal 2003 e cioè:

- Fornire alla donna, all'inizio della TOS, tutta l'informazione utile che permetta una prescrizione chiara e adatta, comunicando anche i rischi nonché i risultati degli studi recenti, che suggeriscono come i rischi possono diversificarsi anche in funzione dei prodotti

- Il trattamento deve essere periodicamente rivalutato, almeno una volta all'anno, prendendo in esame il rapporto beneficio/rischio. La rivalutazione potrebbe prendere in considerazione anche una sospensione temporanea per valutare l'eventuale persistenza dei sintomi climaterici e la loro severità.

- Prima d'iniziare il trattamento occorre eseguire una anamnesi clinica e ginecologica completa, includendo un esame regolare del seno. La TOS è controindicata in caso di cancro al seno o di altri tumori estrogeno-dipendenti conosciuti o sospetti.

- L'impiego della TOS in donne con pregressi eventi tromboembolici venosi (TEV) o con eventi trombotici noti hanno bisogno di una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. La TOS è controindicata in caso di evento tromboembolico venoso in corso e con recidiva di TEV.

- La TOS è controindicata anche nelle seguenti situazioni: emorragie genitali senza diagnosi certa; evento tromboembolico arterioso recente o in corso, epatopatia acuta o cronica o pregressa, fino a normalizzazione dei test epatici; ipersensibilità ai principi attivi della TOS.

### Riferimenti bibliografici

1. Conferenza di Consenso. Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva?. Documento definitivo di consenso. IN: <http://www.partecipasalute.it/cms/files/Documento-definitivo-consenso.pdf>
2. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in both healthy post-menopausal women and post-menopausal women with pre-existing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic reviews 2015. number: 9908 10 March 2015
3. Grosse Y et al: A review of human carcinogens-Part A: pharmaceuticals. Lancet Oncology 2009; 10:13-14
4. Review of Human Carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100. 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC).
5. Institut National du cancer. Traitements hormonaux de la menopause et risques de cancers. Fiches repères. Février 2015. In : <http://www.e-cancer.fr/publications/75-prevention/837-traitements-hormonaux-de-la-menopause-et-risques-de-cancers> (accesso di 21 marzo 2015).
6. Beral V et al: Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet 2015;12 feb. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61687-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61687-1)

A Salvador<sup>1</sup>  
P Rosi<sup>2</sup>  
M Font<sup>3</sup>

1. Specializzando in farmacia ospedaliera, Università di PD.
2. Centro attenzione alla donna ULSS 20 Verona.
3. Dipartimento Farmaceutico ULSS 20 Verona.

## LA PILLOLA DEI 5 GIORNI DOPO E LA SICUREZZA IN GRAVIDANZA

*Ulipristal, in commercio in Italia dal 2009, è prodotto dall'azienda francese HRA Pharma come contraccettivo di emergenza, da usarsi entro 120 ore dopo un*

*rapporto a rischio oppure in caso di fallimento del metodo contraccettivo. Il farmaco agisce ritardando oppure prevenendo l'ovulazione. L'efficacia è maggiore se assunto entro 24 ore dopo un rapporto a rischio. Il farmaco era soggetto a prescrizione medica in tutti i paesi dell'Unione Europea (UE), mentre in Italia, oltre alla ricetta non ripetibile, era anche richiesto un test negativo di gravidanza.*

Il 20 novembre 2014, dal Comitato per i prodotti medicinali di uso umano (CHMP) dell'EMA è stata approvata la variazione di classificazione dell'ulipristal 30 mg (EllaOne®), meglio noto come pillola dei 5 giorni dopo<sup>1</sup>, da farmaco da prescrizione a farmaco senza obbligo di prescrizione (SOP). Con tale decisione, l'Agenzia europea ha inteso migliorare l'accesso a questo farmaco, giungendo alla conclusione che, in base alla valutazione dei dati finora disponibili, la sua sicurezza nella contraccezione di emergenza è simile a quella di levonorgestrel, prodotto anch'esso indicato per la stessa condizione, ma entro 72 ore dopo un rapporto non protetto. Levonorgestrel 1,5 mg (Norlevo®, Lonel®) è farmaco senza obbligo di prescrizione nella maggior parte dei paesi europei, mentre in Italia è ancora necessaria la ricetta (non ripetibile). In caso di gravidanza, l'uso di levonorgestrel non è controindicato, mentre lo era per ulipristal, in quanto la sicurezza in tale condizione era considerata finora incerta.

La decisione di trasferire ulipristal da farmaco con obbligo di prescrizione a SOP è comunque di competenza di ogni singolo paese. Il Consiglio Superiore di Sanità, lo scorso 10 marzo 2015, ha deliberato in merito<sup>3</sup> decidendo, contrariamente al suggerimento dell'EMA, che: "il farmaco EllaOne® debba essere venduto in regime di prescrizione medica indipendentemente dall'età della richiedente". Il Ministero della Salute lo ha ribadito, rilevando che ciò è "soprattutto per evitare gravi effetti collaterali nel caso di assunzioni ripetute in assenza di controllo medico".

Infine, il 26 marzo, l'AIFA ha deciso di eliminare l'obbligo di ricetta<sup>4</sup>, come indicato dall'EMA, assieme all'obbligo del test di gravidanza. Per le minorenni resta ancora l'obbligo di prescrizione, a garanzia di una maggiore tutela verso un uso incontrollato. In attesa della pubblicazione in GU di questa riclassificazione, riteniamo importante riferire i dati sui quali il CHMP si è basato per proporre la nuova classificazione<sup>2</sup>, nonché le modifiche apportate alla scheda tecnica del prodotto.

Secondo l'articolo 71 del Direttiva 83/2001 (codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano), un prodotto medicinale è soggetto a prescrizione medica quando:

1. è probabile che presenti un pericolo sia diretto che indiretto, anche se usato correttamente ma senza controllo medico; oppure
2. è usato in modo frequentemente non corretto, costituendo di conseguenza un pericolo diretto o indiretto per la salute pubblica; oppure
3. contiene sostanze la cui attività o effetti avversi richiedono ulteriori indagini; oppure
4. è prescritto normalmente dal medico per essere somministrato per via parenterale (non pertinente in questo caso)

Nel documento pubblicato dall'EMA<sup>2</sup> a supporto di questa decisione, sono valutati i dati apportati dal produttore a precisazione di ciascuno dei suddetti criteri.

### Primo criterio: possibilità di pericolo diretto o indiretto

Il CHMP ha ritenuto che il profilo di sicurezza di ulipristal con ogni probabilità **non presenta un pericolo diretto o indiretto se usato senza controllo medico**. A sostegno di ciò, sono presentati i risultati di due studi, uno sulla somministrazione di dosi ripetute nello stesso ciclo (studio HRA2914-554) e l'altro sull'uso in adolescenti (HRA2914-515).

In caso di dose ripetute in uno stesso ciclo ulipristal, somministrato ogni 5 - 7 giorni per 8 settimane in 23 donne, ha evidenziato di ritardare l'attività follicolare dopo 3-6 dosi. Tuttavia nella maggior parte delle donne si è avuta ancora l'ovulazione, durante la quale non si sono riscontrate anomalie fisiologiche od ormonali, né iperplasia endometriale o neoplasie. Non sono state osservati problemi di sicurezza con dosi successive del farmaco, mostrando un profilo di sicurezza simile a quello di una dose singola. Lo studio

si basa però solo su 23 donne. In base a questi risultati, il CHMP ha accettato di rimuovere la dicitura nel paragrafo 4.4 (“Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego”) della scheda tecnica: *“La somministrazione ripetuta di EllaOne all’interno dello stesso ciclo mestruale non è consigliabile, dal momento che la sicurezza e l’efficacia di EllaOne di dosi ripetute all’interno dello stesso ciclo mestruale non sono state valutate”*

Nello studio HRA2914-515 non sono state rilevate differenze significative di efficacia, in termini di tasso di gravidanze, tra le adolescenti (<18 anni) rispetto a quello di donne adulte. Nel complesso, il profilo di sicurezza di ulipristal nelle adolescenti è risultato simile a quello delle donne adulte. Relativamente al rischio di danno indiretto, trattandosi di un’unica assunzione e non essendo un trattamento sintomatico che può mascherare una condizione sottostante grave necessitante di attenzione medica, il CHMP ha ritenuto che esso non esista. In questa indicazione specifica (contraccezione di emergenza), l’opinione del CHMP è che la donna sia in grado di accertare di per sé la necessità del trattamento e che il rischio di un uso non corretto del farmaco sia piccolo e possa essere evidenziato mediante l’informazione da inserire nell’aggiornamento del foglietto illustrativo.

Nello studio HRA2914-555 è stato riscontrato che la tipologia e la frequenza di eventi avversi più comuni di ulipristal sono simili nelle varie fasce di età. In base a questi risultati, il CHMP ha deciso di rimuovere la dicitura sulla scheda tecnica nella sezione 4.2 (“Posologia e modo di somministrazione”): *“Un numero ristretto di donne di età inferiore ai 18 anni è stato sottoposto a studi clinici con EllaOne”* e sostituirla con: *“EllaOne è adatto a qualsiasi donna in età fertile, comprese le adolescenti. Non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia rispetto alle donne adulte di almeno 18 anni di età”*.

### **Secondo criterio: rischio di uso off-label, in particolare come abortivo.**

Dall’extrapolazione da studi su animali, ulipristal appare molto meno potente di mifepristone. La dose di ulipristal necessaria per indurre un aborto sarebbe molto più alta rispetto mifepristone (200 mg). Inoltre è necessario l’uso concomitante di misoprostolo. I risultati di uno studio qualitativo svoltosi in Polonia e Svezia mostrano che non ci sono differenze nell’uso off-label rispetto ad altri paesi dell’UE, neppure che sia usato come abortivo. L’80% delle donne usa la contraccezione di

emergenza entro 24 ore dopo un rapporto a rischio. In base a questa informazione, il CHMP ha stimato improbabile il tentativo di uso improprio, come abortivo, di EllaOne reso disponibile senza obbligo di prescrizione.

### **Terzo criterio: presenza di sostanze la cui attività o effetti avversi richiedono ulteriori indagini.**

L’attività farmacologica e gli effetti avversi di ulipristal sono stati caratterizzati e non sono stati identificati segnali significativi sulla sicurezza. Il problema di un potenziale rischio teratogenico è ovviamente quello più importante. A tale proposito, la ditta ha apportato i risultati di tre diverse fonti d’informazione: quelli dello studio osservazionale retrospettivo (HRA2914-648) svoltosi in Oregon, che ha fornito i dati su 55 gravidanze, di 39 delle quali si conosce l’esito; quelli degli studi registrativi (94 gravidanze, di cui 83 con outcome conosciuto); quelli del database di farmacovigilanza fornito dalla ditta (419 gravidanze di cui 227 con outcome conosciuto). Complessivamente, questi dati si riferiscono a 568 gravidanze, di cui 349 con esito conosciuto.

### **La sicurezza di ulipristal in gravidanza**

Vari studi preclinici condotti su differenti specie animali hanno dimostrato che ulipristal non è teratogeno. Per quanto riguarda l’uso in soggetti umani, il documento EMA riporta che il farmaco è stato impiegato complessivamente da circa 3 milioni di donne. Risultano attualmente riportate solo 568 gravidanze di cui, per 349, si conosce l’esito (Tabella 1).

In base all’analisi del database delle gravidanze non sono stati evidenziati effetti avversi di EllaOne in termini di tassi di aborti spontanei o di sviluppo e crescita anormale dell’embrione e del feto. Tra i 349 casi con outcome riportato (esclusi i casi di gravidanza in corso senza disponibilità dei dati morfologici prenatali), sono stati accertati 54 casi di aborto spontaneo (15%), compresi anche i 6 casi di “missed abortion”. Questo tasso è inferiore al tasso di aborto spontaneo nella popolazione generale (20%). Gli aborti spontanei sono avvenuti in media dopo 36 giorni dall’assunzione del farmaco e perciò è improbabile che siano precipitati dall’esposizione al farmaco. Tra le gravidanze di cui sono riportati gli esiti, si sono avuti 54 nascite, 232 aborti indotti e 37 gravidanze in corso.

Tabella 1

Risultato della gravidanza	N	Anomalie riscontrate
Gravidanze in corso	37	Gravidanza normale in 5 casi, esito sconosciuto per 32 casi
Nati vivi	54	56 bambini nati*, 3 con anomalie di cui solo per uno il rapporto causale con ulipristal non è stato escluso.
Gravidanze ectopiche	10	
Aborti spontanei	48	
Interruzione volontaria della gravidanza	232	3 anomalie fetali, 134 di apparenza normale, per 89 esito sconosciuto. 6 casi di crescita anomale oppure di gravidanza anembrionica il cui rapporto con ulipristal non è accertabile. Questi ultimi 6 casi sono considerati "missed abortion" .
Esito sconosciuto	187	

\* 54 gravidanze e 56 nati vivi (parto gemellare)

Tre bambini nati e tre feti hanno riportato anomalie o complicazioni neonatali, nessuno delle quali è stata tuttavia associata ad esposizione di ulipristal. La percentuale di malformazioni riportata (1,4%; 5/349 casi, escludendo un caso di complicità neonatale riconducibile a problemi durante il parto) è più bassa di quella osservata nella popolazione generale (3%) (WHO, 2012). L'andamento delle gravidanze (durata, parto e complicazioni) non sembra modificato dall'assunzione di ulipristal durante il ciclo di concepimento o in stadi molto precoci di gravidanza.

In base a questi dati, il CHMP ha deciso di eliminare la controindicazione in gravidanza perché i dati attualmente disponibili non mostrano un aumento né di aborti spontanei né di malformazioni rispetto alla popolazione generale. Inoltre, il mantenimento della controindicazione in gravidanza è, nella pratica, percepito come pericolosità del farmaco, e quindi solleva il problema dell'interruzione volontaria. Tuttavia nella sezione 04.6 della scheda tecnica (Gravidanza ed allattamento), si afferma che il farmaco "non è destinato all'uso durante la gravidanza e non deve essere assunto da donne in gravidanza effettiva o sospetta"; rimane la raccomandazione di segnalare l'eventuale gravidanza nel registro di monitoraggio istituito dalla ditta.

## CONCLUSIONI

Gli aggiornamenti dei dati di efficacia e sicurezza di EllaOne presentati all'EMA hanno determinato modifiche importanti nella scheda tecnica del farmaco e nel foglietto illustrativo per adeguarli al cambiamento del regime di fornitura; ad esempio, per evitare il rischio di un uso improprio, è ben

evidenziato che il "farmaco non interrompe una gravidanza esistente".

La classificazione di ulipristal a farmaco senza obbligo di prescrizione (SOP) dovrebbe facilitare l'accesso a questo trattamento, almeno da parte delle donne di età >18 anni. Pur restando l'obbligo di ricetta per le adolescenti, scompare anche per esse l'obbligo del test di gravidanza, il che dovrebbe migliorare l'accesso alla contraccezione di emergenza.

La sicurezza d'ulipristal in caso di gravidanza in atto oppure d'insuccesso terapeutico della contraccezione di emergenza si è basata su un limitato numero di casi (56 bambini). E' anche molto esiguo il campione dello studio che ha consentito l'uso ripetuto del farmaco nello stesso ciclo (23 donne).

Per un miglioramento complessivo dell'accesso alla contraccezione di emergenza, occorrerebbe anche per levonorgestrel la classificazione a farmaco SOP. La differenza di prezzo di entrambi i farmaci, prodotti dalla stessa azienda, è notevole (€13 Levonorgestrel, EllaOne €34,89). Ad oggi, tutti i prodotti per la contraccezione di emergenza risultano ancora con obbligo di prescrizione.

## Riferimenti bibliografici

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/001027/WC500177630.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001027/WC500177630.pdf)
2. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001027/WC500181904.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001027/WC500181904.pdf)
3. [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_4\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=4501](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&id=4501)
4. <http://www.today.it/scienze/ellaone-pillola-cinque-giorni-dopo-senza-ricetta-minorenni.html>

## CONSULENZE SCIENTIFICHE PARALLELE Prima tappa per minare l'indipendenza dell'HTA?

**Comunicato stampa di ISDB, MIEF, HAI  
Europe e AIM.**

### **Health Technology Assessment: compiti e obiettivi**

Health Technology Assessment (HTA), ovvero valutazione delle tecnologie sanitarie, è un processo che si propone di analizzare le implicazioni cliniche, sociali, organizzative, economiche, di una nuova o vecchia tecnologia (farmaci, device, apparecchiature biomedicali, interventi medici, ecc.) mediante la valutazione di diversi fattori quali efficacia, sicurezza, tollerabilità, utilità, convenienza economica ed altri. Il suo obiettivo primario è quindi di identificare trattamenti ed interventi basati su dati scientifici, in grado di apportare benefici reali in ambito sanitario e a costi ragionevoli.

L'HTA si occupa di interventi di prevenzione, diagnosi e cura che, per la loro reale innovatività, possono richiedere investimenti aggiuntivi, ma anche di quelli in cui possono risultare auspicabili le dismissioni per superamento od obsolescenza. Nello specifico farmaceutico l'HTA può svolgere numerose funzioni, e ciò a seconda dei contesti in cui opera (internazionali, nazionali, regionali, locali) e degli organismi coinvolti (OMS, EMA, AIFA, società scientifiche, commissioni regionali, aziende sanitarie, ospedali, aziende farmaceutiche, ecc).

Compiti principali dell'HTA di un'azienda farmaceutica saranno, ad esempio, la definizione di programmi di ricerca e sviluppo di un nuovo prodotto o la predisposizione di dossier scientifici a supporto dei processi regolatori di autorizzazione al commercio e di rimborsabilità; per una società scientifica, la predisposizione di linee guida per un corretta farmacoterapia; per le HTA istituzionali, la valutazione scientifica-economica di un farmaco relativa a: attendibilità degli studi eseguiti, definizione del profilo beneficio-rischio, place in therapy, costo-beneficio atteso, possibile impatto sul budget nazionale, regionale, locale, ed altro.

Compiti e funzioni dell'HTA sono pertanto di grande rilievo per la salute pubblica, dal momento che consentono di migliorare la qualità complessiva dell'assistenza sanitaria.

Capisaldi metodologici del suo operare sono ovviamente la trasparenza e l'assenza di conflitti di interesse, in primis di quello finanziario.

### **Agenzia europea per i medicinali (EMA): adaptive licensing - adaptive pathways**

In questi ultimi anni si è assistito a un forte e crescente interesse dell'EMA nei confronti di organismi responsabili di HTA, e ciò, in particolare, in coincidenza del lancio del suo progetto di adaptive licensing<sup>2</sup>. Tale progetto prevede un'approvazione iniziale al commercio (AIC) di un farmaco da parte dell'autorità regolatoria per una specifica indicazione riservata a un ristretto sottogruppo di pazienti, seguita da un successivo ampliamento dell'indicazione a popolazioni più numerose, in cui le incertezze sul profilo beneficio/rischio si riducono grazie alla progressiva raccolta di dati post-approvazione.

Il progetto è detto anche progressive patient access scheme (piano di accesso progressivo dei pazienti) o adaptive pathways (percorsi adattivi), un ampliamento concettuale quest'ultimo proposto recentemente dall'EMA, secondo il quale le azioni dell'autorità regolatoria dovrebbero "adattarsi" alla vita reale di un farmaco, dallo sviluppo iniziale alla sua storia una volta commercializzato, e ciò in rapporto al progredire delle conoscenze in popolazioni di pazienti trattati via via più ampie<sup>3</sup>.

Nel novembre 2013, si è svolto a Londra un convegno dal titolo "Convegno EMA-HTA sulla consulenza scientifica parallela: riunire le parti interessate in un dialogo precoce sullo sviluppo dei medicinali"<sup>4</sup>, che ha visto la partecipazione di autorità regolatorie europee, organismi di HTA, European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA), industria farmaceutica, organi paganti, pazienti ed operatori sanitari. Secondo l'EMA, è di estrema importanza una forte interazione tra autorità regolatorie ed organismi di HTA per consentire che l'innovazione raggiunga i pazienti e, in definitiva, sia a beneficio della salute pubblica, per cui è rilevante gettare un ponte tra questi mondi per condividere prospettive comuni<sup>4</sup>.

Sei mesi dopo tale convegno, l'EMA ha pubblicato una "Guida per una buona pratica di procedure sperimentali di consulenza scientifica parallela EMA - HTA", da sottoporre a consultazione pubblica<sup>5</sup>.

Tale guida presenta una serie d' indicazioni per incentivare il ricorso a consulenze scientifiche parallele di EMA e di organismi di HTA a favore delle aziende farmaceutiche impegnate in piani di sviluppo di medicinali. Anche questa iniziativa rientra in una linea politica fortemente auspicata e proposta dall'EMA, che vorrebbe il coinvolgimento e la collaborazione più stretta con organismi che poi valutano nei singoli paesi europei efficacia e tossicità dei farmaci, suggerendone prezzi e rimborso, e sono molto influenti in Gran Bretagna, Francia e Germania, così come in Spagna ed Italia.

### Documento di organismi indipendenti nei confronti della guida EMA

Da parte di quattro organismi impegnati in ambito europeo a difesa della salute pubblica – Association Internationale de la Mutualité (AIM)<sup>6</sup>, International Society of Drug Bulletins (ISDB)<sup>7</sup>, Medicines in Europe Forum (MIEF)<sup>8</sup>, Health Action International (HAI)<sup>9</sup> – è stato elaborato un documento<sup>1</sup> che prende in esame alcuni aspetti critici della guida EMA<sup>5</sup>. In particolare, esso esprime una forte preoccupazione e suggerisce molta cautela in merito alla proposta di dialogo tra EMA, organi di HTA e aziende farmaceutiche, in quanto potrebbe imbrigliare l'autorità regolatoria e minare l'indipendenza dell'HTA.

Per la rilevanza e l'autorevolezza degli enunciati, si riportano di seguito alcuni passi a giustificazione degli alerts contenuti nel documento ISDB-MIEF-AIM-HAI<sup>1</sup>.

### HTA: target dell'industria farmaceutica

Il documento-guida EMA sulla consulenza scientifica parallela tra i tre organismi<sup>5</sup> fa parte di un disegno più ampio e appare in un momento e un contesto specifico. L'HTA è un obiettivo strategico crescente per le aziende farmaceutiche, in quanto si è capito che può essere in grado di condizionare il mercato<sup>1</sup>.

Nell'UE si fa spesso ricorso ad organi di HTA da parte di strutture responsabili del rimborso dei farmaci (servizi sanitari, assicurazioni, ecc), a cui si richiede di fornire informazioni in merito a quesiti del tipo:

- il nuovo farmaco costituisce un reale avanzamento rispetto a terapie già consolidate?
- in caso di risposta positiva, qual' è il valore terapeutico aggiunto?
- il nuovo farmaco dovrebbe essere rimborsato o no?
- e se sì, a che prezzo e per quali pazienti?

Le aziende farmaceutiche sono dunque consapevoli che le indicazioni autorevoli dell'HTA sono molto influenti e le decisioni sull'uso dei farmaci, per molti versi, stanno passando di mano dai medici ai decisori delle politiche sanitarie e degli organi paganti<sup>1</sup>.

### Quali strategie seguire per condizionare l'HTA?

Le aziende farmaceutiche si stanno interrogando su quali strategie perseguire per sfruttare al meglio la propria influenza, attualmente limitata, nei processi di HTA<sup>1,10,11</sup>.

I processi di valutazione efficacia/costo dei farmaci da parte di organi di HTA sono contestati dalle aziende, che vogliono garantire la rimborsabilità ai propri prodotti (al prezzo più alto possibile), sostenendo che dovrebbe essere vincolata alle decisioni dell'autorità regolatoria al momento dell'AIC. Così, a titolo di esempio, l'azienda farmaceutica Servier ha impugnato presso la Corte d'appello europea le raccomandazioni del NICE (HTA inglese) sul suo prodotto Protelos® (stronzio ranelato), in quanto divergenti dalle conclusioni dell'EMA. La Corte europea ha stabilito che il NICE non era tenuto al rispetto delle decisioni EMA, anche se si dovevano fornire ai ricorrenti spiegazioni chiare dal momento che erano "in contrasto con quelle motivate di un organismo altrettanto eminente"<sup>1,12</sup>.

Anche la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), organo delle compagnie farmaceutiche americane, sta tentando di limitare l'influenza degli organismi europei di HTA negli accordi commerciali transatlantici attualmente in fase di negoziato (TIPP)<sup>1</sup>. Ad esempio, patrocinava di "aggiungere clausole per chiarire che, in occasione delle decisioni su prezzi e rimborso, i singoli paesi non devono rifare le valutazioni già svolte dalle agenzie regolatorie per ottenere l'AIC"<sup>13</sup>. PhRMA dimentica tuttavia (o fa finta di non sapere) che AIC ed HTA hanno obiettivi diversi: AIC quello di garantire uno standard di protezione dei malati, vale a dire che un nuovo farmaco abbia dimostrato una certa efficacia e il profilo delle reazioni avverse sia accettabile; all'HTA, oltre a ciò, interessa la valutazione comparativa del nuovo farmaco rispetto al miglior trattamento comprovato esistente<sup>1</sup>.

### La consulenza scientifica EMA-industria

Il dialogo scientifico a due EMA-industria farmaceutica esiste da tempo, anche se è da sottolineare che, quando i dati su un determinato prodotto sono sufficientemente robusti e derivati da studi clinici condotti in modo corretto (RCT di confronto con gold standard disponibili, outcome di rilevanza clinica, ecc), esso è relativamente o scarsamente necessario<sup>1</sup>. Da parte di EMA sono forniti consigli e pareri alle aziende, ad esempio, sul livello minimo di valutazione clinica accettabile al fine di ottenere una AIC e, in cambio, le compagnie sono tenute a pagare degli onorari (ad esempio, nel 2014 un "basic fee" per una richiesta iniziale di parere scientifico su sicurezza e sviluppo clinico di un farmaco era di 83.600 euro)<sup>1,14</sup>.

E' però evidente che un'operazione di questo tipo – l'EMA che, da una parte, fornisce consulenze scientifiche sullo sviluppo di farmaci e, dall'altra, approva l'AIC di quegli stessi farmaci - può essere interpretata come un imbrigliamento dell'istituzione, per mezzo del quale chi è regolatore diventa partner di chi deve essere regolato<sup>1,15,16</sup>. Se l'azienda farmaceutica segue le indicazioni suggerite dalla consulenza EMA, quest'ultima, in pratica, può essere considerata coinvolta nello sviluppo del farmaco, il che costituisce un potenziale grave conflitto di interessi: sarebbe poi sempre più difficile negare l'AIC, anche se i risultati degli studi mostrano di essere deludenti<sup>1</sup>.

Il pericolo di cattura istituzionale è ancora più serio in caso di organismi in cui manca una solida politica in grado di escludere del tutto il conflitto (team leader dell'istituzione direttamente in contatto con le aziende senza nessuna interfaccia, dibattiti e valutazioni orali a porte chiuse, ecc). L'EMA è, purtroppo, uno di tali organismi<sup>1</sup>.

### La consulenza scientifica a tre: EMA-HTA-industria

Secondo EMA, il progetto di adaptive licensing "si fonda su norme e processi regolatori vigenti ed intende ampliare l'impiego di strumenti già disponibili, tra cui la consulenza scientifica parallela"<sup>17</sup>, che consentirebbe alle aziende di "ottenere feedback simultanei sui loro piani di sviluppo di nuovi farmaci tanto da organi regolatori che da HTA". Il risultato di "una stretta interazione tra i tre è che i pazienti possono essere raggiunti più celermente

dall'innovazione"<sup>17</sup>. In realtà, per 'innovazione' si dovrebbe leggere "farmaci di nuova commercializzazione", la stragrande maggioranza dei quali non offre un avanzamento terapeutico reale<sup>1</sup>. Le agenzie regolatorie troppo spesso approvano farmaci insufficientemente valutati, talora da considerarsi un arretramento nel caso in cui siano disponibili trattamenti più sicuri, in quanto espongono inutilmente i pazienti a possibili reazioni avverse<sup>1,18</sup>.

Ora, dal momento che gli organismi di HTA sono esperti nelle analisi e valutazione del rapporto rischio-beneficio e costo-efficacia dei farmaci, sono in una posizione privilegiata per agire come controllori finali, contribuendo a far sì che un nuovo prodotto, non in grado di fornire valore terapeutico aggiuntivo rispetto ad altri trattamenti già disponibili più sicuri ed economici, non abbia la rimborsabilità e quindi sia poco utilizzato<sup>1</sup>. Questo è il ruolo fondamentale dell'HTA, che le aziende farmaceutiche intendono minare con il progetto di adaptive licensing dell'EMA e le consulenze parallele<sup>1</sup>.

### Conclusione: i consigli e gli avvertimenti di ISDB-MIEF-AIM-HAI.

Gli organismi di HTA svolgono un ruolo importante a livello nazionale per garantire la sostenibilità dei sistemi di previdenza socio-sanitaria degli Stati membri dell'UE. Essi devono restare indipendenti dalle agenzie regolatorie dei farmaci e da qualsiasi influenza delle aziende farmaceutiche<sup>1</sup>. Il nostro consiglio potrebbe essere quello di rifiutare di impegnarsi in prematuri dialoghi a tre con EMA e aziende farmaceutiche<sup>1</sup>.

Gli organi di HTA dovrebbero piuttosto richiedere alle agenzie regolatorie di disporre di valutazioni esaustive, compresi gli studi comparativi rispetto al migliore intervento terapeutico documentato disponibile, così come di tutti i dati pertinenti che avvalorano le decisioni delle autorità regolatorie del farmaco<sup>1</sup>. Qualora tali informazioni fossero rese accessibili, allora gli organismi di HTA potrebbero celermente impegnarsi in valutazioni approfondite e facilitare schemi di condivisione del lavoro e reciproci scambi<sup>1</sup>. Gli organismi di HTA dovrebbero anche tenere a mente che lo scopo di dialoghi confidenziali precoci con le aziende probabilmente non è tanto importante per condividere analisi scientifiche, mentre è potenzialmente in grado di creare una piattaforma che può imbrigliare il regolatore e permettere alle aziende di influenzare le decisioni di fissazione di prezzi e rimborso<sup>1</sup>.

Invece di utilizzare tempo e risorse in consulenze su misura a favore delle aziende farmaceutiche, l'EMA dovrebbe continuare a sviluppare linee guida per aiutare i produttori a fare scelte di avanzamento e sviluppo di farmaci che rispondano a reali bisogni di salute<sup>1</sup>. Inoltre, piuttosto che cercare di sostenere approcci che porterebbero ad un "livellamento verso il basso" dei metodi di HTA e che verrebbero ad ignorare il contesto eterogeneo di diversi Stati membri, l'EMA dovrebbe ridefinire il suo ruolo di fornitore di informazioni affidabili sulla sicurezza ed efficacia (dati clinici)<sup>1</sup>. **Anziché soccombere alle pressioni della Commissione europea e dell'industria farmaceutica, l'EMA dovrebbe tornare al suo progetto ambizioso di accesso alla politica dei dati clinici fornendo agli organi di HTA, alla comunità scientifica e al pubblico rapporti esaustivi di valutazione dei medicinali<sup>1</sup>.**

Il Comunicato stampa è disponibile in inglese sul sito dell'ISDB:  
<http://www.isdbweb.org/publications/index/press-release>

### Riferimenti Bibliografici

1. Parallel scientific advice: the first step towards undermining independent Health Technology Assessment (HTA)? In [http://haieurope.org/wp-content/uploads/2014/07/2014\\_ParallelScientificAdvice\\_FINAL.pdf](http://haieurope.org/wp-content/uploads/2014/07/2014_ParallelScientificAdvice_FINAL.pdf)
2. Bozzini L, Font M. Un progetto dell'EMA: licenza adattiva dei medicinali, piano di accesso progressivo dei pazienti alle cure. Novembre 2014. InfoFarma n. 5 In: [http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/Le\\_Politiche\\_del\\_farmaco\\_Licenza\\_Adattiva.pdf](http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/Le_Politiche_del_farmaco_Licenza_Adattiva.pdf)
3. Eichler H-G et al. From adaptive licensing to adaptive pathways: Delivering a flexible life- span approach to bring new drugs to patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2015; 97: 234-46
4. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/11/news\\_detail\\_001979.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001979.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
5. EMA. Best practice guidance for pilot EMA HTA parallel scientific procedures. In [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2014/05/WC500166226.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC500166226.pdf) May 2014
6. Association Internationale de la Mutualité (AIM). In <http://www.aim-mutual.org/healthcare-and-social-benefit-for-all/>
7. International Society of Drug Bulletins (ISDB). In <http://www.isdbweb.org/>
8. Medicines in Europe Forum (MIEF). In <http://www.eph.org/a/509>
9. Health Action International (HAI). In <http://www.haiweb.org/>
10. Decision resources "International Trends in the Use of Health Technology Assessment" 2007. In <http://decisionresources.com/Products-and-Services/Report?r=spech41507>

11. 5 questions to EFPIA's Richard Bergström" SCRIPIntelligence.com; 17 March 2014. In <http://www.scripintelligence.com/home/5-questions-for-EFPIAs-Richard-Bergstrom-350658>)
12. NICE to review guidance on Protelos after challenge" SCRIPI 16 April 2010: 23
13. PhFarma Washington; 10 May 2014: 14 pagine
14. EMA - Explanatory note on fees payable to the European Medicines Agency (EMA/800328/2013). 20 March 2014. In [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/04/WC500164415.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500164415.pdf)
15. Avorn J. Paying for drug approvals-who's using whom?. *NEJM* 2007; 356: 1697-1700 ---
16. Rodwin MA. Institutional Corruption and the Pharmaceutical Policy" Legal Studies Research Paper Series (Research Paper 13-25); 6 December 2013
17. EMA - European Medicines Agency launches adaptive licensing pilot project (EMA/430892/2013)" 9 March 2014 In [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/03/WC500163410.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/03/WC500163410.pdf).
18. Prescrire Editorial Staff. New drugs and indications in 2013: little real progress but regulatory authorities take some positive steps. *Prescrire Int* 2014; 23: 107-110

**AIM. The Association Internationale de la Mutualité** è una corporazione di assicurazioni sanitarie autonome e di enti di previdenza sociale che operano nei principi della solidarietà con orientamento non profit. Attualmente i membri AIM sono 42 federazioni nazionali che rappresentano 25 paesi. Per maggiore informazione: [www.aim-mutual.org](http://www.aim-mutual.org). Contatto: [aim.secretariat@aim-mutual.org](mailto:aim.secretariat@aim-mutual.org)

**ISDB. The International Society of Drug Bulletins** è una rete internazionale di bollettini su farmaci e terapia, indipendenti dall'industria farmaceutica. Attualmente accorpa circa 80 bollettini appartenenti a 41 Paesi in tutto il mondo. Per maggiore informazione: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org). Contatto: [press@isdbweb.org](mailto:press@isdbweb.org)

**MIEF. Medicines in Europe Forum Coinvolge 12 Paesi Europei e include più di 70 organizzazioni che rappresentano i 4 elementi chiave del Sistema Sanitario: gruppi di pazienti, associazioni di familiari e consumatori, sistemi di sicurezza sociale e operatori sanitari.** Per maggiore informazione: <http://english.prescrire.org> Contatto: Pierre Chirac ([pierrechirac@aol.com](mailto:pierrechirac@aol.com))

**HAI Europe. Health Action International Europe** è una organizzazione non governativa europea di consumatori non profit che raduna proviers, accademici, media e persone che lavorano per incrementare l'accesso ai farmaci essenziali e migliorarne l'uso razionale attraverso attività di ricerca e di advocacy basati sull'evidenza. Per maggiore informazione: [www.haieurope.org](http://www.haieurope.org) Contatto: [corinna.hartrampf@aim-mutual.org](mailto:corinna.hartrampf@aim-mutual.org)

MR Luppino

Farmacista,  
Azienda  
ULSS 20,  
Verona.**PANCREATITE, DANNO  
EPATICO, TUMORI  
ASSOCIATI A MUTAZIONE  
RAS, SINDROME DI DRESS**Vemurafenib  
Antineoplastici  
Zelboraf®/ROCHE  
Classe H RNRL

A Febbraio 2015, su iniziativa dell'Agencia regolatoria del Canada (Health Canada), il RCP di vemurafenib, antineoplastico autorizzato in monoterapia per il trattamento del melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600, è stato aggiornato con l'inserimento della correlazione tra il farmaco e l'insorgenza, prevalentemente entro le prime due settimane di terapia, di pancreatite ostruttiva<sup>1</sup>.

L'azione regolatoria canadese si è basata su una revisione della letteratura e dei database di segnalazione spontanea internazionali, incluso quello del WHO, che ha evidenziato 61 casi di pancreatite in totale (di cui solo 2 in Canada), per 10 dei quali il nesso di causalità con la somministrazione di vemurafenib è stato ritenuto possibile o probabile. L'associazione tra il vemurafenib e la pancreatite si potrebbe ascrivere, almeno in parte, all'azione proliferativa del farmaco sulle cellule del pancreas, con conseguente insorgenza di pancreatite ostruttiva<sup>1</sup>.

In precedenza, l'Agencia canadese aveva evidenziato altre criticità del profilo di sicurezza di vemurafenib relative al danno epatico, al rischio di progressione di alcuni tipo di cancro e a gravi reazioni cutanee<sup>2,3</sup>.

Per quanto riguarda il danno epatico (definito da un incremento  $\geq 5$  volte delle ALT o un aumento  $\geq 2$  volte delle alcalinofosfatasi o un incremento simultaneo  $\geq 3$  volte delle ALT e  $>2$  volte della bilirubinemia), la ditta produttrice del farmaco ha notificato, fino a settembre 2013, 63 casi su una stima di 20.000 pazienti trattati<sup>2</sup>. Sul totale dei 63 casi, sono state rilevate 2 insufficienze epatiche gravi (1 caso con risoluzione completa mentre l'altro con esito non disponibile)<sup>2</sup>.

Relativamente alla progressione di carcinomi associati a mutazioni RAS come la leucemia mielomonocitica cronica o l'adenocarcinoma del pancreas, su richiesta della Agencia regolatoria francese, la ditta produttrice del farmaco ha reso noto che il suo database, fino a dicembre 2013, conteneva 27 casi di cancro di cui 23 di nuova insorgenza, 3 registrati come aggravamenti di neoplasie pre-esistenti ed 1 come recidiva di un precedente tumore<sup>3,4</sup>. Per il 15% dei 27 carcinomi è stata confermata una mutazione genetica (EGFR, NRAS, CDKN2A)<sup>4</sup>.

Infine, durante l'uso del vemurafenib sono stati riportati dei casi di eruzioni cutanee e di sintomatologia sistemica riconducibile alla sindrome di DRESS (rash, eosinofilia, febbre, linfadenopatia, aumento delle transaminasi e insufficienza renale), con un tempo di insorgenza dall'inizio della terapia di 7-25 giorni<sup>3</sup>. Da una ricerca nel database della ditta produttrice del farmaco, nel 2013 sono risultate 7 segnalazioni post-marketing di sindrome di DRESS alle quali si aggiungono altri 2 casi rilevati durante uno studio clinico<sup>4</sup>.

1. Health Canada, February 12, 2015. Skin-cancer drug Zelboraf (vemurafenib) - new warning on the risk of pancreatitis. [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (accesso del 23.02.2015).
2. Health Canada, April 7, 2014. Zelboraf (vemurafenib) - association with liver problems. [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (accesso del 23.02.2015).
3. Health Canada, August 30, 2013. Zelboraf (vemurafenib) - risk of progression of certain types of cancer and risk of serious rash. [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (accesso del 23.02.2015).
4. EMA-Procedural steps taken and scientific information after authorisation. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 23.02.2015).

**DANNO EPATICO**Simeprevir  
Antivirali ad azione diretta  
Olysio®/JANSSEN CILAG  
Classe A PHT

L'autorità regolatoria giapponese, nel novembre scorso, ha reso note nuove informazioni sulla sicurezza epatica del simeprevir, nuovo antivirale ad azione diretta appena autorizzato anche in Italia per il trattamento dell'epatite C cronica in associazione con peginterferone e ribavirina<sup>1</sup>. L'aggiornamento delle informazioni contenute nel RCP del farmaco includeranno 8 casi, di cui 3 fatali,

di aumento significativo dei valori ematici di bilirubina e 15 casi di eventi associati ad insufficienza epatica grave, in 12 dei quali la correlazione con la somministrazione del simeprevir non è stata esclusa<sup>1</sup>.

Tra le informazioni aggiornate sarà evidenziato che è necessario:

- 1) controllare regolarmente i livelli di bilirubinemia durante la terapia;
  - 2) interrompere il trattamento in presenza di aumento persistente dei livelli ematici della bilirubinemia;
  - 3) tenere presente che anche dopo l'interruzione della terapia si può verificare un incremento dei valori di bilirubinemia<sup>1</sup>.
- Queste informazioni, implementate su iniziativa dell'autorità regolatoria giapponese, non sono state ancora incluse negli ultimi aggiornamenti europei delle informazioni sull'uso del simeprevir<sup>2</sup>.

1. WHO Pharmaceuticals Newsletter n. 1/2015. [www.who.int](http://www.who.int) (accesso del 03/03/2015).

2. Olysio®. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 03/03/2015).

#### **INTERAZIONI CON AMIODARONE: GRAVE BRADICARDIA SINTOMATICA**

Sofosbuvir, Sofosbuvir/Ledipasvir

Antivirali ad azione diretta

Sovaldi®/GILEAD SCIENCES

Classe A PHT

Harvoni®/GILEAD SCIENCES

In attesa di classificazione

La FDA, l'Agenzia regolatoria canadese e l'EMA, tra marzo e aprile scorsi, hanno reso noto che la co-somministrazione del sofosbuvir, ma anche degli altri antivirali ad azione diretta autorizzati per il trattamento dell'epatite C cronica, con l'amiodarone dovrebbe essere evitata a causa dell'insorgenza di grave bradicardia sintomatica<sup>1-3</sup>.

La revisione effettuata dalla FDA sulle segnalazioni post-marketing ha evidenziato 9 casi di grave bradicardia sintomatica in corrispondenza della co-somministrazione di antivirali diretti (in 6 casi si trattava del sofosbuvir in associazione ad un altro antivirale)<sup>2</sup> con l'amiodarone<sup>1</sup>. Sul totale delle 9 segnalazioni, si sono verificati un

decesso per arresto cardiaco e tre interventi di posizionamento di pacemaker<sup>1</sup>. Tra i 9 pazienti oggetto di segnalazione, 7 soggetti stavano assumendo anche un beta-bloccante. Sempre sul totale delle 9 segnalazioni, in 6 casi la reazione avversa si è verificata entro le prime 24 ore dalla somministrazione della terapia mentre nei rimanenti 3 casi nel periodo 2-12 giorni dall'inizio del trattamento. Per tre pazienti che continuavano ad assumere l'amiodarone, la sospensione temporanea e la successiva ri-somministrazione della terapia per l'epatite C ha determinato la ricomparsa della bradicardia sintomatica (rechallenge positivo). In un solo paziente la sospensione dell'amiodarone e della terapia per l'epatite C seguita, dopo 8 settimane, dalla ri-somministrazione del solo trattamento antivirale non ha determinato il ripresentarsi della reazione avversa<sup>1</sup>.

Le conclusioni dell'Agenzia regolatoria USA e dell'EMA hanno sottolineato che, sulla base dei report valutati, la somministrazione concomitante di amiodarone con gli antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'epatite C cronica è controindicata in quanto può causare bradicardia severa o pericolosa per la vita, la cui eziologia non è nota<sup>1,3</sup>.

Nei casi in cui non sia possibile sostituire l'amiodarone con una terapia alternativa, viene raccomandato un monitoraggio cardiaco in un setting ospedaliero per le prime 48 ore dall'inizio del trattamento antivirale e successivamente domiciliare e quotidiano, per almeno le prime due settimane<sup>1,2</sup>. Data la lunga emivita dell'amiodarone (58 giorni in media), nei casi in cui sia possibile sospenderlo, prima di iniziare la terapia antivirale bisogna comunque sottoporsi al monitoraggio cardiaco su specificato<sup>1,2</sup>. Inoltre, anche se l'interpretazione delle segnalazioni ricevute risulta difficile perché alcuni pazienti presentavano patologie cardiache concomitanti trattate con beta-bloccanti e epatopatie in stadio avanzato, la correlazione con la terapia e l'insorgenza di bradicardia è supportata da:

- 1) esordio della sintomatologia entro un breve periodo di tempo dopo l'inizio della terapia antivirale;
- 2) risoluzione dei sintomi in seguito alla sospensione del trattamento (dechallenge positivo);

3) ricorrenza della sintomatologia in seguito a ri-somministrazione dei farmaci (rechallenge positivo);

4) assenza di segnalazioni simili di bradicardia sintomatica in pazienti trattati solo con sofosbuvir in associazione a ribarivirina o a ribavirina+ interferone peghilato<sup>1</sup>.

1. FDA, March 24, 2015. FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatic C treatments containing sofosbuvir (Harvoni or Sovaldi) in combination with another Direct Acting Antiviral drug. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accesso del 25/03/2015).

2. Health Canada, April 2, 2015. Amiodarone – Slow heart rate in patients taking amiodarone together with Harvoni or Sovaldi and a Direct Acting Antiviral drug. [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (accesso del 03/04/2015).

3. EMA, 24 April 2015. recommends avoidance of certain hepatitis C medicines and amiodarone together. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 27/04/2015).

### **RABDOMIOLISI, SINDROME NEUROLETTICA MALIGNA**

Donepezil

Farmaci anti-demenza

Tutte le specialità e gli equivalenti

Classe A PHT

A Gennaio 2015, l'Agenzia regolatoria canadese ha aggiornato le informazioni sul profilo di sicurezza di tutti i medicinali contenenti donepezil, evidenziando il rischio di rabdomiolisi e di sindrome neurolettica maligna (NMS)<sup>1</sup>.

La revisione canadese, condotta sulle segnalazioni spontanee, anche internazionali, e su quanto riportato in letteratura, hanno evidenziato una correlazione possibile tra le due gravi reazioni avverse e la somministrazione del donepezil. La rabdomiolisi è stata riportata più spesso all'inizio della terapia con il farmaco o all'incremento della dose<sup>1</sup>.

Le ditte produttrici del donepezil, interpellate dall'Agenzia canadese, hanno fornito i dati globali delle segnalazioni di farmacovigilanza: 88 segnalazioni di rabdomiolisi e 67 di NMS.

Nella maggior parte dei casi, le due reazioni avverse si sono verificate indipendentemente l'una dall'altra, anche se la rabdomiolisi potrebbe manifestarsi come conseguenza delle complicanze della NMS<sup>1</sup>. In Canada, fino al giugno del 2014, non è pervenuta nessuna segnalazione di NMS ma solo un caso di rabdomiolisi, con risoluzione completa dei sintomi, il cui nesso di causalità con il donepezil è stato considerato possibile.

I casi fatali, la maggior parte dei quali verificatisi in Giappone, sono stati 12 in totale dei quali tre per rabdomiolisi e 9 dovuti alla NMS.

Le azioni regolatorie intraprese in Canada hanno comportato l'integrazione delle avvertenze dei medicinali contenenti donepezil la cui somministrazione va immediatamente sospesa in presenza di elevati livelli di creatinin-fosfochiansi o deve essere attentamente rivalutata in presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di rabdomiolisi come disturbi muscolari, ipotiroidismo non controllato, danni renali o epatici, terapie concomitanti con statine, antipsicotici oppure antidepressivi SSRI o SNRI<sup>1</sup>.

a. **Sindrome Neurolettica Maligna:** sindrome neurologica molto rara, pericolosa per la vita, caratterizzata da uno squilibrio chimico che colpisce il sistema nervoso, muscolare e cardiovascolare. La sintomatologia comprende febbre alta, rigidità muscolare, delirio e agitazione, frequenza cardiaca irregolare<sup>1</sup>.

1. Health Canada, January 21, 2015. New warnings on the serious of muscle breakdown and of a neurological disorder. [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (accesso del 22.01.2015).

F Schievenin

Farmacista  
ULSS 2, Feltre.**SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO****G.U. dal 16.02.2015 al 15.04.2015 e Normativa regionale****Normativa Nazionale****Legge 648/96**

A partire dal 27.02.2015 il medicinale imatinib è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento dei pazienti con cordoma in fase avanzata di malattia".

A partire dal 10.04.2015 il medicinale eculizumab (Soliris®) è escluso dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "terapia della Sindrome Emolitica Uremica (SEU) atipica".

- Determina del 13.02.2015 in G.U. n. 47 del 26.02.2015

**Aggiornamento tabelle sostanze stupefacenti e psicotrope**

Con Decreto del Ministero della Salute del 10 febbraio 2015 sono state aggiornate le tabelle contenenti le sostanze stupefacenti e psicotrope con l'inserimento nella tabella I delle sostanze:

- (25I-NBOMe): denominazione comune  
4-iodo-2,5-dimetossi-N-(2-metossibenzil)fenetilamina:  
denominazione chimica;
- (AH-7921): denominazione comune  
3,4-dicloro-N-[(1-(dimetilammino)cicloesil)metil] benzamide:  
denominazione chimica;
- (MT-45): denominazione comune  
1-cicloesil-4-(1,2-difenilettil)-piperazina:  
denominazione chimica.
- Decreto del Ministero della Salute del 10.02.2015 in G.U. n. 48 del 27.02.2015

**Rimborsi Registro AIFA**

La Determina del 17.03.2015 disciplina le modalità di restituzione da parte delle aziende farmaceutiche delle somme relative all'applicazione delle procedure di rimborsabilità condizionata (payment-by-result, cost-sharing, risk-sharing, success fee, etc.) alle strutture sanitarie del servizio sanitario nazionale.

Esso regola la rifusione anticipata di tali importi, salvo successivo conguaglio, ad esito dell'espletamento degli accessi connessi all'apertura dell'interfaccia telematica all'interno della nuova piattaforma AIFA dei registri di monitoraggio.

Il Provvedimento si applica ai trattamenti acquisiti attraverso la procedura standard e conclusi nel periodo ricompreso tra il 1 gennaio 2013 e il 31 dicembre 2014, esclusi quelli inseriti a mezzo di procedure attivate in modalità cartacea e/o retroattiva.

Il procedimento è svolto sulla base dei dati estratti dai registri di monitoraggio AIFA alla data del 1 marzo 2015.

Entro il 23 giugno 2015 le aziende farmaceutiche interessate dovranno procedere a rimborsare alle strutture sanitarie le somme comunicate mediante l'emissione di una nota di credito. In seguito all'apertura dell'accesso alle procedure telematiche, il titolare dell'AIC avrà l'opportunità di controllare i dati utilizzati da AIFA per lo svolgimento del procedimento, nonché il valore delle somme corrisposte.

Il consolidamento di tali dati consentirà la verifica delle somme corrisposte o la diretta quantificazione di eventuali importi a conguaglio.

I farmacisti del SSN sono tenuti a provvedere al perfezionamento delle procedure standard dei registri entro e non oltre i successivi 60 giorni dalla progressiva attivazione dei sistemi di rimborso on-line.

- Determina del 17.03.2015 in G.U. n. 69 del 24.03.2015

### Normativa Regionale

#### **PDTA per la gestione della Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)**

E' stato approvato il PDTA per la gestione della Bronco-Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) che è rivolto prioritariamente a: MMG delle Aziende ULSS, Medici Specialisti Pneumologi delle strutture sanitarie sia pubbliche che private accreditate, Infermieri delle Medicine di Gruppo Integrate.

Il Provvedimento demanda ad un decreto del Direttore della Sezione Attuazione Programmazione Sanitaria: l'istituzione di un gruppo tecnico per il monitoraggio delle attività e per le proposte di modifiche del PDTA legate all'evoluzione tecnologica, all'acquisizione di nuove conoscenze scientifiche ed alla necessità di implementazione; le modifiche del PDTA.

- DGR n. 206 del 24.02.2015 in Bur n. 206 del 24.02.2015

#### **Prescrizione della specialità medicinale Tivicay® (dolutegravir)**

L'AIFA, con Determina del 01.10.2014, ha stabilito il regime di rimborsabilità e il prezzo di vendita della specialità medicinale Tivicay® (dolutegravir). Tale specialità ai fini della fornitura è soggetta a RNRL (prescrizione limitativa di centri ospedalieri o di specialisti – infettivo logo), mentre ai fini della rimborsabilità risulta essere in classe H.

E' prescrivibile a carico del SSN per l'indicazione "in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti e adolescenti di oltre 12 anni di età con infezione da HIV".

L'AIFA ha disposto che la prescrizione del farmaco, esclusivamente a favore dei pazienti resistenti agli inibitori delle integrasi, nei quali la posologia è doppia rispetto ai pazienti non resistenti, sia vincolata alla compilazione di una scheda di monitoraggio AIFA e ad un tetto di spesa complessivo di 5 milioni di € nei 24 mesi successivi alla commercializzazione.

L'AIFA, al fine di monitorare l'uso appropriato del farmaco, ha chiesto alle Regioni di trasmettere semestralmente il numero di pazienti resistenti agli inibitori delle integrasi arruolati nei singoli centri. Per tale motivo, la Regione Veneto ha richiesto alle Direzioni Sanitarie, in collaborazione con i Direttori dei Centri prescrittori e con i Direttori delle UO di Farmacia di conservare copia delle schede di monitoraggio, delle quali verranno richieste, nel rispetto delle scadenze comunicate dall'AIFA, le informazioni necessarie al monitoraggio. I dati dovranno essere comunicati alla Regione dalle singole Direzioni Sanitarie che dovranno quindi conservare copia delle schede di monitoraggio.

- Determina del 01.10.2014 in G.U. n. 243 del 18.10.2014

#### **Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 1195661 del 19.03.2015**

Centri autorizzati alla prescrizione del farmaco Tecfidera® (dimetilfumarato) Il provvedimento individua i Centri (Hub, Spoke PS, Spoke) autorizzati alla prescrizione del medicinale Tecfidera® (dimetilfumarato) per il trattamento dei pazienti adulti affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante remittente.

Risultano confermati i Centri autorizzati di cui alla DGR n. 771/2014 con l'aggiunta all'Allegato C (Centri autorizzati alla gestione dei trattamenti farmacologici per la Sclerosi Multipla) della UOC Neurologia del PO Sant'Antonio ULSS 16 Padova.

L'erogazione del medicinale dovrà avvenire attraverso la distribuzione diretta.

- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 139482 del 01.04.2015

### Riclassificazione della specialità medicinale Oralair®

L'AIFA ha riclassificato la specialità medicinale Oralair® che ai fini della fornitura è stata assoggettata a prescrizione medica limitativa RRL (centri ospedalieri o specialisti – allergologi, pediatri ospedalieri, otorini, pneumologi, immunologi), mentre ai fini della rimborsabilità è stata riclassificata in classe A/PHT con diagnosi e PT su template AIFA della validità di 7 mesi.

Oralair® è prescrivibile nel trattamento della rinite allergica moderata/grave dovuta a pollini di graminacee, con o senza congiuntivite, confermata dal test cutaneo positivo e/o dal titolo positivo delle IgE specifiche per i pollini di graminacee negli adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 5 anni che non rispondono alla terapia sintomatica.

Relativamente alla prescrizione di Oralair®, la Regione Veneto ha disposto che il Piano Terapeutico possa essere redatto da parte di:

← specialisti allergologi di strutture pubbliche e di ospedali a cui è stata riconosciuta la funzione di "Presidio Ospedaliero" ai sensi della DGR 2122/2013

← pediatri ospedalieri, otorini, pneumologi, immunologi purché operanti all'interno di Unità Operative/ambulatori di allergologia di strutture pubbliche e di ospedali a cui è stata riconosciuta la funzione di "Presidio Ospedaliero" ai sensi della DGR 2122/2013.

Relativamente alle modalità di dispensazione di

Oralair®, considerata la necessità di effettuare il continuo monitoraggio dei pazienti in trattamento, la Regione Veneto ha disposto che il medicinale venga erogato esclusivamente attraverso la distribuzione diretta.

- Determina AIFA del 09.02.2015 in G.U. n. 46 del 25.02.2015

### Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 139429 del 01.04.2015

Regime di rimborsabilità a seguito di nuova indicazione terapeutica del medicinale Pradaxa® (dabigatran)  
L'AIFA ha esteso la rimborsabilità del farmaco Pradaxa® (dabigatran) per la seguente nuova indicazione terapeutica: trattamento della TVP e dell'EP e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti.

I centri autorizzati alla prescrizione di Xarelto® (rivaroxaban) per la medesima indicazione, si intendono autorizzati anche alla prescrizione di Pradaxa®. Per la prescrizione a carico del SSN, i medici dovranno compilare le schede raccolta dati che AIFA ha reso disponibili all'indirizzo

[www.agenziafarmaco.gov.it/registri](http://www.agenziafarmaco.gov.it/registri).

- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 139452 del 01.04.2015

## VILANTEROLO/FLUTICASONE FUROATO

CODICE ATC: R03AK10, adrenergici associati a corticosteroidi o altri, esclusi gli anticolinergici  
RELVAR ELLIPTA® Glaxosmithkline Spa  
Relvar Ellipta® polvere per inalazione 184 mcg/22 mcg 30 dosi € 49.51 (PVP)  
Relvar Ellipta® polvere per inalazione 92 mcg/22 mcg 30 dosi € 49.51 (PVP). Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali  
Classificazione: CLASSE A ;  
Tipo di ricetta: RR  
Data dell'autorizzazione europea: (procedura centralizzata): 13/11/2013.  
Data AIC 16/02/2015

**Indicazione:** Relvar Ellipta® in entrambi i dosaggi è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età  $\geq 12$  anni nei pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta2-agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno"<sup>1</sup>.  
Relvar Ellipta® al solo dosaggio più basso di 92 mcg/22 mcg è indicato per il trattamento sintomatico degli adulti con BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (Forced Expiratory Volume in 1 secondo, FEV<sub>1</sub>) <70% del valore normale previsto (post-broncodilatatore) con una storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatore<sup>1</sup>

### Posologia e modalità di somministrazione:

**Asma:** Negli adulti e negli adolescenti di età  $\geq 12$  anni, una dose di 92/22 mcg al giorno. Se i pazienti non sono controllati in modo adeguato con Relvar Ellipta® 92/22 mcg, la dose può essere aumentata a 184/22 mcg. I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di Relvar Ellipta® che contiene la dose appropriata di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia<sup>1</sup>.

**BPCO:** Negli adulti di età  $\geq 18$  anni, una dose di 92/22 mcg al giorno. Relvar Ellipta® 184/22 mcg non è indicato nei pazienti con BPCO. Non vi è alcun ulteriore vantaggio della dose da 184/22 mcg rispetto alla dose da 92/22 mcg e vi è invece un potenziale aumento del rischio di

polmonite e di reazioni avverse correlate all'uso dei corticosteroidi sistemici<sup>1</sup>.

### IL NOSTRO GIUDIZIO

L'efficacia della nuova associazione ICS/LABA è stata valutata in molti RCT nel confronto della monoterapia. Non in tutti gli studi si è dimostrata la superiorità dell'associazione nei confronti dei singoli farmaci. Nei pochi RCT che confrontavano la nuova associazione verso fluticasone propinato/salmeterolo, Relvar Ellipta® ha dimostrato una efficacia sovrapponibile. Questa nuova associazione risulta più economica rispetto agli alti dosaggi di FP/salmeterolo col vantaggio dell'unica somministrazione giornaliera. Tuttavia, permangono incertezze sulla sicurezza a lungo termine.

### PUNTI CHIAVE

- Fluticasone Furoato e Vilanterolo costituiscono la prima associazione di ICS/LABA per il trattamento dell'asma e della BPCO con un'unica somministrazione giornaliera; i singoli farmaci in monoterapia non sono stati commercializzati.
- L'efficacia nella terapia asmatica è stata valutata in 3 RCT della durata di 12, 24 e 76 settimane, considerando come endpoint primari nei primi due RCT il FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatatore e il FEV<sub>1</sub> medio durante le 24 ore alla fine della terapia, e nel terzo RCT il tempo alla prima riacutizzazione grave.
- L'efficacia nella terapia della BPCO è stata verificata attraverso due RCT della durata di 24 settimane in cui gli endpoint primari erano la media pesata di FEV<sub>1</sub> (0-4h post-dose) e il FEV<sub>1</sub> (23-24h post-dose) rispetto al valore di base alla fine del trattamento. In altri due RCT, della durata di 52 settimane, l'endpoint primario era il tasso annuale di riacutizzazioni della malattia.
- L'EMA, in base ai risultati di funzionalità polmonare e sul miglioramento delle riacutizzazioni, ha deciso di approvare entrambi i dosaggi (100/25 e 200/25) per il trattamento dell'asma, ma solo il dosaggio più basso per la BPCO.
- Gli eventi avversi più comuni sono stati mal di testa, nasofaringite e infezioni del tratto respiratorio superiore.

- Un'incidenza più elevata di extrasistoli è stata riscontrata nei pazienti asmatici trattati con FF/VI 200/25, per questo la valutazione degli eventi cardiovascolari gravi è stata inclusa nel Risk Management Plan e nello studio SUMMIT, i cui risultati non sono ancora resi noti.
- Nei pazienti trattati per la BPCO è stato riscontrato un aumento della frequenza di polmoniti anche gravi rispetto al placebo; il monitoraggio della sicurezza cardiovascolare è considerata nel "risk management plan" del prodotto.

### Background

L'asma è una delle malattie respiratorie più diffuse nel mondo che è caratterizzata da una infiammazione cronica delle vie aeree con aumento della responsività bronchiale, vari livelli di broncocostrizione e secrezione di muco<sup>2</sup>. Il tasso di prevalenza dell'asma in Italia nel 2010 è del 6.6% negli adulti<sup>3</sup>. Secondo le linee guida più recenti il trattamento dell'asma ha lo scopo di tener sotto controllo i sintomi e ridurre i rischi della malattia e dovrebbe essere periodicamente controllata la risposta terapeutica. Le principali linee guida suggeriscono l'utilizzo di un farmaco broncodilatatore  $\beta 2$  agonista a breve durata d'azione (SABA) per via inalatoria per il trattamento in acuto degli attacchi e in base alla gravità dei sintomi, una terapia di controllo della malattia. Nell'asma lieve e intermittente si può considerare una terapia con corticosteroidi inalatori (ICS) a dosaggi bassi, man mano che i sintomi peggiorano si può aggiungere un  $\beta 2$  agonista a lunga durata d'azione (LABA), si può aumentare la dose di ICS/LABA, si può inserire nella terapia un quarto farmaco come un antagonista dei recettori dei leucotrieni, la teofillina o un antilgE, sino ad arrivare all'utilizzo di corticosteroidi orali nei casi più gravi<sup>4,5</sup>.

La BPCO è una malattia che causa un progressivo deterioramento della funzionalità respiratoria ed è associata a una aumentata risposta infiammatoria cronica nelle vie respiratorie e a livello polmonare verso particelle o gas nocivi. Questa disfunzione respiratoria è associata sia ad anomalie nelle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e sia a distruzione del parenchima (enfisema)<sup>6</sup>. In uno studio del 2007 condotto sulla popolazione

italiana per il progetto ARNO, la prevalenza della BPCO nei pazienti adulti (età  $\geq 45$  anni) è risultata del 3.6%<sup>7</sup>. Il trattamento della BPCO stabile dovrebbe essere caratterizzato da un progressivo incremento della terapia in relazione alla gravità della malattia. Le principali linee guida suggeriscono l'utilizzo di broncodilatatori a lunga durata d'azione, per via inalatoria, anticolinergici o  $\beta 2$  agonisti a cui viene aggiunto un corticosteroide nei casi più gravi<sup>6</sup>.

### EFFICACIA NELL'ASMA

L'efficacia di FF/vilanterolo (FF/VI) in pazienti asmatici di età  $\geq 12$  anni è stata valutata attraverso 3 RCT principali in doppio cieco:

- HZA106827, di 12 settimane, a tre bracci: FF/VI 100/25, FF 100 e placebo<sup>8</sup>.
- HZA106829, di 24 settimane a tre bracci: FF/VI 200/25, FF 200 e FC 500 per due volte al giorno<sup>9</sup>.
- HZA106837, fino a 76 settimane, a due bracci: FF/VI 100/25 e FF 100<sup>10</sup>.

I pazienti eleggibili in questi studi dovevano avere una diagnosi di asma supportata da alcune prove di funzionalità respiratoria effettuate attraverso spirometria. In particolare, è stato valutato il FEV<sub>1</sub> (Forced Expiratory Volume in 1 second), ossia il volume di aria espirata nel corso del primo secondo di una espirazione forzata e indica il grado di pervietà delle vie aeree, che nei soggetti asmatici eleggibili doveva essere tra il 40% e il 90 %del valore predetto. Un altro criterio utilizzato è stato la reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree in seguito a somministrazione di broncodilatatore, ossia il FEV<sub>1</sub> doveva aumentare di oltre 12% e 200 ml dopo inalazione di salbutamolo<sup>4</sup>.

Nei primi due studi, i pazienti eleggibili non dovevano aver avuto una riacutizzazione dell'asma che avesse richiesto l'uso di corticosteroidi orali nelle ultime 12 settimane o accesso al pronto soccorso o ospedalizzazione per asma negli ultimi 6 mesi. Nello studio HZA106827, i pazienti sono stati trattati con dosi medio basse di ICS (FP 100-250 mcg, BD o equivalente) o dosi medio-basse di ICS-LABA (FP/salmeterolo 100/50 mcg, BD o equivalente) mentre nello studio HZA106829 i pazienti erano trattati con dosi di FP di 500 mcg, BD o

equivalente o dosi medie di ICS-LABA (FP/salmeterolo 250/50 mcg, BD o equivalente) per almeno 4 settimane prima dell'inizio.

Per questi due RCT, sono stati valutati due co-endpoint primari: la variazione media del FEV<sub>1</sub> prebroncodilatatore e predose alla fine dello studio rispetto al valore di baseline in tutti i pazienti e la media pesata del FEV<sub>1</sub> durante 0-24 ore post-dose calcolate in una porzione di pazienti alla fine del trattamento. Quindi il primo co-endpoint valutava la funzionalità respiratoria prima di assumere la dose successiva per verificare l'efficacia dell'azione prolungata di questo farmaco dopo 24 ore, mentre il secondo endpoint valutava l'eventuale miglioramento della funzionalità polmonare nel corso di tutta la giornata. I risultati ottenuti con le due dosi sono contraddittori. Infatti, nel primo RCT se la combinazione FF/VI 100/25 è risultata superiore al placebo (da notare però che anche il placebo ha provocato un miglioramento di

entrambi gli endpoint), non si è verificata la superiorità rispetto alla somministrazione del solo corticosteroide (FF 100) per nessuno dei due co-endpoints. Nel secondo studio, la combinazione FF/VI 200/25 è stata superiore in entrambi gli endpoint nei confronti dei due ICS comparator (FF 200 e FP 500 somministrato due volte al giorno).

Il terzo studio HZA106837 aveva reclutato 2.668 pazienti con diagnosi di asma (FEV<sub>1</sub> prebroncodilatatore tra il 50-90%) da almeno un anno e con almeno una riacutizzazione (definita come uso di corticosteroidi sistemici e/o visita al pronto soccorso e/o ospedalizzazione per asma) nell'anno precedente. In questo studio, i pazienti erano trattati con ICS alla dose  $\geq$  200 mcg FP/die o equivalente o con ICS-LABA alla dose 200/100-500/100 mcg FP/salmeterolo o equivalenti per almeno 4 settimane prima dell'inizio. L'obiettivo primario era il tempo alla prima riacutizzazione grave asmatica.

RCT	Durata (weeks)	COMBINAZIONE FF/VI		COMPARATOR		1° COENDPOINT PRIMARIO FEV <sub>1</sub> predose	2° COENDPOINT PRIMARIO FEV <sub>1</sub> 0-24 ore postdose
		N		N		Differenza tra i trattamenti (IC 95%)	Differenza tra i trattamenti (IC 95%)
<b>HZA106827</b>	<b>12</b>	201	<b>FF/VI 100/25</b>	193	<b>Placebo</b>	<b>0.172 (0.087-0.528); p&lt;0.001</b>	<b>0.302 (0.178-0.426); p&lt;0.001</b>
				203	<b>FF 100</b>	<b>0.036 (-0.048-0.120); p= 0.405</b>	<b>0.166 (-0.005-0.236); p=0.060</b>
<b>HZA106829</b>	<b>24</b>	197	<b>FF/VI 200/25</b>	194	<b>FF 200</b>	<b>0.193 (0.108-0.277) p&lt;0.001</b>	<b>0.136 (0.001-0.270) p= 0.048</b>
				195	<b>FP 500 BD</b>	<b>0.210 (0.127-0.294) p&lt;0.001</b>	<b>0.206 ( 0.073-0.339) p= 0.003</b>

La probabilità di avere un attacco grave d'asma entro 52 settimane nei pazienti trattati con FF 100 era stata del 15.9% (95% IC da 13.5% a 18.2%) mentre nei pazienti trattati con FF/VI 100/25 era stata del 12.8% (95% IC da 10.7% a 14.9%). L'Hazard Ratio per FF/VI 100/25 vs FF 100 era dello 0.795 (95% IC da 0.648 a 0.985); tuttavia è da notare che la riduzione del rischio in termini assoluti è bassa (solo del 3.1%), che il comparator è una molecola che non è in commercio e che non è stato effettuato un confronto con la terapia standard.

Un altro RCT di supporto HZA11309111 di 24 settimane era stato disegnato per dimostrare la superiorità di FF/VI 100/25 rispetto al suo naturale comparator FP/salmeterolo 250/50 dopo 24 settimane di trattamento nell'aumento della media pesata della FEV<sub>1</sub> durante 0-24 ore post-dose. La popolazione comprendeva pazienti di età  $\geq$  12 anni con asma persistente non adeguatamente controllata con dosi medie d'ICS, e quindi pazienti eleggibili all'aggiunta del LABA<sup>4,5</sup>. Sono stati osservati miglioramenti della funzionalità respiratoria sia con FF/VI (341 mL)

che con FP/salmeterolo (377 mL) rispetto alla baseline; tuttavia, il nuovo farmaco non è risultato superiore al suo comparator (differenza tra i due trattamenti: -37 mL; 95% IC da -88 mL a 15 mL; p= 0.162).

L'EMA ha approvato entrambi i dosaggi (100/25 e 200/25) per i pazienti asmatici i cui sintomi non sono ben controllati dall'utilizzo di ICS e SABA al bisogno (step-up), invece ha rifiutato di approvare il farmaco per l'altra indicazione richiesta dalla ditta, ossia la possibilità di sostituire il farmaco ICS/LABA con Relvar® nei pazienti asmatici adeguatamente controllati con questa associazione (switch di terapia)<sup>1</sup>.

### EFFICACIA NELLA BPCO

L'efficacia e la sicurezza di FF/VI in pazienti con BPCO di età ≥ 40 anni è stata valutata attraverso 4 RCT principali in doppio cieco:

- HZC12206, di 24 settimane, a 5 bracci: FF/VI 100/25, FF/VI 50/25, VI 25, FF 100 e placebo<sup>12</sup>.

- HZC12207, di 24 settimane a 6 bracci: FF/VI 200/25, FF/VI 100/25, FF 200, FF100, VI 25 e placebo<sup>13</sup>.

- HZC102871 e HZC102970, di 52 settimane, a 4 bracci: FF/VI 200/25, FF/VI 100/25, FF/VI 50/25 e VI 2514.

Gli studi hanno reclutato pazienti con diagnosi di BPCO, confermata dalla spirometria, di persistente ostruzione delle vie aeree come il rapporto  $FEV_1/FVC \leq 0.7$ <sup>6</sup>.

Il rapporto  $FEV_1/FVC$  indica la quota di volume d'aria espulso in un secondo ( $FEV_1$ ) sul volume totale di aria espulsa in un'inspirazione forzata (FVC), che nelle persone sane è superiore a 0.7. I primi due studi si differenziano dagli ultimi due in termini di riacutizzazioni: nei primi due non veniva richiesta una storia di riacutizzazioni mentre nei secondi due venivano reclutati i pazienti con almeno una riacutizzazione nell'anno precedente all'arruolamento.

	VI 25	FF/VI 50/25	FF/VI 100/25	FF/VI 200/25
<b>HZC102871</b>				
Tasso annuale di riacutizzazioni	1.05	0.92	0.70	0.90
Rischio rispetto a VI 25 (95% CI)	/	<b>0.9 (0.7-1.1)</b>	<b>0.7 (0.5-0.8)</b>	<b>0.9 (0.7-1.0)</b>
p		n.a.	n.a.	0.1093
<b>HZC102970</b>				
Tasso annuale di riacutizzazioni	1.14	0.92	0.90	0.79
Rischio rispetto a VI 25 (95% CI)	/	<b>0.8 (0.7-1.0)</b>	<b>0.8 (0.6-1.0)</b>	<b>0.7 (0.6-0.9)</b>
p	/	0.0398	0.0244	0.0004
<b>Pooled</b>				
Tasso annuale di riacutizzazioni	1.11	0.93	0.81	0.85
Rischio rispetto a VI 25 (95% CI)	/	<b>0.8 (0.7-1.0)</b>	<b>0.7 (0.6-0.8)</b>	<b>0.8 (0.7-0.9)</b>
p	/	0.0141	<0.0001	0.0003
Tasso annuale di riacutizzazioni gravi	0.10	0.08	0.09	0.08
Rischio rispetto a VI 25 (95% CI)	/	<b>0.8 (0.6-1.2)</b>	<b>0.9 (0.6-1.4)</b>	<b>0.8 (0.5-1.2)</b>
p	/	0.3133	0.6948	0.2802

n.a.= non applicabile

I primi due studi hanno valutato due co-endpoint primari come la media pesata di  $FEV_1$  (0-4h post-dose) al 168° giorno per valutare gli effetti immediati sulla funzionalità polmonare del farmaco e la variazione del  $FEV_1$  (23-24h

post-dose) rispetto al valore di base al 169° giorno per verificare gli effetti sulla funzionalità polmonare del farmaco dopo molte ore dalla sua somministrazione. Nello studio HZC12206,

sono state dimostrate delle differenze significative per FI/VI 100/25 solo vs placebo in entrambi i co-endpoints e vs FI solo nel primo co-endpoint. Nello studio HZC12207, non si è riscontrata una differenza significativa nei due co-endpoints primari tra FF/VI 200/25 e VI 25. In ogni caso, la combinazione FF/VI 100/25 ha comportato risultati numericamente migliori in entrambi gli endpoint rispetto a tutti gli altri trattamenti (placebo, solo FF 100 o FF 200, VI 25 ma anche FF/VI 200/25).

Gli studi HZC102871 e HZC102970 avevano come obiettivo primario il tasso annuale di riacutizzazioni moderate e gravi della malattia. Nello studio HZC102871, non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa nel tasso di riacutizzazioni tra FF/VI 200/25 e VI 25. Invece, nello studio HZC102970, le popolazioni trattate con la combinazione FF/VI a tutti i dosaggi hanno manifestato un tasso di riacutizzazioni più basso rispetto al gruppo trattato con solo vilanterolo. Nell'analisi pooled dei due studi annuali, tutti i dosaggi di FF/VI hanno dimostrato di ridurre significativamente il rischio di riacutizzazioni moderate-severe della BPCO rispetto al solo vilanterolo anche se non c'è un chiaro trend di dose- risposta.

Se si considerano solo le riacutizzazioni gravi, non si osserva una riduzione del rischio nei soggetti trattati con la combinazione rispetto a quelli col solo vilanterolo. Anche in questo caso c'è da notare che in tutti gli studi che hanno portato all'approvazione del farmaco in Europa il confronto dell'efficacia di Relvar® non è stato effettuato con la terapia standard di riferimento. C'è anche da notare che i pazienti eleggibili per questi studi presentavano una BPCO da moderata a grave; invece, le linee guida internazionali consigliano l'utilizzo dell'associazione ICS/LABA nei pazienti con BPCO grave<sup>6</sup>. L'EMA ha approvato solo il dosaggio 100/25 per il trattamento della BPCO<sup>1</sup>.

### SICUREZZA

I dati di sicurezza sono stati raccolti in un totale di 17109 soggetti che avevano assunto FF/VI negli RCT per il trattamento dell'asma (57.7%) e della BPCO (42.3%).

### ASMA

Negli RCT dell'asma, gli eventi avversi si sono verificati nel 58% dei pazienti trattati con FI/VI

100/25, nel 54% di quelli trattati con FI/VI 200/25, nel 55% con FF 100 e nel 27% di quelli con placebo. Gli eventi avversi più comuni nei pazienti con asma sono stati mal di testa (17% FI/VI 100/25 vs 12 % FI/VI 200/25 vs 5% placebo), nasofaringite (14% vs 10% vs 5%) e infezioni del tratto respiratorio superiore (7% vs 7% vs 1%).

La valutazione del rischio di polmoniti è risultata particolarmente importante visto che è ben noto un aumentato rischio associato all'utilizzo degli steroidi.

Lo 0.6% dei pazienti trattati con FI/VI 100/25 e l'1.1% dei pazienti trattati con FI/VI 200/25 ha presentato polmoniti durante gli studi rispetto allo 0.6% del gruppo trattato solo con FF e allo 0.2% del placebo. L'incidenza delle polmoniti gravi è stata bassa e simile tra i gruppi.

Un'incidenza più elevata di extrasistoli è stata osservata nei pazienti trattati con FF/VI 200/25, per questo la valutazione degli eventi cardiovascolari gravi è stata inclusa nel Risk Management Plan e nello studio SUMMIT, i cui risultati non sono ancora resi noti.

### BPCO

Nell'analisi pooled degli RCT della BPCO con durata di 52 settimane, il 77% della popolazione trattata con FI/VI 100/25 aveva riportato eventi avversi rispetto al 70% di quelli trattati con il solo vilanterolo. Gli eventi avversi più comuni nei pazienti con BPCO sono stati nasofaringite (13 % FI/VI 100/25 vs 6% placebo), infezioni del tratto respiratorio superiore (10% vs 2%) e candidasi orale (7% vs <1%).

L'incidenza delle polmoniti in tutti gli studi della BPCO è stata di circa il 6% nella popolazione trattata con l'associazione rispetto al 3% del gruppo trattato solo con vilanterolo e <1% con placebo. Il rischio relativo di sviluppare polmoniti con FF/VI 100/25 rispetto a VI 25 è stato dello 1.8 (1.2-3.0 p=0.01) e di sviluppare polmoniti gravi del 3.0 (1.4-6.8; p=0.07).

### COSTO

Il costo di un mese di terapia con Relvar® indipendentemente dal dosaggio è di € 49.51 rispetto ai €41.22 della terapia mensile con fluticasone propionato/ salmeterolo 200/100/die, € 57.75 € con il dosaggio

Aprile 2015

InfoFarma 2

500/100/die, €75.59 € con quello di 1000/100/die.

La terapia mensile con budesonide / formoterolo costa dai €26.01 del dosaggio 160/9/die ai €131.40 del dosaggio 640/18/die. La terapia mensile con fluticasone propionato / formoterolo costa dai €31.35 del dosaggio 200/20/die, €47.66 del dosaggio 500/20/die ai €70.28 del dosaggio 1000/40/die.

#### VISTO DAGLI ALTRI

##### Scottish Medicines Consortium (Scozia).

**Asma.** Relvar Ellipta è stato approvato per il regolare trattamento dell'asma in adulti e adolescenti con età  $\geq 12$  anni quando una combinazione LABA/ICS è appropriata, ossia in pazienti non adeguatamente controllati con ICS e SABA. Sono presenti alcune alternative ISC/LABA a più basso costo.

[www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk) pubblicato il 9 giugno 2014.

**BPCO.** Relvar Ellipta è stato approvato nel trattamento di pazienti con BPCO grave (FEV1 < 50% del predetto).

[www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk) pubblicato il 7 aprile 2014

#### RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002673/WC500157635.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002673/WC500157635.pdf)
2. J.T. Olin et M.E. Welchsler, BMJ 2014; 349:g5517.
3. R. de Marco et al., Eur. Respir. J. 2012; 39: 883-92.
4. GUIDA POCKET per la diagnosi e il trattamento dell'asma, Adattamento italiano delle Linee guida GINA, Revisione 2014
5. SIGN 141- British guideline on the management of asthma, Ottobre 2014.
6. Linee Guida GOLD (Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease), 2015.
7. C. Anecchino et al., Int. J. COPD 2007; 2:567-574.
8. E. R. Bleecker, et al., J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:553-61.
9. P.M. O'Byrne, et al., Eur.Respir. J. 2014; 43: 773-82.
10. E.D. Bateman, et al., Thorax. 2014, 69: 312-9.
11. A. Woodcock, et al. Chest. 2013, 144:1222-9.
12. E.M. Kerwin, et al., Respir. Med. 2013, 107: 560-9.
13. F.J. Martinez, et al., Respir. Med. 2013, 107: 550-9.
14. M.T. Dransfield, et al., Lancet Respir. Med. 2013, 1:210-23.A10BH04, inibitori della dipeptidil-peptidasi 4.

**NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET)****30 Gennaio-27 aprile 2015****NET NEL TERRITORIO**

<b>Principio attivo</b>	<b>Specialità/Ditta Prezzo al pubblico</b>	<b>Indicazioni</b>
<b>Depaglifozin</b>	FORXIGA®- AstraZeneca-spa 28 cpr riv 10 mg. PVP: €53,30 Classe: A- PHT- PT dedicato Ricetta: Rrl (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)	Forxiga® è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico come: Monoterapia: quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia nei pazienti nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza. Terapia di associazione aggiuntiva (add-on): in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, quando questi insieme a dieta e esercizio fisico, non forniscono un controllo adeguato della glicemia.
<b>Empaglifozin</b>	JARDIANCE®- Boeringher-Ingelheim-spa 28cpr riv 10 mg-: Pvp: € 59,22 28cpr 25 mg: Pvp: € 59,22 Classe: CNN Ricetta: Rrl (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)	Jardiance® è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia negli adulti, utilizzato come: Monoterapia: quando la dieta e l'esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo della glicemia nei pazienti per i quali l'uso della metformina non è appropriato a causa di intolleranza. Terapia di associazione aggiuntiva: in associazione con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina, quando questi uniti alla dieta e all'esercizio fisico non forniscono un controllo adeguato della glicemia
<b>Vilanterolo/ Fluticasone</b>	RELVAR ELLIPTA® - GSK Srl 84 mcg /22 mcg - Polvere per inalaz. € 49,51 92 mcg /22 mcg - Polvere per inalaz. € 49,51 Classe: A Ricetta: Rr (ripetibile 10 volte in 6 mesi)	Relvar Ellipta® è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando sia appropriato l'uso di un medicinale di combinazione (beta2-agonista a lunga durata di azione e corticosteroide per via inalatoria): Pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta2 agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno". <b>Vedi pagina 28</b>

<b>Simeprevir</b>	OLYSIO® - Janssen Cilag Spa 150 mg 28 Cps rigide € 13.405,37 150 mg 7 Cps rigide € 3351,34 Classe A PHT Ricetta: Rrl (su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo))	Olysio®, in associazione ad altri medicinali, è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) in pazienti adulti
<b>Olodaterolo cloridrato</b>	STRIVERDI RESPIMAT® - Boehringer Ingelheim It.spa 1 INAL 30dose 2 INAL 30dose 3 INAL 30dose 8 INAL 30dose Scheda monitoraggio AIFA Classe: CN Ricetta: Rr (ripetibile 10 volte in 6 mesi)	Striverdi respimat® e' indicato per laterapia broncodilatatoria di mantenimento in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

## NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
<b>Ceftobiprol medocaril sodico</b>	MABELIO®- Basilea Medical Limited- polvere per soluzione per infusione.10FL 500MG 20ML € 483,74 (ex-factory) Scheda monitoraggio AIFA Classe H Ricetta: OSP	Mabelio® è indicato negli adulti per il trattamento delle seguenti infezioni: - Polmonite acquisita in ospedale (HAP) esclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (ventilator-associated pneumonia, VAP) - Polmonite acquisita in comunità (CAP). Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

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