

Marzo 2015

1

EDITORIALE

Roba da matti

FORUM CLINICO

Conflitto di interessi
nel DSM-5

Le nuove entità
terapeutiche registrate
dalla FDA nel 2014

**POLITICHE DEL
FARMACO**

L'EMA ammorbidisce
la sua politica sul
conflitto di interessi

**NOVITÀ SULLE
REAZIONI
AVVERSE**

Segnalazioni di
farmacovigilanza
anno 2014 dell'ULSS 20

**SINTESI
NORMATIVA
IN
AMBITO SANITARIO**

G.U. dal 16.12.2014 al
15.02.2015 e Normativa
regionale

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

Alogliptin

NET da novembre 2014
a gennaio 2015



InfoFarma

INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E AGGIORNAMENTO SANITARIO

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



L. Bozzini¹
M. Font²

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

ROBA DA MATTI

Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disordini Mentali, meglio conosciuto come DSM 5 e pubblicato a maggio 2013, continua a

sollevare polemiche per il crescente numero di condizioni discutibilmente definite patologiche e per la *rilassata* politica di gestione del conflitto d'interessi finanziari degli autori. Dopo la stesura (nel 2000) del precedente manuale, a fronte di tante critiche, l'associazione degli psichiatri americani (APA) aveva dettato norme di trasparenza riguardo al conflitto, a cui dovevano attenersi i componenti dei gruppi di lavoro responsabili della revisione delle categorie diagnostiche e dell'inclusione di eventuali nuovi disordini mentali nel DSM 5 (vedi articolo pagina 2).

Da parte del gruppo di Lisa Cosgrove e collaboratori è stata da tempo documentata la crescente influenza dell'industria nei confronti dei membri che costituiscono i panel del DSM. In uno studio recente¹, questi ricercatori dimostrano in modo convincente il nesso tra l'inclusione nel manuale di cinque categorie diagnostiche particolarmente discutibili - perché considerate patologiche e il cui trattamento è prevalentemente farmacologico - e il conflitto finanziario dei membri che hanno costituito i relativi panel.

La politica di dichiarazione di conflitto d'interessi implementata dall'APA è in effetti molto lassa: non richiede di specificare per quale attività si sono ricevuti onorari dall'industria, i membri dei panel possono ricevere dalle aziende importi piuttosto alti (fino a 10.000 \$/anno) e possedere fino a 50.000\$ in loro azioni²

Sembra dunque abbastanza ovvio che l'implementazione di una tale politica non sia in grado di limitare una cospicua presenza, specie nei gruppi di lavoro più controversi del DSM, di soggetti con conclamato conflitto di interessi con

l'industria farmaceutica. Per quest'ultima, il conflitto può diventare particolarmente proficuo qualora una nuova diagnosi per un disturbo considerato patologico richieda l'impiego di un medicinale in scadenza di brevetto e sia autorizzato per la nuova indicazione, in tal modo godendo di una notevole estensione temporale della brevettabilità.

Purtroppo le regole lassiste per governare il conflitto d'interessi tra industria della salute e operatori sanitari non è solo questione dell'APA (per quanto il DSM abbia anche un impatto nell'ICD-International Classification on Diseases dell'OMS). Anche le agenzie regolatorie sono un punto nodale di questo conflitto ormai strutturale.

In questo numero riportiamo la posizione che varie associazioni, tra cui l'ISDB, hanno rivolto all'EMA, l'agenzia europea dei medicinali affinché non modifichi (al ribasso) la politica di conflitto d'interessi che nel 2012 aveva implementato per i suoi esperti.

Contrariamente a quanto ci si aspettava, l'EMA ha annunciato, alla fine dello scorso anno, una revisione della politica sulla gestione del conflitto di interessi. La revisione, che secondo EMA dovrebbe permettere un approccio più equilibrato nella gestione del conflitto, è entrata in vigore dal 30 gennaio 2015. Secondo le organizzazioni che firmano il documento di pagina 8, il nuovo regolamento va a rilassare piuttosto che rinforzare detta politica.

Pur concordando con alcuni osservatori che una politica di trasparenza, limitata unicamente come dichiarazioni esplicite degli eventuali rapporti finanziari dei decisori con l'industria farmaceutica, non basta per garantire una obiettiva presa di decisioni, è sicuramente imprescindibile per migliorarne l'operato, a condizione però che non diventi come quella proposta dell'APA per lo sviluppo del DSM 5, un inutile proforma.

1. Cosgrove L et al. Tripartite Conflicts of Interest and High Stakes Patent Extensions in the DSM-5. *Psychother Psychosom* 2014;83:106-113.

2. APA Official Actions - Policy on Conflicts of Interest Principles and Guidelines: With Special Interest for Clinical Practice and Research. In www.psychiatry.org/.../Position-2010-Conflicts-of-Interest-Guidelines.pdf Accesso Febbraio 2015

L Bozzini¹
M Font²

1. Farmacista, Verona
2. Farmacista ULSS 20
Verona

CONFLITTO D'INTERESSI NEL DSM-5

Il Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) è

un sistema di classificazione dei più comuni disturbi (o disordini) mentali ed uno degli strumenti diagnostici tra i più utilizzati nella pratica clinica e nella ricerca in psichiatria. La sua finalità è di contribuire a migliorare il processo diagnostico, il trattamento, la riabilitazione e la ricerca (clinica, epidemiologica, sociale, forense, assicurativa, ecc) nell'ambito della psicopatologia. Dalla prima versione del manuale, pubblicato dall'American Psychiatric Association (APA) nel 1952, sono state predisposte altre quattro versioni, l'ultima del 2013 è la DSM-5¹. Malgrado la politica sui conflitti d'interessi implementata dall'APA, oltre il 50% degli estensori del manuale presenta legami finanziari con le aziende farmaceutiche.

APA e conflitto di interessi

Dopo che fu documentato un palese legame tra autori del precedente manuale (DSM-IV) ed aziende produttrici di farmaci utilizzabili in disturbi mentali in esso descritti, in particolare in condizioni cliniche definite discutibilmente patologiche², l'APA elaborò una serie di norme sul conflitto di interessi che obbligavano quanti erano coinvolti nella elaborazione del DSM-5 a dichiarare la loro posizione in merito. In particolare, dovevano presentare l'elenco di eventuali interessi maturati nel corso degli ultimi tre anni precedenti l'inizio dei lavori e nel corso della permanenza nel gruppo di lavoro sul DSM³.

La politica dell'APA, finalizzata al recupero di una maggiore trasparenza, venne accolta con favore dalla comunità scientifica rappresentando un passo importante per riproporre e riqualificare l'immagine pubblica dell'associazione.

La domanda che a questo punto si pone è la seguente: nella stesura del DSM-5, le linee di comportamento dettate dall'APA sono state rispettate ed efficaci?

Interessi dei gruppi di lavoro del DSM-5

Un recente studio ha valutato la possibile influenza di particolari interessi nel corso della stesura della quinta versione del manuale. In particolare, l'attenzione è stata focalizzata su sei diagnosi piuttosto controverse (Tabella), cinque di nuova inclusione ed una di esclusione, indagando su eventuali legami finanziari tra componenti dei gruppi di preparazione del DSM ed aziende finanziatrici di studi clinici per le indicazioni di interesse farmacoterapico⁴. Per queste sei diagnosi i ricercatori hanno identificato un totale di 13 studi clinici che hanno coinvolto 11 farmaci.

NUOVE DIAGNOSI INCLUSE NEL DSM-5

Disturbo di disregolazione dirompente dell'umore nel bambino (Disruptive Mood Dysregulation)
Disturbo neurocognitivo lieve (Mild Neurocognitive Disorder)
Disturbo da alimentazione incontrollata (Binge Eating Disorder)
Disturbo disforico premestruale (Premenstrual Dysphoric Disorder)
Disturbo dello spettro autistico (Autism Spectrum Disorder)

DIAGNOSI ESCLUSA DAL DSM-5

Disturbo depressivo maggiore in caso di lutto (che rientra come depressione maggiore)

Quindici componenti su 55 (27%) dei gruppi di lavoro su una di queste sei diagnosi (membri dei 13 panel di cui è costituito il DSM-5) presentavano almeno un legame con un'azienda interessata all'indicazione attinente. La stessa situazione si è verificata tra 19 membri su 33 (61%) dei gruppi responsabili per la validazione finale del DSM-5 (i membri della task force). In tre studi su 13 (23%), uno specialista coinvolto nella stesura del DSM-5 è stato ingaggiato da una delle società interessate come relatore in congressi⁴. In tre casi, anche il principale investigatore dello studio clinico ha partecipato alla preparazione del DSM-5, mentre solo in un caso nessuno dei ricercatori coinvolti negli studi ha preso parte alla preparazione del nuovo manuale diagnostico⁴.

L'inclusione nel DSM-5 di cinque nuovi disturbi mentali e la modifica al ribasso dei criteri di uno di essi ha dato origine a numerosi dibattiti e controversie, con forti critiche per il fatto che essi sono stati considerati patologici e necessitanti anche di terapie farmacologiche. Un altro effetto, prodotto da condizioni mentali in cui è previsto l'impiego di medicinali, riguarda l'estensione della loro brevettabilità (in scadenza) in quanto autorizzati per una nuova indicazione.

Il disturbo da alimentazione incontrollata e la depressione maggiore in caso di lutto

Si riserva un breve accenno al disturbo da alimentazione incontrollata e alla depressione maggiore in caso di lutto, per lasciare più spazio al disturbo che riguarda un numero molto ampio di persone, vale a dire la disforia premestruale.

Per quanto concerne il disturbo alimentare, rispetto al precedente manuale, il DSM-5 riduce il numero di abbuffate necessarie per fare diagnosi, passando da due ad una a settimana ed abbrevia anche i mesi da analizzare, da sei a tre. In altri termini, abbuffarsi dodici volte in tre mesi non sarà più segno di golosità o disponibilità di buon cibo, ma di malattia mentale.

Nel manuale precedente, i sintomi della depressione – umore abbattuto, scarsa energia, insonnia, senso di inutilità, perdita di piacere e variazioni di peso – dovevano persistere per almeno due settimane per soddisfare i criteri di episodio depressivo maggiore. Il manuale non prevedeva però che una persona dovesse ricevere una diagnosi di depressione per lutto, a meno che i sintomi non persistessero più di due mesi. Il DSM-5 ha eliminato questa "esclusione per lutto", che ora può essere diagnosticato come depressione maggiore anche nei primi due mesi dopo la morte di una persona cara e trattato con farmaci. Tale decisione è stata da molti criticata, temendo che incoraggi un'eccessiva medicalizzazione⁵

Il disagio pre-mestruale

Un articolo dal titolo molto significativo "Colonizzazione industriale della psichiatria: implicazioni pratiche ed etiche del conflitto di interessi finanziario nel DSM-5", affronta in modo molto documentato questa

problematica puntando l'interesse sull'interferenza industriale relativamente alla medicalizzazione del disagio pre-mestruale (o disturbo disforico pre-mestruale)⁶. INFOFARMA intende presentare ai lettori buona parte di questo articolo.

"Nel DSM-5 il disagio pre-mestruale è stato per la prima volta incluso come un disturbo dell'umore. Ricerche condotte per decenni non sono riuscite a fornire un supporto empirico chiaro e coerente a tale condizione quale entità patologica distinta, mentre notevoli problemi metodologici sono stati ravvisati in studi che ne sostengono un'eziologia ormonale. Anche l'affidabilità della diagnosi è stata fonte di notevoli critiche per il fatto che non esistono valutazioni diagnostiche standardizzate.

Nonostante i quesiti e le controversie sulla base empirica a sostegno della validità ed affidabilità della diagnosi del disturbo, il modello ormonale e dei neurotrasmettitori alla base della condizione è stato fortemente commercializzato e utilizzato per promuovere il trattamento con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). In questo modo, le donne sono state incoraggiate a trascurare il contesto in cui le loro emozioni si manifestano e a fissare l'interesse sui disturbi prodotti da cambiamenti ormonali premestruali o da deficit di serotonina. Come numerose femministe hanno sottolineato, la diagnosi di disturbo disforico pre-mestruale non solo supporta lo stereotipo di donne con emozioni labili, ma svaluta anche il riconoscimento del ruolo che stress, abuso sessuale e violenza giocano nelle esperienze di disagio emotivo della donna.

Aspettative tradizionali della femminilità sono di fatto celate quando il proprio vissuto è marcato come disturbo disforico pre-mestruale, perché questa etichetta incoraggia le donne a interpretare il conflitto come un fenomeno interiore piuttosto che interpersonale. Con la scelta di includere la condizione nella categoria dei disturbi dell'umore, il gruppo di lavoro del DSM-5 ha marginalizzato il ruolo dei fattori relazionali e di altri fattori contestuali in esperienze di disagio emotivo. E, dal momento che sono previsti interventi farmacologici come razionale per l'inclusione della disforia nel DSM, il gruppo ha giocato al servizio dell'industria. Infatti, il disturbo potrà essere commercializzato

come entità di malattia reale, necessitante di trattamento con farmaci”.

In tale direzione sembra muoversi anche la FDA, dal momento che, come sta scritto nel DSM-5, “vi è già una certa accettazione della disforia pre-mestruale come categoria indipendente da parte dei regolatori federali per il fatto che diversi farmaci hanno ricevuto l’indicazione per il trattamento di tale condizione”¹.

Conflitto di interessi ed estensione della brevettabilità

La possibilità di ottenere una estensione della durata del brevetto di un medicinale scaduto o in via di scadenza è possibile se si allargano le indicazioni di questo medicinale ad una nuova patologia.

E’ riportato nell’articolo succitato⁶: “Quando il brevetto del Prozac® (fluoxetina), blockbuster dell’azienda Eli Lilly stava per scadere riducendo drasticamente i profitti, la compagnia ha avuto la possibilità di ampliarne la durata utilizzando la diagnosi di disforia per giustificare la richiesta di registrarlo come Sarafem® (identica formulazione del Prozac®).

Il riconfezionamento del Prozac come Sarafem nel 2003 è stato senza dubbio aiutato dai rapporti finanziari tra APA, DSM, industria ed FDA. La maggioranza dei membri del gruppo DSM-IV disforia aveva legami con l’industria, e l’expert opinion della FDA che il disturbo è una malattia ‘reale e distinta’ è stata determinante per ottenere approvato Sarafem®/Prozac®. Un decennio più tardi, nonostante le vigorose critiche femministe sulla validità e l’affidabilità di questa diagnosi psichiatrica, l’approvazione facilitata dei farmaci per trattare la disforia pre-mestruale è stata usata per giustificarne l’inclusione nel DSM-5”.

Una politica fallimentare sul conflitto di interessi

La politica di trasparenza implementata dall’APA non ha prodotto significativi miglioramenti nel prevenire la comparsa di forti bias, sia nel processo di revisione dei vari panel, sia nella presa di decisioni da parte della Task force. Un precedente studio eseguito dagli stessi autori⁷ dimostrava come, malgrado una maggiore trasparenza, i vincoli finanziari risultavano

ancora molto forti, tanto che il 69% dei membri della task force del DSM-5 aveva rapporti economici con l’industria, un incremento del 21% rispetto il DSM-IV. Come atteso, i panel più in discussione sono risultati quelli per i quali il trattamento farmacologico risultava l’intervento di prima linea.

Se si vuole un vero miglioramento nell’evitare i bias attuali, occorre includere nei panel solo membri senza rapporti finanziari con l’industria. L’esclusione dovrebbe pure riguardare i ricercatori principali di studi su disordini valutati dal DSM.

Riferimenti bibliografici

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 5. Washington. *American Psychiatric Association*, 2013
2. Cosgrove L et al. Financial ties between DSM-IV panel members and the pharmaceutical industry. *Psychother Psychosom*. 2006;75:154-60),
3. APA Official Actions - Policy on Conflicts of Interest Principles and Guidelines: With Special Interest for Clinical Practice and Research. In www.psychiatry.org/.../Position-2010-Conflicts-of-Interest-Guidelines.pdf Accesso Febbraio 2015
4. Cosgrove L et al. Tripartite Conflicts of Interest and High Stakes Patent Extensions in the DSM-5. *Psychother Psychosom* 2014;83:106-113
5. http://www.lescienze.it/news/2013/02/02/news/la_nuova_edizione_della_bibbia_della_psichiatria_il_dsm-5-1489636/
6. Cosgrove L, Wheeler EE. Industry’s colonization of psychiatry: Ethical and practical implications of financial conflicts of interest in the DSM-5. *Feminism & Psychology* 2013; 23:93–106)
7. Cosgrove L ; Krinsky S: A comparison of DSM-IV and DSM-5 Panel members’ financial associations with industry: a pernicious problem persists. *PLOS Medicine*, 2012; 9 e1001190.

L Bozzini

Farmacista, Verona

LE NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE REGISTRATE DALLA FDA NEL 2014

Il Center for Drug Evaluation and Research (CDER) dell'agenzia regolatoria dei farmaci americana (FDA) ha approvato nel 2014 centinaia di nuovi medicinali, per la maggior parte varianti o modifiche di prodotti già esistenti come, ad esempio, nuovi dosaggi di prodotti già in commercio o formulazioni di generici. Secondo il CDER, questi nuovi medicinali permettono una migliore qualità delle cure, una maggiore disponibilità di farmaci, più scelta per i consumatori e un mercato competitivo in grado di migliorare l'accessibilità e la salute pubblica. Tra i

prodotti che nel complesso hanno ottenuto l'autorizzazione, 41 farmaci sono da considerarsi nuove entità terapeutiche (NET), potenzialmente in grado di permettere un avanzamento nella cura di determinate patologie. Il numero di NET approvato nel 2014 è uguale a quello del 2012 e superiore di 5 unità a quello del 2013. Tra il 2005 e il 2013 il CDER ha in media autorizzato 25 NET per anno. Di seguito è riportato l'elenco dei 41 farmaci NET, l'indicazione d'impiego e l'eventuale registrazione Europea.

Tabella 1. Le 41 nuove entità terapeutiche registrate dalla FDA nel 2014

Principio attivo	Designazione CDER	Nome specialità	Indicazione	Registrato in Europa
<i>albiglutide</i>		Tanzeum	Diabete tipo 2	Si
<i>apremilast</i>	A	Otezla	Artrite psoriasica	Si
<i>belinostat</i>	BDEF	Beleodaq	Linfoma periferico a cellule T (PTCL)	Si
<i>blinatumomab</i>	ABCDE	Blinicyto	Leucemia linfoblastica acuta da precursori cellule B (pre-B LLA) Philadelphia - negativa (Ph-) recidivata/refrattaria	Si
<i>ceftolozane/tazabactam</i>	F	Zerbaxa	Infezioni intra-addominali e del tratto urinario	No
<i>ceritinib</i>	BCDE	Zykadia	Cancro polmone non a piccole cellule (NSCLC)	No
<i>dalbavancin</i>	DF	Dalvance	Infezioni cutanee	Si
<i>dapaglifozin</i>		Farxiga	Diabete tipo 2	Si
<i>droxidopa</i>	ADEF	Northera	Ipotensione ortostatica neurogena	No
<i>dulaglutide</i>		Trulicity	Diabete tipo 2	Si
<i>eliglustat</i>	BD	Cerdelga	Malattia di Gaucher	Si
<i>elosulfase alfa</i>	ABDF	Vimizim	Mucopolisaccaridosi di tipo IVA (Sindrome di Morquio A, MPS IVA)	Si
<i>empaglifozin</i>		Jardiance	Diabete tipo 2	Si
<i>efinaconazolo</i>		Jublia	Onicomicosi	No
<i>finafloxacin</i>	D	Xtoro	Otite esterna acuta (otite del nuotatore)	No
<i>florbetaben f 18</i>		Neuraceq	PET per diagnosi Alzheimer o altre cause demenza	Si
<i>idelalisib</i>	ABCDE	Zydelig	Leucemia linfatica cronica, linfoma follicolare, linfoma a piccoli linfociti	Si
<i>ledispavir/sofosbuvir</i>	ACDF	Harvoni	Epatite C cronica genotipo I	Si
<i>metreleptin</i>	ABDF	Myalept	Complicazioni da deficit di leptina	Si
<i>miltefosine</i>	BDF	Impavido	Leishmaniasi	No

<i>naloxegol</i>		Movantik	Stips da oppioidi in adulti con dolore cronica non di origine tumorale	Si
<i>netupitant/ palonosetron</i>		Akinzeo	Nausea e vomito in soggetti sottoposti a chemioterapia	No
<i>nintedanib</i>	ABCDEF	Ofev	Fibrosi polmonare idiopatica	Si
<i>nivolumab</i>	ABCDF	Opdivo	Melanoma metastatico, o non operabile, non rispondente ulteriormente ad altri farmaci	No
<i>olaparib</i>	ABDE	Lynparza	Carcinoma ovarico avanzato	Si
<i>olodaterol</i>		Striverdi Respimat	Malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO)	No
<i>ombitasvir paritaprevir ritonavir dasabuvir</i>	ACDF	Viekira pack	Epatite C cronica genotipo I, compresa cirrosi	Si
<i>oritavancin</i>	D	Orbactiv	Infezioni gravi della cute	Si
<i>peginterferon beta-1a</i>		Plegridy	Sclerosi multipla recidivante	Si
<i>pembrolizumab</i>	ABCD	Keytruda	Melanoma metastatico, o non operabile, non rispondente ulteriormente ad altri farmaci	No
<i>peramivir</i>	F	Rapivab	Infezione influenzale in adulti	No
<i>pirfenidone</i>	ABCDEF	Esbriet	Fibrosi polmonare idiopatica	Si
<i>ramucirumab</i>	BDF	Cyramza	Carcinoma gastrico avanzato o adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea	Si
<i>siltuximab</i>	ABD	Sylvant	Malattia di Castleman	Si
<i>suvorexant</i>	A	Belsomra	Insonnia	No
<i>tasimelteon</i>	BD	Hetlioz	Sindrome da ciclo sonno-veglia alterato (non-24-hour sleep disorder) in pazienti non vedenti	Si
<i>tedizolid</i>	D	Sivextro	Infezioni cutanee acute	Si
<i>tovaborole</i>	A	Kerydin	Onicomicosi delle unghie dei piedi	No
<i>vedolizumab</i>	DF	Entyvio	Colite ulcerosa e malattia di Crohn	Si
<i>vorapaxar</i>	AF	Zontivity	Antiaggregante piastrinico	Si
<i>zolfo esaffluoruro microsfere lipidiche</i>		Lumason	Quando l'immagine ecocardiografica del cuore non risulta soddisfacente	No

A – First-in-Class.

Nuove entità terapeutiche designate dal CDER con tale indicatore) per significare il loro carattere innovativo (17 su 41. Tali prodotti rivestono particolare interesse per il loro potenziale impatto positivo e il contributo specifico alla qualità delle cure mediche e della salute pubblica. Possono

agire secondo un nuovo o specifico meccanismo d'azione per il trattamento di condizioni cliniche, al di fuori di terapie già esistenti per le stesse. Peculiare importanza è riservata dal CDER a *ledispavir/sofosbuvir*, *pembrolizumab*, *vorapaxar*.

B – Rare diseases.

Sono i nuovi prodotti (17) approvati dall'FDA per il trattamento di **malattie orfane o rare**. Tra essi, particolare importanza è assegnata a: *elosulfase* alfa, indicato per il trattamento della mucopolisaccaridosi di tipo IVA (MPS IVA, nota anche come sindrome di Morquio A), causata dalla carenza di un enzima necessario per la degradazione dei glicosaminoglicani; *miltefosine*, per il trattamento di rare forme di leishmaniasi; *siltuximab*, autorizzato per la malattia di Castleman multicentrica (MCD), negativi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'herpesvirus-8 umano (HHV-8); *eliglustat*, indicato nella malattia di Gaucher; *nintedanib* e *pirfenidone*, autorizzati per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica; *metreleptin* indicato per trattare le complicazioni della lipodistrofia conseguenti a deficit di leptina.

C – Breakthrough.

Tra le 41 nuove entità terapeutiche autorizzate dal CDER, 9 sono state designate con tale indicatore. Per la FDA ciò significa che tali prodotti, da soli o in combinazione con uno o altri farmaci, sono destinati al trattamento di una malattia o una condizione grave o potenzialmente letale. Per ottenere questa designazione, i farmaci devono aver già dimostrato significativi miglioramenti, rispetto ad altre terapie, su almeno uno end point clinicamente rilevante (ad es, mediante uno studio). Oltre ad ottenere una procedura accelerata di valutazione e di eventuale approvazione, una terapia breakthrough ha il diritto ad una assistenza più intensiva, da parte dell'FDA, a un programma efficiente dello sviluppo del farmaco.

D – Priority review

Con tale dizione sono state designate dal CDER 25 nuove entità terapeutiche 2014, ritenute potenzialmente in grado di fornire un significativo avanzamento della cura in determinate aree della medicina. Sul piano pratico significa che la loro valutazione deve essere attuata entro 6 mesi anziché, come di consueto, 10 mesi.

E – Accelerated approval.

E' una procedura che consente l'approvazione anticipata per patologie gravi o mortali di farmaci potenzialmente utili, in confronto ai benefici di trattamenti già disponibili. Di solito si basa su end point surrogati (ad es. dati di laboratorio), o altre misure cliniche, considerati ragionevolmente in grado di presagire con probabilità un beneficio del farmaco. Il processo autorizzativo di questo tipo è stato previsto dall'FDA per 8 nuove entità terapeutiche.

F – Fast Track.

E' un processo autorizzativo che accelera lo sviluppo e la revisione di un nuovo farmaco aumentando, ad esempio, il livello di comunicazione tra FDA ed azienda farmaceutica e consentendo la valutazione di parti del dossier (allegato alla domanda di registrazione) prima del suo esame completo. E' stato previsto dal CDER per 17 nuove entità terapeutiche.

Riferimento Bibliografico:

CDER's 2014. Novel New Drugs Access
Febbraio 2015. In
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM430299.pdf>

L'EMA AMMORBIDISCE LA SUA POLITICA SUL CONFLITTO D'INTERESSI Aprendo ancora di più le porte a indebite ingerenze

Alla fine di novembre 2014, l'EMA ha annunciato una revisione della politica sulla gestione del conflitto di interessi in modo che i componenti di comitati scientifici e gli esperti che interagiscono con l'Agenzia non abbiano interessi finanziari o di altro tipo in grado di influenzare la loro integrità ed imparzialità. La revisione che, secondo EMA, dovrebbe permettere un approccio più equilibrato nella gestione del conflitto, entrerà in vigore il 30 gennaio 2015.

L'annuncio della nuova politica è stato dato con particolare enfasi dall'Agenzia europea, ed è stato accolto con interesse anche da quella italiana (AIFA), che si è dichiarata pronta a rivedere in merito il suo regolamento.

Quattro organizzazioni europee operanti in ambito sanitario - Association Internationale de la Mutualité (AIM), International Society of Drug Bulletins (ISDB), Medicines in Europe Forum (MiEF), Nordic Cochrane Centre (NCC) – sostengono invece che la revisione ammorbidisce, anziché rinforza, la posizione conflittuale degli esperti con le aziende farmaceutiche e, con un documento unitario, di seguito integralmente riportato, motivano la loro posizione.

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

Il sistema di valutazione dei prodotti da parte dell'EMA opera principalmente tramite una rete di esperti europei esterni. Costoro agiscono quali componenti di comitati scientifici, gruppi di lavoro o team di valutazione scientifica per conto dell'Agenzia. L'ultima revisione dell'EMA (2012) sulla sua politica sul conflitto di interessi degli esperti fu seguita da forti critiche da parte del Parlamento europeo^{1,2}. Un successivo rapporto formulato da *European Courts of Auditors* (Corte dei Conti Europea) ha spinto a un rafforzamento della politica EMA sul conflitto³.

L'EMA, nonostante controprove tangibili, continua a negare l'influenza che il conflitto di interessi può esercitare

La normativa dell'Unione Europea stabilisce che *"i membri dei comitati scientifici e gli esperti non devono avere interessi finanziari e di altro tipo con l'industria farmaceutica, per il fatto che possono pregiudicare la loro imparzialità"*⁴.

Nonostante ciò, la politica EMA 2014 continua con un artificioso distinguo tra interessi "diretti" e "indiretti", mentre non esistono dimostrazioni che tale distinzione si ripercuota positivamente sull'influenza nei processi decisionali.

Inoltre, il sistema "tariffario" particolarmente oneroso previsto dall'EMA punta a "mitigare" il conflitto, anziché evitarlo. Tale sistema permette ai principali opinion leader e alle organizzazioni di pazienti, fortemente sponsorizzati dalle aziende farmaceutiche, di agire da "esperti", talora in posizioni molto strategiche. Ad esempio, due rappresentanti dei pazienti siedono nel Consiglio di Amministrazione dell'EMA, in rappresentanza di loro organizzazioni fortemente finanziate dall'industria⁵. In base alla direttiva 2014, essi devono solamente, *"se opportuno, essere sostituiti nelle discussioni, deliberazioni e votazioni finali, in rapporto a ogni prodotto medicinale presentato dall'azienda di pertinenza"*⁴. Con il conflitto di interessi, anche se considerato "indiretto", si sottopongono le organizzazioni sanitarie professionali o quelle dei pazienti e dei consumatori alle influenze delle aziende, spesso deleterie per la salute pubblica, mentre, se indipendenti, sarebbero in grado di eseguire correttamente il loro lavoro.

La revisione del 2014 non ha preso una direzione migliore

Il 6 settembre 2013 l'EMA ha organizzato un workshop sul conflitto di interessi. Tra le più importanti questioni sollevate, l'Agenzia ha preso atto della necessità di "evitare" il conflitto piuttosto che "gestirlo", e ciò *"vietando il ricorso ad esperti dell'Agenzia che abbiano, o abbiano avuto, qualsiasi coinvolgimento finanziario con l'industria, e avendo tutti gli assessment scientifici effettuati da dipendenti delle autorità regolatorie competenti"*². Tuttavia, un anno dopo, nel novembre 2014, l'EMA ha pubblicato una

revisione della sua politica che indebolisce quella del 2012 anziché rafforzarla⁴.

Tra i cambiamenti più importanti:

- Il concetto di “livelli di rischio” è stato sostituito dalla formulazione più morbida “livelli di interesse”.
- Anche per una delle più alte responsabilità, quella dello *Scientific Committee Chair*, non si applica più un periodo di “sospensione” di qualsiasi durata quando sono coinvolti interessi finanziari o finanziamenti/sponsorizzazioni ad una organizzazione o istituzione. In altri termini, secondo la revisione 2014, *“l'interesse dichiarato (ad es., possedere azioni di una società o ricevere compensi, rimborsi, onorari, stipendi pagati direttamente da una società farmaceutica) si considera concluso qualora esso non sia più in atto”*⁴. Così un esperto può cessare di operare come opinion leader remunerato a favore di un'azienda giusto prima di entrare a far parte di una commissione dell'EMA, per poi ritornare ancora a fare quello che faceva prima. E, contrariamente all'approccio adottato da diversi Stati membri dell'UE e dagli Stati Uniti, che hanno proposto una normativa finalizzata alla trasparenza dei pagamenti a professionisti del settore sanitario da parte di aziende farmaceutiche al fine di conoscere l'influenza di tali “vantaggi”, la politica EMA 2014 ora esclude dal conflitto la dichiarazione da parte degli esperti del *“rimborso di spese ragionevoli (cioè costi di viaggio e di soggiorno) direttamente connessi alla partecipazione ad una conferenza/seminario”*⁴. Non è questo un modo efficace perché sia esercitata un'influenza?
- I requisiti di trasparenza sono annacquati, il che è inaccettabile in quanto ostacolerà il controllo pubblico. Secondo la revisione 2014, sarà resa disponibile solo la *“pubblicazione (...) dei verbali delle riunioni dei comitati scientifici, compreso - se del caso – il coinvolgimento riservato dei presidenti, membri ed esperti”*⁴. Al contrario, la politica 2012 insisteva sulla *“introduzione della trasparenza sui conflitti di interesse dichiarati durante l'intero*

*processo di revisione scientifica, a partire dai rapporti di valutazione di Relatore - Correlatore (...) fino alle relazioni di valutazione (...) dei vari forum e alla specifica sezione EPAR (o documenti pubblici equivalenti) su tutti i conflitti di interesse dichiarati in tutta la revisione scientifica”*¹.

Un cambiamento che potrebbe essere interpretato come un avanzamento è che una posizione chiave all'interno di una società farmaceutica in una precedente attività lavorativa si traduce adesso in un “non coinvolgimento a vita”, sia in caso di un ruolo esecutivo per ogni medicinale per il quale tale azienda è titolare dell'autorizzazione al commercio”, sia in caso di ruolo guida nello sviluppo del “medicinale in questione”.

Ma pur essendo il ricercatore principale di una sperimentazione clinica di un determinato prodotto medicinale, non gli è proibito di presiedere una consulenza scientifica ad hoc se la sperimentazione clinica è terminata, escludendo in tal modo il periodo di “non coinvolgimento”. Inoltre, i dipendenti dell'azienda farmaceutica senza un ruolo così importante possono ancora operare quali “testimoni esperti” ed avere il diritto di esprimere la loro opinione durante riunioni risolutive dei comitati scientifici. In altri termini, eventuali *“interessi finanziari in atto”* a favore di tali dipendenti *“sono compatibili”*⁴.

Va notato che l'attuazione e l'impatto della politica EMA 2012 sul conflitto non sono stati valutati in modo autarchico. Al contrario, nella revisione 2014 non ha avuto luogo nessuna consultazione pubblica scritta. Perché tanta fretta per indebolire la politica 2012?

Principali raccomandazioni per migliorare le politiche EMA sul conflitto di interessi

Contrariamente a quanto l'EMA ritiene certo, l'evidenza non mostra che le conoscenze o le competenze degli esperti siano maggiori se essi hanno conflitti di interesse con le aziende farmaceutiche. A tale proposito, si veda ad esempio questa dichiarazione aggiunta al paragrafo relativo all'obiettivo della politica sul conflitto: *“E' quindi di massima importanza tendere ad un equilibrio ottimale tra i periodi di sospensione dagli interessi dichiarati rispetto al mantenimento delle conoscenze degli esperti”*⁴. Si

è chiaramente visto che il conflitto di interessi, e anche piccoli regali, influenzano il processo decisionale^{6,7}.

E' stato inoltre dimostrato che i medici con conflitto utilizzano i farmaci meno razionalmente di medici che non confliggono⁸.

Per essere in grado di agire in modo indipendente e nell'interesse pubblico, l'EMA dovrebbe impegnarsi seriamente per evitare il conflitto, incominciando con le decisioni di seguito da noi suggerite.

- Abbandonando la distinzione artificiosa tra conflitto di interessi diretto e indiretto, e considerando la sponsorizzazione e il finanziamento ad una istituzione o ad una organizzazione da parte delle imprese farmaceutiche o dei dispositivi medici un grave conflitto: ciò per garantire che i rappresentanti dei pazienti e delle professioni sanitarie nei Comitati scientifici e nel Consiglio di amministrazione dell'EMA siano indipendenti.
- Rafforzando la propria azione di monitoraggio con la verifica dell'esattezza delle dichiarazioni di conflitto (ad esempio mantenendo contatti con le Autorità nazionali regolatorie sui farmaci e/o il controllo dei registri di trasparenza negli Stati membri, ove esistono, guardando oltre i potenziali conflitti d'interesse ed evitando porte girevoli). Gli atti di trasparenza richiedono che le aziende di prodotti medicali raccolgano e descrivano eventuali rapporti finanziari pubblici con i medici e altri operatori sanitari tramite banche dati on-line accessibili al pubblico al fine di evidenziare potenziali interessi.
- Stimolando procedure decisionali trasparenti e collettive, a partire dal ripristino della precedente clausola di trasparenza sul conflitto di interessi durante l'intero processo (comprese le relazioni di valutazione e una sezione specifica dell'EPAR) e consentendo un maggiore controllo pubblico sulle attività dello *Scientific Advisory Working Party (SAWP)*. Tale organismo svolge un ruolo sempre più importante e anticipato nella predisposizioni di decisioni sulle autorizzazioni all'immissione in commercio, ma la sua modalità di operare

mostra di essere opaca, con una politica sul conflitto applicata ai gruppi di lavoro non certo rigorosa^{4,9}.

- Permettendo, fino a quando non sarà raggiunta l'evidenza scientifica mediante una corretta revisione, di consultare gli esperti con conflitto di interesse nei pochi casi in cui il loro aiuto potrebbe essere necessario per rispondere a una questione specifica.

Riferimenti Bibliografici

1. European Medicines Agency policy on the handling of conflicts of interests of scientific committee members and experts. POLICY/0044 3 april 2012. In http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/10/WC500097905.pdf
- 2 - HAI Europe, ISDB, Medicines in Europe Forum. EU Parliament says no and no again to EMA: Independent groups echo decision. Joint press release May 2012. Accessed on 14 February 2014 In: <http://www.isdbweb.org/documents/uploads/press/EMA.pdf>
- 3 - European Court of Auditors. Selected EU agencies did not adequately manage conflict of interest situations. EU Auditors (ECA/12/39); Luxembourg, 11 October 2012. In http://www.eca.europa.eu/Lists/ECADocuments/INSR12_15/INSR12_15_EN.PDF
4. European Medicines Agency. European Medicines Agency policy on the handling of declarations of interests of scientific committees' members and experts" 10 October 2014. In http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/11/WC500177253.pdf
5. Vedi http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/MB/people_listing_000052.jsp&mid=WC0b01ac0580028c30
- 6 - Prescrire Editorial Staff . The proven, often unconscious, influence of small gifts. *Prescrire Int* 2011; 20:303-305 <http://english.prescrire.org/en/2C5B29060E72ADADF935F20482850678/Download.aspx>
- 7 - Prescrire Editorial Staff "Key opinion leaders: used as a marketing tool by drug companies" *Prescrire Int* 2012; 21 (128): 163-165. <http://english.prescrire.org/en/A96D0247141F7C3B7076ACA4CF3813A7/Download.aspx>
- 8 - Gøtzsche PC. *Deadly medicines and organised crime: How big pharma has corrupted health care*. London: Radcliffe Publications, 2013.
- 9 - AIM, HAI Europe, ISDB and MiEF. Providing "scientific advice" to pharma industry undermines the independence of regulatory authorities. Joint consultation response, 15 July 2014. In <http://www.isdbweb.org/publications/view/providing-scientific-advice-to-pharma-industry-undermines-the-independence-of-regulatory-authorities>

A Salvador¹
M R Luppino²

1. Specializzanda in
Farmacia Ospedaliera,
Università di Padova
2. Responsabile di
Farmacovigilanza
Azienda ULSS 20,
Verona

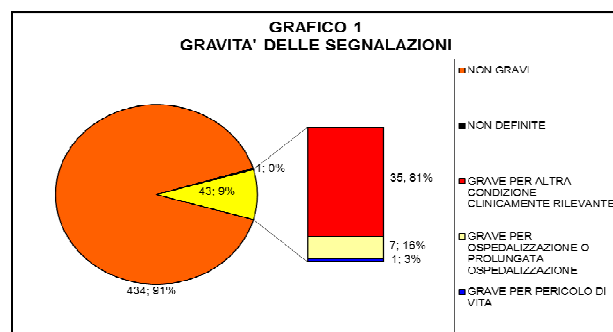
SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA DELLA AZIENDA ULSS 20 ANNO 2014

Nel 2014, le
schede di
segnalazione di
sospette reazioni
avverse da farmaci

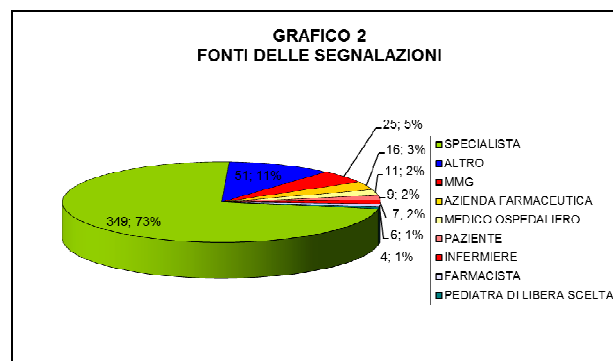
e da vaccini (ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dalla Azienda ULSS n. 20 sono state **478 in totale, pari a un tasso di 1.012 segnalazioni per milione di abitanti**. Per l'Azienda Ulss n. 20 è stato, quindi, ampiamente **superato il tasso di 500 segnalazioni per milione di abitanti**, obiettivo assegnato ai Direttori Generali delle Ulss della Regione del Veneto.

Sul totale delle 478 segnalazioni, 405 erano relative a reazioni avverse correlate alla somministrazione di uno o più vaccini, 72 schede all'uso di uno o più farmaci, mentre 1 sola scheda riportava una reazione avversa verificatasi in seguito alla somministrazione concomitante di un farmaco e di un vaccino. Classificando le 478 schede di segnalazione totali in funzione della gravità, 434 segnalazioni erano non gravi (91%), 43 erano gravi (9%), mentre in un caso, pervenuto da un'azienda farmaceutica, la gravità non è stata specificata.

Tra le 43 segnalazioni gravi, la maggior parte (81%; n=35) è stata valutata come "grave per altra condizione clinicamente rilevante", il 16% (n=7) come "grave per ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione" e solo una ADR ha comportato un "pericolo di vita" (**grafico 1**).



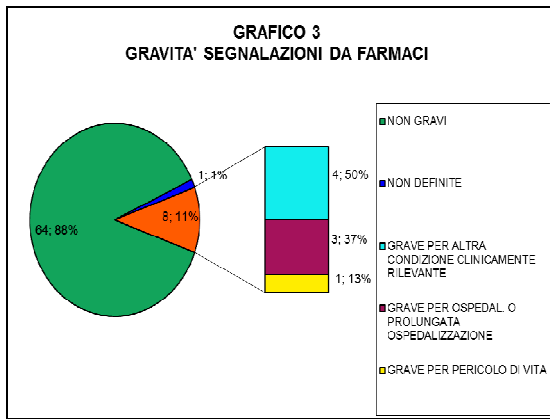
Le tre categorie professionali che hanno segnalato di più sono state lo specialista (74%), la figura definita come "altro" (11%), rappresentata essenzialmente dalle assistenti sanitarie dei Distretti, e il medico di medicina generale (MMG; 5%, **grafico 2**).



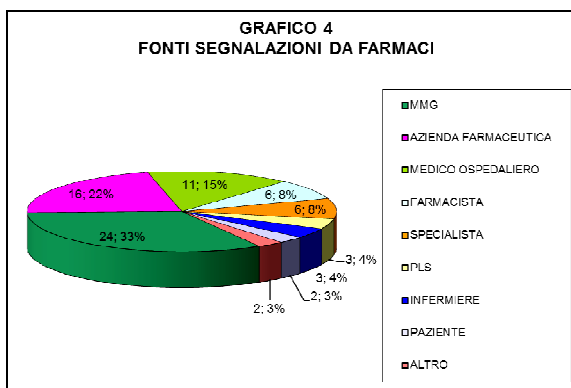
Segnalazioni da farmaci

Sul totale delle 478 segnalazioni, le schede che hanno riportato reazioni avverse correlate all'uso di uno o più farmaci sono state 73 in totale, inclusa la scheda nella quale i principi attivi sospetti erano un farmaco e un vaccino. La maggior parte delle 73 segnalazioni da farmaci è stata classificata come non grave (88%).

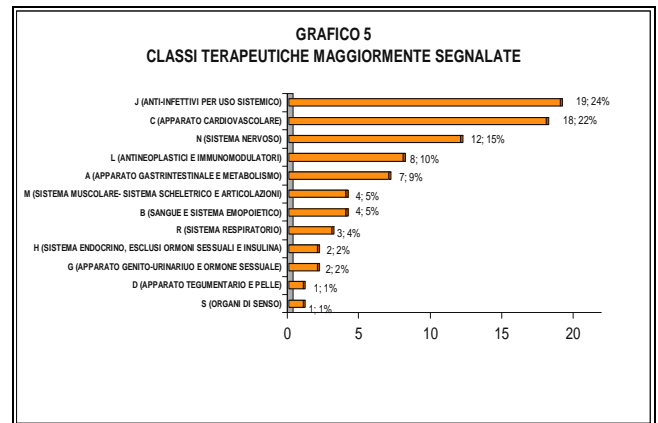
Tra le segnalazioni gravi (11%; n=8), 4 sono state classificate tali per "altra condizione clinicamente rilevante", 3 per "ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione" e solo 1 ha comportato un "pericolo di vita" (**grafico 3**).



Per quanto riguarda la tipologia di segnalatori, la figura prevalente era rappresentata dal MMG (33%), seguito dall'azienda farmaceutica (22%), dal medico ospedaliero (15%), dallo specialista e dal farmacista (entrambi all'8%), ed infine dal pediatra di libera scelta (PLS; 4%, **grafico 4**).



Il totale delle 73 segnalazioni spontanee da farmaci è stato, quindi, valutato in funzione della classe terapeutica di appartenenza dei farmaci sospetti, secondo l'ATC di primo livello. Il numero di farmaci considerato (n=81) era maggiore del corrispondente numero di segnalazioni (n=73), in quanto alcune schede presentavano più di un farmaco sospetto. Le classi terapeutiche più rappresentate sono risultate gli antibiotici, soprattutto beta-lattamici, i farmaci che agiscono sull'apparato cardiovascolare e quelli attivi sul sistema nervoso (**grafico 5**).

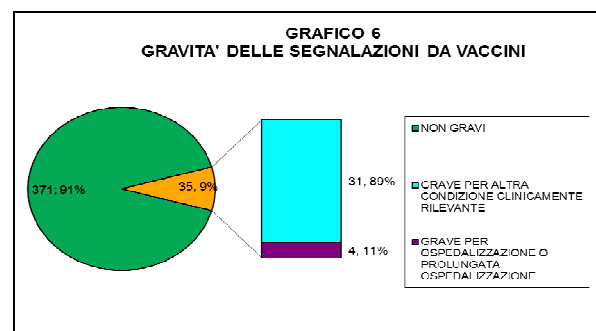


Per quanto riguarda la tipologia di reazioni avverse, le più segnalate sono state quelle cutanee (18%, n=23), seguite da quelle neurologiche (16%; n=20) e da quelle gastrointestinali (12%; n=15). I principi attivi più frequentemente segnalati nel 2014 sono stati l'atorvastatina (10%; n=7), l'amoxicillina/ac. clavulanico (8%; n=6), l'amoxicillina (4%; n=3 di cui 1 grave: shock anafilattico e alterazione della coscienza) e il paracetamolo (4%; n=3 di cui 1 grave: neutropenia aggravata).

Segnalazioni da vaccini

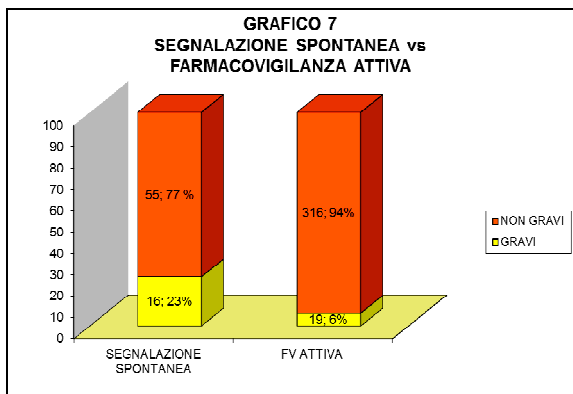
Sul totale delle 478 segnalazioni, quelle relative alla somministrazione di uno o più vaccini sono state 406 (compresa l'unica segnalazione in cui i sospetti erano sia un farmaco che un vaccino). Delle 406 schede, 335 (70%) erano relative al progetto di farmacovigilanza attiva "Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione MPRV confrontata con MPR+V", condotto dall'Università di Padova.

Sul totale delle 406 segnalazioni da vaccini, il 9% delle schede (n=35) è stato classificato come grave (**grafico 6**).

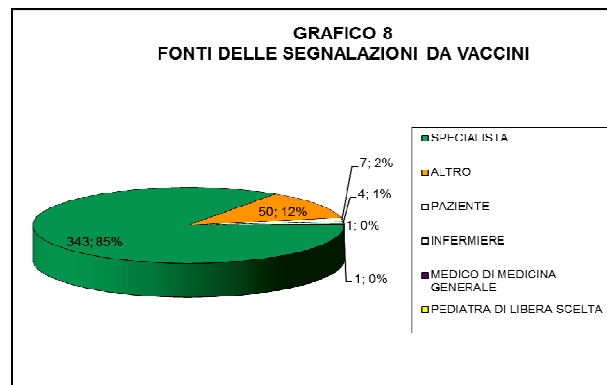


Tra le segnalazioni gravi (n=35), la maggior parte (89%; n=31) è stata valutata come “grave per altra condizione clinicamente rilevante” mentre l’11% (n=4) come “grave per ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione”.

Il confronto, in funzione della gravità delle segnalazioni, tra le schede pervenute grazie al progetto di farmacovigilanza attiva sulla vaccinazione MPRV/MPR+V e la segnalazione spontanea tradizionale ha evidenziato una frequenza maggiore (+17%) di schede gravi tra le segnalazioni spontanee rispetto alle schede del progetto (23% vs 6%; grafico 7).



Relativamente alla fonte delle segnalazioni, per i vaccini il segnalatore più frequente è risultato lo specialista (inteso come il medico dei Servizi Vaccinali) seguito dalla fonte “altro”, ossia le assistenti sanitarie dedicate all’attività di vaccinazione nei Distretti della Ulss (grafico 8).



Di seguito si riportano i quattro vaccini più segnalati nel 2014, con la relativa tipologia di reazioni avverse gravi (Tabella 1).

Tabella 1. Vaccini segnalati più frequentemente nell’Az. Ulss n. 20

VACCINI	N SEGNALAZIONI (%)	ADR GRAVI
PRIORIX TETRA* (morbillo, parotite, rosolia e varicella)	333 (82%)	n. 28 Iperpressie associate a 21 delle seguenti ADR: esantema morbilliforme, sonnolenza, apatia, irritabilità post-vaccinale, herpes labiale, diarrea, perdita di equilibrio, eritema o tonsillite; n. 1 convulsione febbrile; n. 1 perdita di coscienza con ipertonia e globi oculari ruotati in alto
PRIORIX* (morbillo, parotite e rosolia)	32 (8%)	Nessuna ADR grave
INFANRIX HEXA (difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e Haemophilus influenzae tipo b)	15 (4%)	n. 2 Iperpressie associate a diarrea o pianto persistente o rigidità o irrequietezza; n. 1 convulsione febbrile; n. 1 tumefazione della cute con eruzione in sede di iniezione
PREVENAR 13 (Pneumococco 13-valente)	12 (3%)	1 Iperpressia

* vaccini valutati nel progetto di farmacovigilanza attiva

Conclusioni

- Nel 2014, l'Azienda Ulss n. 20 di Verona ha ricevuto 478 segnalazioni di sospette ADR da farmaci e da vaccini, equivalenti ad un tasso di 1.012 segnalazioni per milione di abitanti. Il tasso di segnalazione raggiunto ha superato sia il gold standard stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (300 segnalazioni per milione di abitanti) che il corrispondente tasso di 500 segnalazioni per milione di abitanti individuato dalla Regione del Veneto come obiettivo assegnato ai Direttori Generali delle Ulss.

- Nel comunicare questi dati, tuttavia, va specificato che l'incremento del numero di segnalazioni di sospette ADR registrato nel 2014 è stato supportato dall'attività di farmacovigilanza attiva attraverso il progetto "Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione MPRV confrontata con MPR+V", condotto dall'Università di Padova.

- Per quanto attiene alle segnalazioni correlate ai farmaci, i principi attivi più frequentemente segnalati sono stati l'atorvastatina e, come a livello nazionale (tra i primi 10 principi attivi più segnalati, secondo l'ultimo rapporto AIFA, anno 2013)¹, l'amoxicillina/ac. clavulanico (ADR di ipersensibilità ma anche gastrointestinali) e l'amoxicillina in monoterapia (reazioni di ipersensibilità) e il paracetamolo (reazioni allergiche, gastralgia, neutropenia). Gli operatori sanitari che hanno partecipato più frequentemente all'attività di segnalazione spontanea sono stati i MMG (33%), in controtendenza rispetto alla situazione nazionale (al 4° posto nel rapporto AIFA 2013)¹, i medici ospedalieri (15%), seguiti dagli specialisti e dai farmacisti (8% per entrambe le categorie). Sono, invece, poco rappresentate, come a livello nazionale¹, le figure professionali degli infermieri e dei PLS (4%).

- Per quanto riguarda le segnalazioni da vaccini, la maggior parte delle quali è pervenuta attraverso il progetto di farmacovigilanza attiva sulla vaccinazione MPRV/MPR+V, come atteso, gli operatori sanitari maggiormente coinvolti sono stati gli specialisti e le assistenti sanitarie dei

Distretti della Ulss (97% sul totale dei segnalatori). Considerando la distribuzione delle segnalazioni da vaccini per livello di gravità, l'attività di segnalazione spontanea tradizionale ha fatto registrare una percentuale di schede gravi del 17% maggiore rispetto a quella osservata nel progetto di farmacovigilanza attiva. Le reazioni avverse gravi più frequentemente segnalate in seguito alla somministrazione di vaccini (n=35; 9%) erano rappresentate prevalentemente da iperpiressie (T $\geq 39,5$ °C) associate o meno ad episodi convulsivi o a reazioni correlate alla sede di iniezione.

Riferimenti Bibliografici

1. AIFA. Andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in Italia dal 2001 al 2013. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 12.01.2015).

VigiRete: un'opportunità in più per le Farmacie convenzionate.

Al fine di incrementare la sensibilità nei confronti delle attività di farmacovigilanza, il Centro Regionale di Farmacovigilanza e Federfarma Veneto hanno promosso "VigiRete" (www.vigirete.it), un progetto di comunicazione e di informazione sui temi della sicurezza sui farmaci che consente di migliorare il rapporto di fiducia tra il farmacista e il cittadino. L'adesione a VigiRete dà la possibilità alle farmacie iscritte (titolari/direttori/collaboratori) di usufruire gratuitamente di due corsi FAD sulla farmacovigilanza, con erogazione di 15 crediti ECM. Una volta formati e sensibilizzati, i farmacisti potranno interagire proficuamente con i cittadini promuovendo l'attività di segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse ed inviando le relative schede al responsabile di farmacovigilanza dell'Azienda Ulss n. 20. Alla data del 23/01/2015, le farmacie convenzionate aderenti a VigiRete risultano 25, numero che si auspica possa rapidamente aumentare.

F Schievenin
Farmacista
ULSS 2,
Feltre.

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. dal 16.12.2014 al 15.02.2015 e Normativa regionale

Normativa Nazionale

Legge 648/96

A partire dal 18.12.2014 il medicinale **ataluren (Translarna®)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della distrofia muscolare di Duchenne conseguente a una mutazione nonsense nel gene della distrofina nei pazienti deambulanti di età pari ad almeno 5 anni".

- Determina del 02.12.2014 in G.U. n. 292 del 17.12.2014

Medicinali stupefacenti

Con Decreto del 8 gennaio 2015 sono state aggiornate le **tabelle** contenenti l'indicazione delle **sostanze stupefacenti e psicotrope**.

Nella **tabella IV** sono inserite le sostanze **etizolam** e **meprobamato** mentre nella **tabella dei medicinali**, sezione D, è inserita nella sezione "**Composizioni per uso parenterale contenenti**" la sostanza **lormetazepam**.

- Determina del 19.09.2014 in G.U. n. 234 del 08.10.2014

Normativa Regionale

Flusso DDF3: tracciabilità farmaci somministrati in regime ambulatoriale

A partire dal 2015 i **dati di consumo e spesa** dei **farmaci ad alto costo** somministrati in **regime ambulatoriale** (allegato F alla Nota del Settore Farmaceutico regionale prot. 528454 del 10/12/14), già trasmessi nel Flusso FAROSP, **dovranno essere trasmessi anche nel flusso DDF3** al fine di acquisire informazioni precise e puntuali sugli assistiti trattati.

I farmaci ad alto costo in questione sono farmaci impiegati nelle seguenti aree terapeutiche: oncologia, malattie rare, reumatologia, gastroenterologia, dermatologia, sclerosi multipla.

Il tracciato record dei dati di fase3 (Flusso della Distribuzione Diretta e DPC) dovrà quindi essere integrato con il **canale di erogazione "A = somministrazione interna in regime ambulatoriale"** che dovrà essere utilizzato per l'invio dei dati di consumo e spesa di questi farmaci quando impiegati in ambito ambulatoriale.

- Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 528454 del 10.12.2014

Centri Regionali autorizzati alla prescrizione dei medicinali Aubagio® (teriflunomide) e Gilenya® (fingolimod)

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

- **Aubagio® (teriflunomide)**, indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante remittente: Centri Hub, Spoke PS e Spoke di cui alla DGR n. 771/2014 (Allegato C) con l'aggiunta delle UU.OO. di Neurologia dei P.O. dell'ULSS 12 e dell'ULSS 8;

- **Gilenya® (fingolimod)**, inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 648/96 come farmaco modificante la malattia nella sclerosi multipla recidivante-remittente nei pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con glatiramer acetato: Centri Hub e Spoke PS di cui alla DGR n. 771/2014 (Allegato C) con l'aggiunta delle UU.OO. di Neurologia dei P.O. dell'ULSS 12 e dell'ULSS 8.

- **Sovaldi® (sofosbuvir)**, indicato, in associazione ad altri medicinali, per il trattamento dell'epatite C cronica negli adulti: **specialisti internisti, infettivologi, gastroenterologi** operanti nei **Centri Hub** elencati nel Decreto Regionale n. 224 del 30.12.2014.

- **Prescrizione:** compilazione delle schede informatizzate presenti nel Registro di monitoraggio AIFA. **Dispensazione:** distribuzione diretta da parte della farmacia del Centro prescrittore. Tutti i Centri autorizzati sono tenuti a registrare le caratteristiche dei pazienti e degli outcome in un **database regionale informatizzato** gestito dall'Università degli Studi di Padova. L'**UOC Medicina Generale dell'AOU di Padova** ha il compito di **prescrivere e monitorare le terapie per i pazienti in possesso di un codice STP o ENI attivo** rilasciato dalla Regione Veneto; la **dispensazione** del medicinale è affidata alla **farmacia della stessa Azienda Ospedaliera.**

- Decreto Regionale n. 224 del 30.12.2014
- Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 15177 del 14.01.2015
- Infofarma 6/2014 - Sintesi Normativa in ambito sanitario

Precisazioni sulla prescrizione delle specialità medicinali a base di levotiroxina

Contestualmente all'inserimento nella lista di trasparenza delle specialità medicinali a base di levotiroxina, l'AIFA nel novembre 2013 aveva emesso un comunicato nel quale riportava, trattandosi di medicinali a ristretto margine terapeutico, la necessità di un controllo dei valori di TSH e FT4 dopo 4-6 settimane dall'eventuale sostituzione di un prodotto con un altro.

Data la difficoltà di gestire correttamente questi controlli, in data 15.12.2014 l'AIFA ha emesso un ulteriore comunicato nel quale specifica che:

- la **prima prescrizione** di un trattamento a base di levotiroxina può essere fatta con un **farmaco equivalente. Una volta iniziato il trattamento, tuttavia, si raccomanda la non sostituibilità** del farmaco;
- la **legge attuale consente al medico prescrittore di specificare la non sostituibilità** del medicinale ritenuto idoneo (art. 7 legge 405/2001);
- nell'interesse della salute del paziente, AIFA auspica, nei casi in cui il medico decida la non sostituibilità del farmaco prescritto, che **le autorità sanitarie territoriali non pongano a carico dell'assistito la differenza** fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco previsto.

Per quanto riguarda la Regione Veneto, qualora il medico decida di prescrivere il medicinale branded, apponendo in ricetta la dicitura "non sostituibile", l'esigua differenza di prezzo (0,69-0,93€/confezione) rimane a carico del paziente.

- Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 548409 del 13.12.2013
- Nota Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 556436 del 30.12.2014

Modifica del regime di fornitura del medicinale Proviron® (mesterolone) e introduzione PT AIFA

Con Determina AIFA del 18.12.2014 è stato modificato il regime di fornitura del medicinale **Proviron® (mesterolone)**, impiegato nella terapia dell'ipogonadismo maschile, **da RR a**

RNRL (prescrizione limitativa da parte di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, urologo).

Contestualmente alla modifica è stato introdotto un **PT su template AIFA rinnovabile semestralmente**. Rimane invariato il regime di rimborsabilità del medicinale che rimane pertanto in **classe C**, quindi a totale carico del cittadino.

I pazienti già in trattamento dovranno quindi essere inviati entro i prossimi 6 mesi dagli specialisti autorizzati per la predisposizione del PT; nel frattempo sarà ritenuta valida la prescrizione del medico anche in assenza del PT.

- Determina AIFA del 18.12.2014 in G.U. n. 5 del 08.01.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 28947 del 22.01.2015

Prescrizione della specialità medicinale NovoEight® (turoctocog alfa)

L'AIFA, con Determina del 31.07.2014, ha stabilito il regime di rimborsabilità e il prezzo di vendita della specialità medicinale NovoEight® (**turoctocog alfa**) indicata *per il trattamento e la profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito fattore VIII) e può essere usata in pazienti di tutte le età.*

Tale specialità, in commercio dal 22.12.2014, è soggetta a prescrizione **medica ripetibile (RR) – classe A PT/PHT**. Essendo tale patologia inclusa nell'elenco delle malattie rare, la sua gestione è riservata ai **Centri di Riferimento della Rete delle Malattie Rare**.

L'erogazione deve avvenire in **distribuzione diretta o distribuzione per conto**.

- Determina AIFA del 31.07.2014 in G.U. n. 190 del 18.08.2014
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 33609 del 26.01.2015

Riordino della disciplina di diagnosi e certificazione della celiachia

La DGR n. 2712 del 29.12.2014:

- ridefinisce i protocolli di diagnosi monitoraggio della celiachia per il paziente adulto e pediatrico (*Documento di inquadramento per la diagnosi ed il monitoraggio della celiachia - Allegato A*);
- definisce l'elenco delle prestazioni specialistiche per il monitoraggio della celiachia, le sue complicanze e la prevenzione degli ulteriori aggravamenti, prescrivibili dai MMG e dagli specialisti con il codice di esenzione 659, esclusivamente a favore di pazienti celiaci residenti nella Regione Veneto (**Allegato B**). Le prestazioni devono essere effettuate unicamente in presenza di necessità clinica e comunque non più di una volta all'anno;
- individua i requisiti dei Centri di Riferimento per la diagnosi e la certificazione della celiachia (**Allegato C**);
- approva la nuova modulistica per il rilascio dei buoni acquisto mensili (**Allegato D**).

Tutte le disposizioni riportate nella Delibera dovranno trovare applicazione entro il 1 aprile p.v.

- Deliberazione della Giunta Regionale n. 2712 del 29.12.2014 in Bur n. 10 del 23.01.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 56269 del 10.02.2015

Erogazione di dispositivi per l'autocontrollo e l'autogestione del diabete

Con DGR n. 2696 del 29.12.2014 sono stati modificati gli Allegati A e B di cui alla DGR n. 1067 del 28.06.2013, che disponeva nuovi indirizzi in materia di prescrizione e dispensazione a carico del SSR di dispositivi per l'autocontrollo e l'autogestione del diabete.

Il Provvedimento definisce:

- numero di reattivi rapidi per la determinazione della glicosuria e della chetonuria da utilizzarsi da parte del paziente affetto da **diabete mellito insulino-trattato**: massimo 400 unità/anno;
 - presenza di **diabete temporaneo insorto a seguito della presenza di altre patologie**: 1500 strisce per la glicemia capillare/semestre e 350 lancette pungidito/semestre;
 - autocontrollo e autogestione da parte del paziente in terapia insulinica basal-bolus: possibilità di elevare il numero di aghi per iniettore di insulina a penna da 1800 a 2200/anno in base al numero di somministrazioni giornaliere di insulina.
-
- Deliberazione della Giunta Regionale n. 2696 del 29.12.2014 in Bur n. 10 del 23.01.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 56266 del 10.02.2015

Malattie rare

Con DGR n. 2695 del 29.12.2014 è stato approvato l'elenco dei trattamenti da garantire gratuitamente ai soggetti affetti da malattie rare ematologiche, cistite interstiziale, malattie rare dermatologiche e malattie rare oftalmologiche, secondo il D.M. Sanità 18 maggio 2001, n. 279.

La DGR contiene due allegati:

- **Allegato A**: elenco trattamenti concedibili a carico del SSR;
- **Allegato B**: trattamenti non approvati (cioè che non possono essere erogati in esenzione).

L'erogazione dei trattamenti deve avvenire preferibilmente tramite distribuzione diretta o attraverso la distribuzione convenzionata.

- Deliberazione della Giunta Regionale n. 2695 del 29.12.2014 in Bur n. 10 del 23.01.2015

Prescrizione d'ipolipemizzanti in prevenzione primaria nei pazienti con età > di 80 anni

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

La modifica estende la **rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti ai pazienti con età > 65 anni.**

Relativamente alla prevenzione primaria e più precisamente alla **decisione di AIFA di escludere dalla rimborsabilità a carico del SSN la prescrizione degli ipolipemizzanti nei pazienti con età > 80 anni**, con successiva nota, AIFA ha precisato che **la non rimborsabilità in prevenzione primaria riguarda esclusivamente i nuovi pazienti che iniziano la terapia dopo il compimento degli 80 anni**, in quanto non esistono evidenze in letteratura dell'efficacia e sicurezza del trattamento iniziato a quell'età.

E' quindi consentita la prosecuzione della terapia a carico del SSN nei pazienti dopo il compimento degli 80 anni, già in trattamento con ipolipemizzanti per la prevenzione primaria.

Si precisa che nei pazienti con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito, la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è a carico del SSN per definizione indipendentemente dall'età, dovendosi considerare questi pazienti in prevenzione secondaria.

- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 41358 del 30.01.2015

Medicinali e preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche

Con DGR n. 2526 del 23.12.2014 sono state individuate le tipologie di pazienti e l'iter procedurale per l'erogazione a carico del SSR di medicinali e preparati galenici

magistrali a base di cannabinoidi.

La DGR prevede l'**invio trimestrale al Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regionale, da parte di tutte le Aziende Sanitarie**, di:

- una **relazione riassuntiva** del numero di pazienti trattati ai sensi della DGR stessa, gli esiti clinici e la spesa sostenuta;

- le **informazioni relative agli acquisti di medicinali e preparati galenici magistrali** a base di cannabinoidi effettuati con oneri a carico del cittadino, anche per il tramite delle farmacie convenzionate (compilazione **allegato D**).

- Deliberazione della Giunta Regionale n. 2526 del 23.12.2014

- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 43085 del 02.02.2015

Modifica alla rete regionale delle commissioni preposte alla valutazione dei dispositivi medici

Con DGR n. 2700 del 29.12.2014 sono stati nominati i nuovi componenti della Commissione Terapeutica Regionale dei Dispositivi Medici (CTRDM) per il biennio 2014-2016.

Con il medesimo provvedimento la Rete regionale è stata articolata in due livelli coordinati, uno regionale (CTRDM) e l'altro aziendale (CTA-DM), e sono state ridefinite le rispettive funzioni (allegato A).

Le CTA-DM (aziendali o sovraziendali) dovranno essere istituite entro 120 giorni dall'approvazione della delibera regionale e le delibere aziendali di istituzione dovranno essere tempestivamente trasmesse al Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici della Regione del Veneto.

- Deliberazione della Giunta Regionale n. 2700 del 29.12.2014

- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 54970 del 09.02.2015

ALOGLIPTIN

A10BH04, inibitori della dipeptidil-peptidasi 4

VIPIDIA® Takeda Pharma

Confezione e Prezzo (PVP): 28 cpr riv 25 mg, €55,87 - 28 cpr riv 12,5 mg, €55,87– 28 cpr riv 6,25 mg, €55,87

Classificazione: Classe A; **Tipo di ricetta:** RRL (prescrizione specialistica dell'endocrinologo) PHT, con diagnosi e piano terapeutico dedicato web-based della validità di 6 mesi

Data dell'autorizzazione europea: (procedura centralizzata) del 19 settembre 2013. **Data AIC:** 11/09/2014

Indicazione: Vipidia è indicato negli adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in combinazione ad altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina, quando questi, unitamente a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.

Posologia e modalità di somministrazione: La dose raccomandata di alogliptin è una compressa da 25 mg una volta al giorno come terapia aggiuntiva a metformina, ad un tiazolidinedione, ad una sulfonilurea o ad insulina, oppure come triplice terapia con metformina ed un tiazolidinedione o insulina. Per i pazienti con insufficienza renale moderata o grave sono previste riduzioni della dose (rispettivamente a 12,5 e 6,25 mg)¹.

ALOGLIPTIN + METFORMINA

A10BD13, associazioni di ipoglicemizzanti orali

VIPDOMET® Takeda Pharma

Confezione e Prezzo (PVP): 56 cpr riv 12,5+850 mg, €55,87; 56 cpr riv 12,5+1000 mg, €55,87

Classificazione: Classe A; **Tipo di ricetta:** RRL (prescrizione specialistica dell'endocrinologo) PHT, con diagnosi e piano terapeutico dedicato web-based della validità di 6 mesi

Data dell'autorizzazione europea: (procedura centralizzata) del 19 settembre 2013. **Data AIC:** 11/09/2014 e 29/02/2015

Indicazione: Vipdomet è indicato come trattamento in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2 come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

- in pazienti non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina da sola o in pazienti già in trattamento con la combinazione di alogliptin e metformina.
- in pazienti non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina e pioglitazone (triplice terapia).
- in combinazione con insulina (triplice terapia) in pazienti in cui l'insulina a un dosaggio stabile e la metformina da sola non forniscono un controllo glicemico adeguato.

Posologia e modalità di somministrazione: La dose di Vipdomet deve essere personalizzata sulla base del regime di terapia attuale del paziente. La dose raccomandata è di una compressa da 12,5 mg/850 mg o 12,5 mg/1000 mg due volte al giorno.

Per i pazienti non adeguatamente controllati in duplice terapia con la dose massima tollerata di metformina e pioglitazone, la dose di pioglitazone deve essere mantenuta.

Per i pazienti non adeguatamente controllati in duplice terapia con insulina e la dose massima tollerata di metformina, può essere considerata una dose più bassa di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia.

ALOGLIPTIN + PIOGLITAZONE

A10BD09, associazioni di ipoglicemizzanti orali

INCRESYNC® Takeda Pharma

Confezione e Prezzo (PVP): 28 cpr riv 12,5+30 mg, €55,87 - 28 cpr riv 25+30 mg, €55,87

Classificazione: Classe A; **Tipo di ricetta:** RRL (prescrizione specialistica dell'endocrinologo) PHT, con diagnosi e piano terapeutico dedicato web-based della validità di 6 mesi

Data dell'autorizzazione europea: (procedura centralizzata) del 19 settembre 2013. **Data AIC:** 02/10/2014

Indicazione: Incresync è indicato come trattamento di seconda o terza linea in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 (in particolare i pazienti in sovrappeso) come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico:

– nei pazienti non adeguatamente controllati con il solo pioglitazone e per i quali metformina è inappropriata per controindicazioni o intolleranza.

– in combinazione a metformina (triplice terapia) in pazienti non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina e pioglitazone.

Inoltre, Incresync può essere utilizzato per sostituire compresse separate di alogliptin e pioglitazone in quei pazienti già trattati con questa combinazione.

Posologia e modalità di somministrazione: La dose di Incresync deve essere personalizzata sulla base del regime di terapia attuale del paziente. La dose raccomandata di Incresync è di una compressa da 25 mg/30 mg o 25 mg/45 mg.

Per i pazienti non adeguatamente controllati da terapia duplice con pioglitazone e la dose massima tollerata di metformina, deve essere mantenuta la dose di metformina.

La dose massima giornaliera raccomandata di 25 mg di alogliptin e 45 mg di pioglitazone non deve essere superata³.

IL NOSTRO GIUDIZIO

Alogliptin è il quinto inibitore della DPP-4 per il trattamento del diabete di tipo 2. Nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina, alogliptin non ha dimostrato dei vantaggi se non nella riduzione della frequenza delle ipoglicemie. Permangono le incertezze sulla sicurezza a lungo termine della classe degli inibitori del DPP-4 e l'assenza di prove sulla riduzione delle complicanze del diabete.

PUNTI CHIAVE

- Alogliptin è il quinto inibitore della dipeptidilpeptidasi 4 (DPP-4), dopo sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin, autorizzato in seconda

e terza linea di terapia del diabete di tipo 2.

- A supporto della sua efficacia, sono stati presentati 5 RCT di fase III della durata massima di 26 settimane, che hanno valutato l'efficacia del farmaco in termini di riduzione di HbA_{1c} rispetto al placebo (endpoint I) di cui uno in monoterapia, due in duplice terapia (+ metformina; + gliburide) e due in triplice terapia (pioglitazone ± metformina o sulfonilurea; insulina ± metformina).
- Due RCT di lunga durata (1 anno e 2 anni rispettivamente) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di alogliptin versus un trattamento attivo.

- **Nei 4 studi in duplice e triplice terapia, alogliptin si è dimostrato più efficace nella riduzione dei livelli di HbA_{1c}, con una differenza rispetto al placebo che varia tra - 0,39 % (A 12,5 mg) a - 0,61 % (A 25 mg).**
- **Gli eventi avversi più comuni di alogliptin riscontrati sono mal di testa, infezioni del tratto respiratorio superiore e nasofaringite.**
- **Nel profilo di sicurezza di alogliptin emergono alcune reazioni avverse comuni agli inibitori della DPP-4, come un non significativo aumento dei casi di ricovero per insufficienza cardiaca, le pancreatiti e le reazioni di ipersensibilità; inoltre, da dati post-marketing riscontrati in popolazione giapponese, alogliptin è stato associato ad alcuni casi di epatotossicità.**

Background

Il tasso di prevalenza del diabete nella regione Veneto è del 5,6%⁴. La terapia farmacologica del diabete ha lo scopo di tener sotto controllo i livelli glicemici per prevenire le complicanze a lungo termine della malattia. Infatti, un buon controllo glicemico, con valori di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) <7% (<53 mmol/mol) ha dimostrato di ridurre il rischio di complicanze microvascolari e possibilmente macrovascolare se raggiunto dall'inizio della malattia⁵.

Nei pazienti con diabete di tipo II nei quali le modifiche dello stile di vita non sono riuscite a controllare l'iperglicemia, la maggior parte di linee guida coincidono nel raccomandare la monoterapia con metformina⁵⁻⁹. Qualora l'iperglicemia persista malgrado la terapia, e ciò succede in una gran parte dei pazienti diabetici, si raccomanda di aggiungere un secondo agente ipoglicemizzante selezionato tra le varie classi disponibili, in funzione delle

caratteristiche del paziente e dello stesso farmaco⁵⁻⁹. Tuttavia, varie di queste linee guida raccomandano l'aggiunta di sulfonilurea quando i valori glicemici non sono più controllati con la sola metformina.^{6,9}

Il vantaggio delle nuove classi analoghi del GLP-1 ed inibitori del DPP-4, rispetto ai classici ipoglicemizzanti, molti dei quali inducono un aumento di peso, sembra limitarsi alla riduzione (analoghi del GLP-1) o al non aumento ponderale (inibitori del DPP-4) e ad un minor rischio d'ipoglicemia rispetto alle sulfoniluree o all'insulina¹⁰. Tuttavia, dopo più di 8 anni della loro commercializzazione, non ci sono evidenze disponibili riguardo l'efficacia degli analoghi del GLP-1 e degli inibitori del DPP-4 nel diminuire le complicanze micro e macrovascolari del diabete.

Alogliptin è un inibitore della dipeptidilpeptidasi 4 (DPP-4), enzima che catalizza la degradazione delle incretine, come il glucagone like peptide1 (GLP-1) e il glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP). Le incretine, che vengono secrete fisiologicamente dopo l'assunzione di cibo, aumentano la sintesi e la secrezione di insulina e bloccano il rilascio di glucagone. Bloccando la degradazione delle incretine, alogliptin determina un aumento della loro emivita con conseguente potenziamento del loro effetto ipoglicemizzante fisiologico. L'azione degli inibitori di DPP-4 è quindi glucosio-dipendente e questo spiega la ridotta incidenza di ipoglicemia.

EFFICACIA

L'efficacia e la sicurezza di alogliptin è stata valutata attraverso 5 RCT di fase III in doppio cieco verso placebo di 26 settimane in 2.234 pazienti con diabete di tipo 2, di cui uno in monoterapia, due in duplice terapia (+ metformina; + gliburide) e due in triplice terapia (pioglitazone ± metformina o sulfonilurea; insulina ± metformina). Sono stati arruolati pazienti affetti da diabete di tipo 2 con età compresa tra i 18

e gli 80 anni, con indice di massa corporea (BMI) tra i 23 e i 45 kg/m² e valori di emoglobina glicata (HbA1c) 7-10% (ad eccezione dello studio 011 con HbA1c >8%). La **popolazione più anziana** è poco rappresentata in questi RCT: infatti meno del 20% della popolazione ha o ha più di 65

anni ma soprattutto solo il 2% ha età maggiore o uguale a 75 anni.

L'endpoint primario è stato la variazione di HbA1c alla 26^a settimana rispetto al basale. Tra gli endpoint secondari sono stati considerati i cambiamenti della glicemia a digiuno, le modifiche ponderali e l'incidenza delle iperglicemie marcate.

Studio		Placebo	Alo 12,5 mg	Alo 25 mg
010: Monoterapia ¹¹	N	63	131	128
	Variation. HbA1c vs basale (%)	-0.02	-0.56	-0.59
	Differ. HbA1c vs placebo	/	-0.54*	-0.57*
007: Add on a Gliburide ¹²	N	97	201	197
	Variation. HbA1c vs basale (%)	0.01	-0.38	-0.52
	Differ. HbA1c vs placebo	/	-0.39*	-0.53*
008: Add on a MET ¹³	N	103	210	203
	Variation. HbA1c vs basale (%)	-0.10	-0.61	-0.59
	Differ. HbA1c vs placebo	/	-0.50*	-0.48*
009: Add on a PIO ± MET o SU ¹⁴	N	95	196	195
	Variation. HbA1c vs basale (%)	-0.19	-0.66	-0.80
	Differ. HbA1c vs placebo	/	-0.47*	-0.61*
011: Add on a insulina ± MET ¹⁵	N	126	130	126
	Variation. HbA1c vs basale (%)	-0.13	-0.63	-0.71
	Differ. HbA1c vs placebo	/	-0.51*	-0.59*

*p-value <0.001; MET: metformina; PIO: pioglitazone; SU: sulfonilurea

In tutti gli studi si è osservata una differenza significativa nella riduzione di HbA1c rispetto al placebo (con range di riduzione tra -0,39 % a -0,61 % rispetto alla terapia basale) anche se non in tutti gli RCT si è dimostrata una correlazione tra dose e risposta dei due dosaggi di alogliptin. Per quanto riguarda gli endpoint secondari, i risultati indicano una riduzione della glicemia a digiuno in linea con la riduzione di HbA1c. Dopo 26 settimane di terapia non è stato riscontrato un aumento di peso rispetto al placebo, ad eccezione dello studio 007 dove alogliptin è stato associato a gliburide.

L'efficacia dell'associazione di alogliptin e metformina è stata studiata in 2 RCT di fase III a lungo termine in doppio cieco verso un comparator attivo della durata di 52 settimane (32201PI-044)¹⁶ e di due anni (305)¹⁷. La triplice terapia (MET + Alo 25 + Pio 30) si è dimostrata

più efficace rispetto alla duplice terapia (MET + Pio 45) nella riduzione dei valori ematici di HbA1c. Nell'analisi ad interim a 52 settimane dello studio 305, ancora in corso, è stata dimostrata la non-inferiorità di alogliptin rispetto a glipizide nella riduzione di HbA1c.

Studio		Alo 25 + MET + Pio 30	MET + Pio 45
32201PI-004 ¹⁶	N	303	306
52 settimane	Variation HbA1c vs basale (%)	-0.70	-0.29
	Differenza HbA1c vs PIO 45	-0.42	/

Studio		Alo 12.5 + MET	Alo 25 + MET	Glipizide + MET
305 ¹⁷				
In corso	N	542	537	509
Analisi ad interim a 52 settimane	Variation HbA1c vs basale (%)	-0.62	-0.61	-0.52
	Differenza HbA1c vs Glipizide	-0.10	-0.09	/

SICUREZZA

La sicurezza di alogliptin da solo o associato ad altri farmaci ipoglicemizzanti è stata valutata in 12 studi di fase 2 e 3 e in uno studio di fase 3 ancora in corso, che hanno incluso 6.354 soggetti trattati con alogliptin, 793 con placebo e 2.257 con un comparator attivo. Gli eventi avversi si sono verificati nel 6.6% dei soggetti trattati con alogliptin, nel 64.8% con placebo e nel 68.6% con comparator, di cui rispettivamente il 4.4%, il 3.2% e il 5.8% sono stati considerati gravi. La percentuale di soggetti che ha abbandonato il trial clinico per eventi avversi è stata del 3.9% dei pazienti trattati con alogliptin, del 2.3% con placebo e del 5.8% con comparator.

Gli eventi avversi più comuni con alogliptin sono stati **mal di testa** (5.1% vs 3.8% del placebo vs 5.0% dei comparator), **infezioni del tratto respiratorio superiore** (5.0% vs 4.5% vs 4.2%), **nasofaringite** (5.3% vs 4.4% vs 4.4%). L'incidenza di **ipoglicemie** nei soggetti trattati con alogliptin (0.4%) è stata più alta del placebo (0%) ma minore del comparator attivo (3.5%).

Come per gli altri inibitori DPP-4, è stato riscontrato un aumento del rischio di **pancreatite** nei soggetti in trattamento con alogliptin (7/6354) [0,11%] rispetto a quelli con comparator attivo (1/2257) [0,04%], infatti la pancreatite è inclusa nel risk management plan (RMP) come rischio identificato importante. Dall'esperienza post-marketing che deriva dal Giappone, dove l'alogliptin è entrato in commercio nel 2010, si sono riscontrati dei casi di **reazioni di ipersensibilità gravi** a livello cutaneo, incluso un caso di Stevens Johnson, come per gli altri inibitori DPP-4. Come per vildagliptin, ci sono stati dei casi di disfunzione epatica o di ittero e un caso di insufficienza epatica che hanno indotto a includere l'**epatotossicità** nel RMP come rischio potenziale importante¹.

Per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare, è stato svolto lo studio

EXAMINE¹⁸, disegnato per escludere un eccesso di mortalità cardiovascolare a carico di alogliptin, attraverso un disegno di

Marzo 2015

InfoFarma 1

non inferiorità e successivamente di superiorità, nell'assunzione che un miglior controllo glicemico comporti un beneficio cardiovascolare. Il margine di non inferiorità dell'end point primario composito è stato stabilito per HR di 1,3.

Lo studio EXAMINE, randomizzato in doppio cieco, ha arruolato 5.380 pazienti diabetici, ricoverati dai 15 ai 90 giorni precedenti l'arruolamento, **per aver subito un infarto miocardico oppure per angina instabile**, e seguiti fino a 40 mesi con una media di 18 mesi. Si tratta di una popolazione ad alto rischio CV con un tasso di eventi superiore al 11% nel periodo di 18 mesi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere **alogliptin** oppure placebo. L'endpoint primario composito includeva morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (MACE).

La differenza media nei valori di HbA1c con alogliptin rispetto a placebo è stato di -0.36%. L'incidenza di effetti avversi quali ipoglicemia, cancro, pancreatite e inizio di dialisi è stata simile tra i due gruppi. Il rischio relativo per l'endpoint primario è stato dello 0.96 (CI superiore di 1.16), dimostrando di non avere né un aumento del rischio cardiovascolare ma neppure un effetto di prevenzione. In una valutazione post-hoc effettuata per valutare l'esito insufficienza cardiaca (IC) (non riportata nella pubblicazione dello studio), si è osservato un HR di 1,19, cioè un aumento non significativo del 19% del rischio di ricovero per IC per alogliptin rispetto a placebo¹⁹.

La percentuale degli eventi avversi gravi aumenta consistentemente in questa popolazione ad alto rischio cardiovascolare (33,58% per alogliptin vs 35,54% nel placebo).

COSTO:

Il costo di un mese di terapia con alogliptin è di 59.86 € (prezzo al pubblico) rispetto ai 66.32 € di linagliptin e saxagliptin e ai 66.79

€ di sitagliptin e vildagliptin. Il costo mensile della terapia combinata di metformina e alogliptin è sempre di 59.86 € (prezzo al pubblico) rispetto ai 63.01 € di saxagliptin + metformina, ai 66.32 € di linagliptin + metformina e ai 66.79 € di sitagliptin oppure vildagliptin + metformina.

L'associazione di alogliptin con pioglitazone costa sempre 59.86 € (prezzo al pubblico); gli altri inibitori DPP4 non sono commercializzati in associazione con pioglitazone.

VISTO DAGLI ALTRI

Scottish Medicines Consortium: Alogliptin (Vipidia®) è raccomandato per essere usato dal sistema sanitario nazionale in Scozia solo in duplice terapia o con metformina o con sulfonilurea. (SMC 08.08.2014)
Alogliptin + Metformina (Vipdomet®) è raccomandato per essere usato dal sistema sanitario nazionale in Scozia solo se l'associazione metformina e sulfonilurea non è appropriata. Non è raccomandata la triplice terapia. (SMC 08.08.2014)

Arznei-telegramm: alogliptin non è in commercio in Germania. Allo stato attuale l'Arznei-telegramm sconsiglia l'uso degli inibitori del DPP4 in generale. Nello studio EXAMINE è stato valutato l'effetto di alogliptin sui rischi cardiovascolari in diabetici di tipo 2 con aumentato rischio cardiovascolare. Non si è mostrato nessun effetto positivo sul rischio di infarto, ictus e morte cardiovascolari, e quindi non risulta avere un effetto positivo rilevante per il paziente. AT 2013:44, 73-75

Riferimenti Bibliografici:

- 1.http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002182/WC500152273.pdf
- 2.http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002654/WC500152144.pdf
- 3.[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_)

_Public_assessment_report/human/002178/WC500152200.pdf

4. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete Rapporto Arno Diabete Veneto 2014.
5. Standards of Medical Care in Diabetes—2015; Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S1–S90.
6. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, 2012.
www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guidelin e.pdf (accesso del 10.02.2015).
7. Qaseem A et al. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2012; 156: 218-231.
8. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014.
9. Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete. Gruppo multidisciplinare sui farmaci per il diabete Regione Emilia-Romagna. Linee guida terapeutiche n.5. Aggiornamento novembre 2014.

10. Karagiannis T et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344:e1369 doi: 10.1136/bmj.e1369.
11. DeFronzo RA et al., Diabetes Care, 2008, 31: 2315-2317.
12. Pratley RE, et al., Diabetes, Obes. Metab., 2009, 11:167-176.
13. Nauck MA, et al., J. Cl. Pract., 2009, 63: 46-55.
14. Pratley RE, et al., Curr. Med. Res. Op., 2009, 25: 2361-2371.
15. Rosenstock J, et al., Diabetes, Obes. Metab., 2009, 11: 1145-1152.
16. Bosi E, et al., Diabetes, Obes. Metab., 2011, 13: 1088-96.
17. Del Prato S, Diabetes Obes Metab. 2014 ;16: 1239-46.
18. White WB, et al., N. Eng. J. Med., 2013, 369:1327-1335.
19. [Lisa Nainggolan](#). Withhold Gliptins From Diabetics With Heart Failure?. Medscape, 26 september 2013 <http://www.medscape.com/viewarticle/811705>. (accesso 03.01.2014).

POLITICHE DEL FARMACO.....

nuovo spazio d'informazione accessibile da:<http://politichedelfarmaco.it/>



POLITICHE DEL FARMACO
LO SPAZIO DI RIFLESSIONE DELL'INFORMAZIONE
INDIPENDENTE SUI MEDICINALI

HOME COSA È POLITICHE DEL FARMACO COSA È LA ISDB LE RIVISTE ITALIANE DELL'ISDB CHI SIAMO



Bevacizumab, ranibizumab (e dintorni)... Lo "scarmazzo" continua, in Europa

di Antonio Clavenna

6 Repliche

Il 9 febbraio scorso le federazioni europee dell'industria farmaceutica (EFPIA), delle industrie biotecnologiche (EuropaBio), e degli imprenditori farmaceutici (EUCOPE) hanno presentato una denuncia alla Commissione Europea contro l'Italia, rea di aver approvato un provvedimento legislativo che, per ragioni puramente economiche, promuove l'uso dei medicinali per indicazioni non approvate dall'autorizzazione all'uso in commercio. Pertanto, stando alla de-

ISCRIVITI AL BLOG TRAMITE E-MAIL

Inserisci il tuo indirizzo e-mail per iscriverti a questo blog e ricevere via e-mail le notifiche di nuovi post.

ARTICOLI RECENTI

[Bevacizumab, ranibizumab \(e dintorni\)...](#)
[Lo "scarmazzo" continua, in Europa](#)
[Ricerca indipendente: indicatore di eticità, progresso... diritti e doveri](#)
[Sostenibilità e nuovi farmaci antitumorali](#)
[Le dimissioni di Guido Rasi da Direttore dell'Agenzia Europea dei Medicinali \(EMA\)](#)
[L'introduzione dei nuovi antivirali per](#)

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET)

Novembre 2014 - Gennaio 2015

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Dimetilfumarato	TECFIDERA- Biogen Idec Italia Srl 14 cpr 120 mg. PVP: €214,68 56 cpr 240 mg: PVP: €1.717,37 Classe: A PHT Ricetta: Rrl (su ricetta proveniente di un centro ospedaliero o accompagnata a prescrizione di quest'ultimo (Interferone alfa e beta)	Tecfidera è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente
Ramipril/Amlodipina	ICOMB- Pfizer Italia Srl 30 cpr 5+5mg: Pvp: € 7,81 30 cpr 10 +5mg: Pvp: € 9,21 30 cpr 5+10 mg: Pvp: € 10,26 30 cpr 10+10 mg: Pvp: € 11,66 Classe: A Ricetta: Rr (ripetibile 10 volte in 6 mesi)	Icomb è indicato per il trattamento dell'ipertensione come terapia sostitutiva in pazienti adeguatamente controllati con i prodotti individuali somministrati simultaneamente al medesimo dosaggio della combinazione, ma come compresse distinte.
Sofosbuvir	SOVALDI - Gilead Sciences Srl 1 fl 28 cpr riv 400 mg. PVP: €24.756 Classe: A PHT Ricetta: Rnrl (su prescrizione specialistica internista, infettivologo, gastroenterologo)	Sovaldi è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (<i>chronic hepatitis C, CHC</i>) negli adulti.
Turoctocog	NOVOEIGH- Novo Nordisk Farmaceutici ev 1 fl 250 IU+ siringa 4 ml PVP€ 268,19 ev 1 fl 500 IU+ siringa 4 ml PVP€ 536,38 ev 1 fl 1000 IU+ sir 4 ml PVP€ 1.072,76 ev 1 fl 1500 IU+ sir 4 ml PVP€ 1.609,14 ev 1 fl 2000 IU+ sira 4 ml PVP€ 2.145,52 ev 1 fl 3000 IU+ sir 4 ml PVP€ 3.218,28 Classe A PHT Ricetta: Rr (ripetibile 10 volte in 6 mesi)	Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII). NovoEight può essere usato in pazienti di tutte le età.

*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.

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Afatinib	GIOTRIF- Boehringer-Ingelheim It Spa 28 cpr riv 20 mg 28 cpr riv 30 mg 28 cpr riv 40 mg 28 cpr riv 50 mg prezzo ex-factory: € 2044,34 (tutti i dosaggi). Scheda monitoraggio AIFA Classe H Ricetta: Rnrl (su prescrizioni di centri ospedalieri o specialisti oncologi)	GIOTRIF in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti naïve agli inibitori tirosinchinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR
Axitinib	INLYTA- Pfizer Italia Srl 56 cpr 1 mg Prezzo ex-factory: €798,01 56 cpr 3 mg Prezzo ex-factory: €2.394,03 56 cpr 5 mg Prezzo ex-factory: €3.990,01 56 cpr 7 mg Prezzo ex-factory: €5.586,01 Classe H Scheda monitoraggio AIFA Ricetta Rnrl (su prescrizioni di centri ospedalieri o specialisti oncologo, internista, neurologo)	Inlyta è indicato per il trattamento del carcinoma renale (RCC) avanzato nei pazienti adulti, dopo fallimento di un precedente trattamento con sunitinib o con una citochina.
Bedaquilina	SIRTURO- Janssen Cilag spa 188 cpr 100 mg: Prezzo ex-factory €20.061,50 Scheda monitoraggio AIFA Classe H Ricetta: Rnrl (su prescrizione di centri ospedalieri o da specialisti infettivologo, pneumologo)	SIRTURO è indicato per l'uso negli adulti come parte di un appropriato regime di associazione per la tubercolosi polmonare multiresistente (MDR-TB) quando non può essere utilizzato altro efficace regime terapeutico per motivi di resistenza o tollerabilità. Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.
Decitabina	DACOGEN® - Janssen Cilag Spa Ev 1 fl 50 mg 20 ml Prezzo Ex-factory: € 1.110, 08 Scheda monitoraggio AIFA Classe: H Ricetta: Rnrl (su prescrizione specialistica ematologo, oncologo)	Dacogen è indicato per il trattamento di pazienti adulti di età uguale o superiore ai 65 anni con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LAM) "de novo" o secondaria in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard

Ruxolitinib	<p>JAKAVI®- Novartis 56 cpr 5 mg prezzo ex-factory: € 1.890,20 56 cpr 15 mg presso ex-factory: € 3.780,39 56 cpr 20 mg prezzo ex-factory: € 3.780,39</p> <p>Scheda monitoraggio AIFA Classe: H Ricetta: Rnrl (su prescrizione specialistica ematologo, internista, geriatra)</p>	<p>Jakavi è indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale.</p>
Enzimi proteolitici arricchiti con bromelina	<p>NEXOBRID - Mediound Germany GmbH</p> <p>Polv 2g+gel 20g: PVP € 962,87 Polv 5g+ gel 50g: PVP € 2.407,16 Monitoraggio addizionale Classe CNN Ricetta: OSP</p>	<p>NexoBrid è indicato per la rimozione dell'escara in adulti con ustioni termiche profonde a spessore parziale e completo.</p>
Obinutuzumab	<p>GAZYVARO - Roche spa 1 fl 1000 mg 40 ml. PVP €8.734</p> <p>Classe C Ricetta: OSP</p>	<p>Gazyvaro in associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbilità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena</p>
Ponatinib	<p>ICLUSIG-ARIAD Pharma Ltd.</p> <p>60 cpr riv 15 mg: prezzo ex-factory: €5.369,88 30 cpr riv 45 mg: prezzo ex-factory: €5.369,88</p> <p>Scheda monitoraggio AIFA Classe: H Ricetta: OSP</p>	<p>Iclusig è indicato in pazienti adulti affetti da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica, accelerata o blastica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I • leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) resistenti o intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I.