

Febbraio 2016

1

EDITORIALE

Rischi tardivi

FORUM CLINICO

In attesa dei nuovi
biosimilari

I problemi del testosterone

I nuovi farmaci per la BPCO

DALLA LETTERATURA

Statine e danno renale

Antidepressivi in gravidanza e
rischio di autismo

**NOVITÀ SULLE
REAZIONI AVVERSE**

**§INTESI
NORMATIVA IN
AMBITO §ANITARIO**

G.U. dal 16.12.2015 al 15.02.2016
e Normativa regionale

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

Evolocumab

NET dal 16.12.2015 al 15.02.2016

PER §ORRIDERE

Gli IG NOBEL del 2015



InfoFarma

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E
AGGIORNAMENTO SANITARIO**



RISCHI TARDIVI

In questo numero inizia una nuova rubrica "Dalla letteratura" con due nuovi studi di coorte relativi a problemi di sicurezza in farmaci di ampio utilizzo. Nel primo caso si parla del rischio di danno renale potenzialmente correlato a statine. Nel secondo, di aumento di disturbi autistici correlati all'uso di antidepressivi, in particolare di quelli più utilizzati, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) quando impiegati nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedi pagine 16).

Come spesso capita con gli studi osservazionali, il rischio di fattori confondenti non presi in considerazione dallo studio e l'impossibilità di determinare causalità risultano limitanti. Tuttavia, rispetto gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) risultano molto più adatti per valutare la sicurezza dei trattamenti, in particolare gli eventi avversi che compaiono dopo un uso prolungato oppure molto tempo dopo l'assunzione del farmaco, circostanze che fanno inadatti sia gli RCT, di solito di breve durata, che la segnalazione spontanea come metodo per rilevare tali effetti.

Gli studi osservazionali sono necessari per conoscere il profilo di sicurezza a lungo termine dei farmaci e questi due studi apportano dati importanti per la valutazione del rischio/beneficio, in particolare nella prevenzione primaria con statine. Al rischio già conosciuto di comparsa di diabete con il trattamento prolungato, bisognerà pure considerare il potenziale danno renale da statine.

Pur confermando i risultati da studi precedenti sul possibile legame tra antidepressivi e autismo, è necessaria cautela nell'interpretazione dello studio.

Nel caso di depressione in gravidanza, la scelta di non trattare può comportare grossi rischi per lo sviluppo fisico e neuro-cognitivo del neonato e anche per la madre. La depressione deve essere curata, con farmaci quando necessario (forse con altre classi diverse dai SSRI) e, se possibile, anche senza ricorso ai farmaci.

Senza voler trarre conclusioni affrettate, si possono aggiungere altre tre considerazioni a quanto riportato sopra: in primis, questi risultati meritano, entrambi, ulteriori indagini per confermare o rifiutare le correlazioni osservate. L'utilizzo diffuso di tutte e due le classi e l'importanza dei rischi riscontrati sono troppo importanti per essere trascurati. In secondo luogo, proporre un maggior investimento in studi osservazionali improntati alla rilevazione di effetti avversi a lungo termine, tenendo conto che attualmente i dati della real world evidence consentono lo svolgimento di questo tipo di studi.

Infine, è doveroso notare che sempre più frequentemente arrivano notifiche di effetti avversi potenzialmente gravi appena un farmaco (o una classe farmacologica) ha perso il brevetto. Tale è il caso di statine e antidepressivi SSRI (ma non gli unici). Una recentissima revisione sistematica¹ ha valutato i ritiri del commercio da 462 farmaci dovuti a effetti avversi, rilevando un tempo medio di 4 anni tra il lancio in commercio e la prima segnalazione di effetti avversi per i farmaci immessi in commercio dopo gli anni 60. Ci sono voluti almeno 3 anni ulteriori dalla prima segnalazione al ritiro definitivo dal commercio. Complessivamente sono trascorsi 10 anni dall'entrata in commercio al ritiro per effetti avversi (un tempo comunque vicino alla durata brevettale). Gli autori fanno notare che il ritiro di prodotti dopo segnalazioni di effetti avversi gravi, da meritare la sospensione non è migliorato negli ultimi 60 anni.

1. *IJ Onakpoya; CJ Henegahn; JK Aronson: Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Medicine*

M Font1; G Brazzale1,
L Bozzini2
1. Farmacisti. ULSS 20
Verona
2. Farmacista. Verona

IN ATTESA DEI NUOVI BIOSIMILARI

In Italia attualmente si registra ancora un impiego limitato dei farmaci biosimilari. Per tre di essi finora disponibili, i dati forniti dall'AIFA mostrano un consumo molto contenuto (vedi tabella 1). In confronto ai fattori di crescita e alla somatropina, la classe delle epoietine è quella a maggior utilizzo, anche se i biosimilari di eritropoietina presentano una prescrizione complessivamente limitata. Nel giugno 2008, da parte dell'EMA è stato pubblicato un documento sui rischi associati all'utilizzo di eritropoietine in pazienti neoplastici con anemia da chemioterapia: riduzione del tempo di progressione tumorale,

del tempo di sopravvivenza complessivo ed incremento del rischio di tromboembolismo venoso. In tali pazienti il metodo preferenziale sarebbe la trasfusione¹. Secondo uno studio svolto in quattro Regioni italiane, dal 2009 al 2013 l'uso di questi farmaci in pazienti neoplastici è ancora cospicuo (41% dei trattati con prodotti originator, 54% con biosimilari). Durante il primo anno di trattamento, si osserva un cambiamento (switch) dei prodotti prescritti in circa il 17% dei pazienti, maggiormente orientato verso l'originator².

Tabella 1: Biosimilari: erogazione attraverso strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN 2014

Principio attivo	TOTALE DDD/1000 ab/die	DDD/1000 ab/die Biosimilare*	Spesa pro capite totale (€)	Spesa pro capite totale biosimilari (€)
EPOIETINE	2,9	0,6	4,65	0,58
FILGRASTIM	0,1	<0,1	1,39	0,19
SOMATROPINA	0,3	<0,1	1,76	0,1

* Biosimilare di epoietine: Abseamed, Binocrit, Retacrit

Biosimilare Filgrastim: Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio

Biosimilare Somatropina: Omnitrope

Dati Regionali

Nella Regione Veneto, durante il 2014, le dosi di epoietine biosimilari hanno rappresentato il 44% del totale delle dosi di epoietine distribuite. Nel caso dei fattori di crescita, la percentuale delle dosi di biosimilari è maggiore, raggiungendo il 71%, mentre per la somatropina il ricorso al biosimilare è solo dell'8%.

I dati disponibili da gennaio a settembre 2015 mostrano nel Veneto un progressivo aumento dell'utilizzo dei biosimilari.

In un recente documento della Regione Veneto sui biosimilari³, nell'ambito delle procedure pubbliche di acquisto, è prevista la possibilità di formulare lotti unici, senza

ripartizione del fabbisogno tra originator e biosimilari. Ciò potrà in parte incentivare l'uso dei biosimilari, anche se, per gli ambiti dove l'uso cronico è notevole (eritropoietine nell'insufficienza renale, ormone della crescita e potenzialmente infliximab per le varie indicazioni), un utilizzo dei biosimilari circoscritto ai soli pazienti naive rende limitato il potenziale aumento.

Per questo motivo, il documento regionale suggerisce che i biosimilari di prima generazione (vedi tabella 1), oltre all'uso nei pazienti naive,

siano presi in considerazione ogniqualvolta sussistano le condizioni cliniche per uno switch. Per quanto riguarda l'infliximab, si raccomanda anche per esso l'impiego in pazienti naive, mentre l'eventuale switch dal medicinale di riferimento è considerata un'opzione terapeutica a disposizione del clinico.

I Biosimilari in arrivo

Sono molti i farmaci biologici che vedono il loro brevetto scaduto dal 2013 in poi. Nella tabella 1 sono elencati i principali farmaci biosimilari che sono stati recentemente approvati dall'EMA⁴, oppure in corso di valutazione da parte della stessa Agenzia. La loro pronta immissione in

commercio in Italia rappresenterà un'opportunità di risparmio rilevante per il SSN. A questo proposito, l'ultimo Decreto Legge sugli enti territoriali, convertito con modificazioni dalla Legge n.125 del 6 agosto 2015, precisa che: "alla scadenza del brevetto di un medicinale biotecnologico e in assenza di una concomitante procedura di contrattazione del prezzo di un medicinale biosimilare o terapeuticamente assimilabile, l'AIFA avvia una nuova procedura di contrattazione del prezzo [...] al fine di ridurre il prezzo di rimborso del SSN. Così nella citata Determina del 24 novembre 2015 sono stati considerati i pay-back di trastuzumab, rituximab e dell'insulina lispro da DNA ricombinante.

Tabella 2: Scadenze brevettuali e nuovi biosimilari

farmaco	Biosimilari approvato EMA	Disponibile in Italia (data entrata in commercio)
Interferon-Beta-1A	no	no
Bevacizumab	no	no
Ranibizumab	no	no
Trastuzumab	no	no
Insulina Aspart	in corso di valutazione da parte dell'EMA	no
Enoxeparina	in corso di valutazione da parte dell'EMA (2)	no
Rituximab	in corso di valutazione da parte dell'EMA	no
Adalimumab	in corso di valutazione da parte dell'EMA (2)	no
Pegfilgastrim	Ristempa® autorizzato dall'EMA il 13.04.2015	no
Etanercept	Benepali® autorizzato dall'EMA il 14.01.2016	no
Infliximab	Remsima®; Inflectra® autorizzati dal 10.09.2013/	Si (dal 14/02/2015 e dal 16/02/2015)
Insulina Glargina	Abasaglar®-Autorizzato dall'EMA il 14.10.2014	Si (dal 28.01.2016)
Follitropina alfa	Bemfola® (27/03/2014) ; Ovaleap® (27/09/2013)	Si (dal 29.05.2015) /no

Per quanto tale riduzione possa contribuire al risparmio, rimane il fatto che l'arrivo effettivo in Italia dei nuovi biosimilari mostra di essere ancora notevolmente ritardato rispetto alla data di approvazione europea. (vedi tabella2).

La prima classificazione a classe Cnn* avviene di solito pochi mesi dopo l'approvazione da parte dall'EMA, ma è la riclassificazione definitiva il fattore limitante che l'AIFA dovrebbe superare per accelerare la disponibilità effettiva di questi farmaci.

L'Utilizzo dei biosimilari nell'ULSS 20

Rispetto alla media Regionale dei biosimilari di I^a generazione, l'ULSS 20 mostra indici di utilizzo inferiori di circa il 26% per eritropoietine e fattori di crescita, il 53% per somatropina

La maggioranza dei biosimilari richiede il piano terapeutico (fatta eccezione per infliximab in classe H e insulina glargina in classe A). Per incentivare l'utilizzo dei biosimilari è importante che lo specialista, che predispone il piano terapeutico, inizi la terapia con un biosimilare, nel caso in cui il piano terapeutico non specifichi il nome commerciale, e in particolare nei pazienti naive, il medico di base possa trascrivere il farmaco biosimilare nella ricetta personale.

Tabella 3: Biosimilari in commercio in Italia

Principio attivo	Biosimilare	Classe/PHT/PT
Epoietina	Abseamed [®] , Binocrit [®] , Retacrit [®]	Classe A; PHT. Piano terapeutico
Filgrastim	Nivestim [®] ; Ratiograstim [®] ; Tevagrastim [®] , Zarzio [®]	Classe A; PHT. Piano terapeutico
Follitropina alfa	Bemfola	Classe A; PHT. Piano terapeutico
Infliximab	Inflectra [®] , Remsima [®]	Classe H
Somatropina	Omnitrope [®]	Classe A; PHT. Piano terapeutico
Insulina Glargina	Abasaglar [®]	Classe A- PHT

*Cnn: farmaco non rimborsato, prezzo non negoziato.

Riferimenti Bibliografici

1. Questions and answers on epoietins and the risk of tumor growth and blood clots in the veins. Doc Ref EMEA/CHMP/333962/2008. London, 26 June 2008.

2. Ingrassiotta Y, F Giorgianni, J Bolcato et al: How much are biosimilars used in clinical practice? A retrospective Italian population-based study of erythropoiesis-stimulating agents in the years 2009-2013. BioDrugs 2015; 29:275-84.

3. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale. n. 331 del 30 dicembre 2015. Approvazione del documento "Medicinali biosimilari" e indicazioni per il loro acquisto. BUR n.6 del 22/01/2016

4. EMA: Medicines under evaluation and Pending EC Decisions. In http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/smop_search.jsp&mid=W0b01ac058001d127

G Brazzale;
M. Font
Farmacista
ULSS 20 Verona

I PROBLEMI DEL TESTOSTERONE

Nell'aprile 2014 l'Agenzia europea dei medicinali aveva annunciato l'avvio di una revisione dei prodotti a base di testosterone utilizzati nell'ipogonadismo maschile, dopo che l'Agenzia regolatoria dell'Estonia aveva sollevato dubbi sulla sicurezza cardiovascolare del farmaco in soggetti di età >65 anni oppure affetti da patologie cardiache. L'allerta era scaturita dai risultati di due studi osservazionali che riportavano un aumentato rischio cardiovascolare (soprattutto infarti e miocarditi) in questa popolazione di pazienti rispetto ai non trattati^{1,2}

Sette mesi dopo (novembre 2014), l'EMA ha pubblicato i risultati della revisione effettuata dal PRAC³ (Pharmacovigilance risk assessment committee), secondo cui non esisterebbero evidenze fondate di aumentato rischio di problemi cardiaci correlati al testosterone prescritto nell'ipogonadismo. Gli studi analizzati dal PRAC, assieme ad altre informazioni sulla sicurezza di tale prodotto, hanno in realtà fornito dati contrastanti: alcuni studi riportavano infatti un aumento del rischio, peraltro non riscontrato in altri, che però presentavano problemi metodologici limitanti la loro attendibilità. In definitiva il segnale è sembrato debole e inconcludente. Lo stesso comitato ha fatto notare che anche la carenza di testosterone può essere causa di problemi cardiaci.

Con l'occasione, il PRAC ha però raccomandato di aggiornare la scheda tecnica dei medicinali a base di testosterone al fine di richiamare l'attenzione di quanti possono essere a maggior rischio di problemi cardiaci³. Gli avvertimenti sono di seguito riportati.

Il medicinale a base di testosterone deve essere prescritto unicamente quando esistono livelli

anormalmente bassi di testosterone, confermati da segni e sintomi carenziali e da test di laboratori.

- I livelli di testosterone devono essere monitorati regolarmente durante il trattamento (livelli di emoglobina, ematocrito, funzione epatica e lipidi).
- In pazienti con patologia cardiaca o epatica di grado severo, oppure con insufficienza renale o con malattia cardiaca ischemica, il trattamento con testosterone può causare complicazioni gravi, caratterizzate da edema con o senza insufficienza cardiaca. In tali casi, il trattamento va interrotto.
- Precauzione è richiesta nei pazienti con ipertensione in quanto il testosterone può incrementarla.
- In pazienti sopra i 65 anni, l'esperienza di uso su efficacia e sicurezza del testosterone è limitata. I livelli di testosterone declinano con l'età e non c'è consenso sui valori di riferimento per ciascuna età. Inoltre, in Europa, la terapia sostitutiva a base di testosterone in uomini sani non è autorizzata
- I rischi cardiovascolari continueranno ad essere monitorati e l'informazione che in proposito deriverà dagli studi in corso verrà presa in considerazione in una prossima revisione

Risulta sorprendente la scelta del PRAC di considerare alla stessa stregua studi eseguiti con rigore metodologico, e studi meno rigorosi, e quindi con diversa attendibilità, per prendere una decisione che, da un lato, vuole essere rassicurante ("la revisione del PRAC non conferma l'aumento dei problemi cardiaci con medicinali contenenti testosterone), dall'altro, impone la modifica della scheda tecnica del prodotto con l'aggiunta di ulteriori precauzioni attinenti al rischio cardiovascolare (vedi sopra).

Tabella 1: Specialità medicinali contenenti Testosterone

nome	descrizione	somministrazione	principio attivo	prezzo	classe	Nota	PtPht	Ricetta	commenti
TESTO-ENANT[§]	im 1 fl 250 mg 2 ml	iniettabile	testosterone enantato	6,32	A	36	PT/PHT	RNRL	ad esaurimento scorte. Disposizione AIFA 005/2014
TESTOVIS[§]	im 2 fl 100 mg 2 ml	iniettabile	testosterone propionato	2,17	A	36	PT/PHT	RNRL	
ANDRIOL	60 cps 40 mg	orale	testosterone undecanoato	19,11	A	36	PT/PHT	RNRL	
TESTO-ENANT[§]	im 1 fl 100 mg 1 ml	iniettabile	testosterone enantato	2,84	C			RNRL	ad esaurimento scorte. Disposizione AIFA 005/2014
TESTOVIRON	im 1 fl 250 mg 1 ml	iniettabile	testosterone enantato	10,50	C			RNRL	vari periodi con carenze
TESTIM	gel 30 tubi 50 mg	transdermica	testosterone	77,44	C			RNRL	vari periodi con carenze. In ipogonadismo grave, in DD dal SSR
ANDROGEL	gel 30 buste 50 mg	transdermica	testosterone	68,41	C			RNRL	ad esaurimento scorte. In DD dal SSR in ipogonadismo grave,
TESTOGEL	gel 30 buste 50 mg	transdermica	testosterone	75,60	C			RNRL	in DD dal SSR per ipogonadismo grave
SUSTANON	im 1 fl 250 mg 1 ml	iniettabile	testosterone propionato 30 mg; testost. fenilpropionato 60 mg; testost. isocaproato 60 mg; testost. decanoato 100 mg	12,00	C			RNRL	vari periodi con carenze
TOSTREX	gel 2% tubo 60 g	transdermica	testosterone	59,61	C			RNRL	in DD dal SSR per ipogonadismo grave
NEBID	im 1 fl 1000 mg 4 ml	iniettabile	testosterone undecanoato	159,00	CN			RNRL	in DD dal SSR per ipogonadismo grave

§ queste specialità prevedono l'uso anche nella donna. I medici specialisti che possono prescriberle, oltre l'endocrinologo, l'urologo e l'andrologo (come le altre specialità in tabella 1), possono essere prescritte anche da ginecologo e oncologo.

Nel novembre 2015, l'AIFA ha deciso di modificare il regime di fornitura delle specialità medicinali contenenti testosterone (solo quelle in classe C), passando da ricetta ripetibile (RR) a ricetta non ripetibile limitativa (RNRL), riservando la prescrizione solo a centri ospedalieri o a specialisti – endocrinologi⁴ (vedi tabella 1).

Successivamente l'AIFA, ha provveduto a rettificare gli specialisti prescrittori dei medicinali a base di testosterone precedentemente definiti con la Determina sopra citata, confermando tuttavia il regime di fornitura ed estendendolo a tutti i medicinali a base di testosterone⁵ (sia quelli in classe A che in classe C).

Più precisamente:

- i medicinali a base di testosterone le cui indicazioni terapeutiche prevedono l'uso esclusivamente nell'uomo (Testoviron®, Sustanon®, Testogel®, Androgel®, Testim®, Nebid®, Tostrex®, Andriol®, Axxeron®-non in commercio in Italia-) sono prescrivibili dagli specialisti endocrinologo, urologo, andrologo
- i medicinali a base di testosterone le cui indicazioni terapeutiche prevedono l'uso anche nella donna (Testovis®, Testo Enant®) sono prescrivibili dagli specialisti endocrinologo, urologo, andrologo, ginecologo, oncologo.

In Italia, la Nota AIFA 36 limita la rimborsabilità dei prodotti a base di testosterone ai pazienti con ipogonadismo maschile primitivo o secondario, caratterizzato da ridotte concentrazioni di testosterone totale (< 12 nmol/L o 350 ng/dL) in presenza di sintomi tipici (riduzione del desiderio e potenza sessuale, osteoporosi, riduzione della forza muscolare, obesità viscerale, alterazioni del tono dell'umore).

In commercio sono disponibili 11 confezioni contenenti sali di testosterone (1 orale, 4 transdermiche e 6 iniettabili), di queste solo 3 sono rimborsabili, ma una di loro è già in esaurimento scorte. Delle 8 specialità rimanenti, tutte in classe C, due sono ad esaurimento scorte e le tre

rimanenti hanno presentato nel 2015 vari periodi di carenze in commercio.

Nella Regione Veneto, con DGR n. 3144 del 09.10.2007 e n. 2637 del 30.12.2013, è stata garantita l'erogazione a carico del SSR delle specialità medicinali classificate in fascia C a base di testosterone in formulazione gel (Testim®, Androgel, Testogel®, Tostrex®) e a base di testosterone undecanoato nella forma farmaceutica iniettabile trimestralmente per via intramuscolo limitatamente ai pazienti, residenti o domiciliati nella Regione Veneto, affetti da ipogonadismo grave (Nebid®). Rimangono escluse della rimborsabilità le formulazioni iniettabili Sustanon®, Testoviron® e Testo-Enant®.

Le DGR regionali prevedono che la prescrizione avvenga previa presentazione di apposito programma terapeutico rilasciato da uno specialista endocrinologo e/o urologo con documentata competenza in ambito andrologico operante all'interno delle Aziende ULSS e Ospedaliere della Regione Veneto e la dispensazione attraverso la distribuzione diretta. La limitata offerta di specialità rimborsabili e la frequenza con cui i problemi di carenze si sono susseguiti renderebbero opportuno un allargamento del numero di specialità rimborsabili.

Riferimenti Bibliografici

1. Finkle et al. "Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men." *PLoS One*. 2014 Jan 29;9(1):e85805.

2. Vigen et al. "Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels" *JAMA*. 2013 Nov 6;310 (17):1829-1836.

3. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines. *EMA/706140/2014*. 21 November 2014.

4. Determinazione AIFAn.1327 del 16.10.2015 in GU n.259 del 06.11.2015.

5. Determinazione AIFA n.199 del 5 febbraio 2016 in GU n.45 del 24.02.2016

L Bozzini
Farmacista.
Verona

I FARMACI DELLA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

I prodotti di più recente commercializzazione rappresentano un avanzamento terapeutico?

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo, variabile a seconda della gravità della condizione, cui contribuiscono in varia misura alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari (condizione patologica delle piccole vie aeree) e del parenchima (enfisema polmonare).

Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità concorrono alla gravità complessiva nei singoli pazienti. La BPCO costituisce una delle principali cause di morbidità e mortalità in tutto il mondo e per vari motivi tende, purtroppo, ad aumentare nel tempo. A ragione della sua ampia diffusione nella popolazione generale e riduzione della qualità ed aspettative di vita, presenta un impatto socio-sanitario ed economico notevolmente rilevante.

Trattamento farmacologico della BPCO stabile

Le classi di farmaci utilizzate nel trattamento della BPCO sono le seguenti:

- **Broncodilatatori**, distinti in:
 - **beta-2-agonisti a breve durata d'azione**, detti anche **SABA**, acronimo di short-acting beta-2-agonists (fenoterolo, salbutamolo, terbutalina), attivi per 4-6 ore;
 - **beta-2-agonisti a lunga durata d'azione**, detti anche **LABA**, acronimo di long-acting beta-2-agonists, attivi per 12 ore (formoterolo, salmeterolo) e 24 ore (indacaterolo);
 - **anticolinergici (o atropinici) a breve durata d'azione**, detti anche **SAMA**, acronimo di short-acting muscarinic antagonist, attivi per 6-8 ore (ipratropio) e 7-9 ore (oxitropio);
 - **anticolinergici (o atropinici) a lunga durata d'azione**, detti anche **LAMA**, acronimo di long-acting muscarinic antagonist, attivi per 12 ore (aclidinio) e 24 ore (glicopirronio e tiotropio);
 - **combinazioni di SABA e SAMA** in un unico inalatore: fenoterolo/ipratropio e

salbutamolo/ipratropio, con durata d'azione di 6-8 ore

- **combinazioni di LABA e LAMA** in un unico inalatore: indacaterolo/glicopirronio e vilanterolo/umeclidinio, con durata d'azione di 24 ore;
 - **metilxantine**: aminofillina, teofillina SR a rilascio prolungato, con durata d'azione variabile fino a 24 ore.
- **Corticosteroidi inalatori**: beclometasone, budesonide, fluticasone.
 - **Combinazione di LABA e corticosteroidi** in un unico inalatore: formoterolo/budesonide, formoterolo/mometasone; salmeterolo/fluticasone.
 - **Inibitori fosfodiesterasi-4**: roflumilast, con durata d'azione di 24 ore.

I broncodilatatori

I broncodilatatori rappresentano i farmaci di scelta nel trattamento della BPCO. Sono utilizzati singolarmente o in associazione tra loro, al bisogno o in maniera regolare: al bisogno per controllare i sintomi intermittenti della malattia o un loro temporaneo peggioramento, in terapia regolare per prevenire o ridurre i sintomi persistenti. Nel primo caso si utilizzano broncodilatatori a breve durata d'azione, si ricorre a quelli a lunga durata qualora si renda necessaria una terapia continuativa.

Attualmente sono disponibili due classi di broncodilatatori: beta-2-agonisti e anticolinergici (o atropinici o antimuscarinici), farmaci che, rispetto al placebo, dimostrano di fornire sollievo dei sintomi della BPCO, presentando un'efficacia sintomatica equivalente sulla dispnea e la funzione respiratoria. La scelta tra i due gruppi o il loro impiego combinato dipende dalla risposta individuale del paziente in termini di sintomi e di effetti collaterali. La combinazione dei due tipi di farmaci, rispetto alla strategia di aumentare la dose di un singolo broncodilatatore, può migliorare l'efficacia e ridurre il rischio di effetti collaterali.

Da sottolineare che la tossicità dei broncodilatatori è dose-dipendente e comunque la dose risposta di tutti i broncodilatatori è relativamente piatta, ragion per cui l'aumento della dose in fase cronica stabile, diversamente dall'acuta, non apporta benefici ed aumenta i rischi¹.

Beta-2 agonisti

L'azione principale dei beta-2 agonisti è il rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree mediante stimolazione dei recettori beta-2-adrenergici ivi localizzati, il che determina un antagonismo funzionale alla broncoostrizione. I SABA, efficaci per 4-6 ore, sono somministrati al bisogno per alleviare i sintomi acuti della BPCO, in particolare la dispnea. I LABA, a seconda della loro durata d'azione, sono somministrati una volta al giorno (indacaterolo, olodaterolo) o due volte al giorno (formoterolo e salmeterolo) in presenza di sintomi persistenti.

L'utilizzo di alte dosi di SABA al bisogno, nei pazienti già trattati con LABA, non è supportato dall'evidenza; può determinare un aumento degli effetti collaterali e non è raccomandato².

I principali effetti collaterali dei beta-2-agonisti sono rappresentati da:

- effetti cardiovascolari: tachicardia sinusale a riposo e palpitazioni;
- effetti metabolici: ipokaliemia (aritmie), iperglicemia; aumento di corpi chetonici e lattati nel plasma;
- tremori muscolari (assai comuni), che nei soggetti più anziani possono limitare la dose tollerata.

Anticolinergici

L'effetto più importante dei broncodilatatori anticolinergici inalatori è rappresentato dal blocco, con tempi e selettività diversi, dei recettori muscarinici, in particolare degli M1 e M3. I SAMA, attivi per 6-8 ore, sono somministrati al bisogno, da soli o in combinazione con SABA, per alleviare i sintomi acuti. Gli effetti broncodilatatori dei SAMA persistono più a lungo di quelli dei SABA.

I LAMA, a seconda della loro durata d'azione, sono somministrati una volta al giorno (tiotropio e glicopirronio) o due volte al giorno (aclidinio) in caso di sintomatologia della BPCO persistente. L'utilizzo regolare dei SAMA migliora il VEMS e i sintomi, ma in misura minore rispetto ai LAMA². Il tiotropio, farmaco in commercio da più di 12

anni e più studiato, migliora sintomi, tolleranza allo sforzo, qualità di vita, funzione respiratoria, e consente una più efficace riabilitazione. L'effetto sulla prevenzione delle riacutizzazioni è superiore sia al salmeterolo che all'indacaterolo².

Per quanto concerne gli effetti indesiderati, gli anticolinergici inalatori, essendo scarsamente assorbiti, presentano, in forma più limitata, gli effetti sistemici tipici delle sostanze atropino-simili, quali midriasi, turbe della visione, stipsi, difficoltà della minzione e ritenzione urinaria, bradicardia transitoria seguita da tachicardia. Gli eventi indesiderati più noti sono rappresentati da secchezza delle fauci, sapore amaro e metallico. Segnalati comunque nei trattati con anticolinergici inalati un maggior numero di eventi cerebrovascolari, oculari ed urologici, anche se tali farmaci non sono stati adeguatamente studiati in soggetti con concomitanti patologie a carico di tali organi².

Un aspetto particolarmente importante è rappresentato dai potenziali effetti collaterali dei broncodilatatori nei pazienti con BPCO e cardiopatie (aritmiche, ischemiche, scompenso cardiaco). I singoli LABA e LAMA e le loro combinazioni sono stati sperimentati su popolazioni con BPCO "pulite" rispetto a maggiori comorbidità cardiovascolari, per cui va prestata cautela maggiore nei numerosi pazienti con tali comorbidità².

Metilxantine

Teofillina e derivati sono broncodilatatori utilizzati nella BPCO, soprattutto in passato fino all'introduzione nella pratica clinica dei beta-2-agonisti. La loro efficacia è poco documentata e attualmente non sono raccomandate né quasi più usate nella BPCO in fase stabile¹.

Combinazioni di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione e diverso meccanismo d'azione

Le combinazioni di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione e diverso meccanismo d'azione (in pratica, LABA e LAMA) inducono una maggiore broncodilatazione, senza un significativo aumento di effetti collaterali. Nei pazienti con BPCO non sono invece sufficientemente documentati i risultati su sintomi, qualità della vita, tolleranza allo sforzo e riacutizzazioni, in quanto tutti gli studi finora condotti sono stati rivolti primariamente sulla funzionalità respiratoria².

Una recente indagine ha tuttavia evidenziato che la somministrazione giornaliera di una associazione LAMA e LABA in un singolo inalatore può migliorare,

oltre la funzione respiratoria, anche importanti outcome misurati dai pazienti qual dispnea, qualità della vita legata alla salute, esacerbazioni³.

In definitiva, allo stato attuale delle conoscenze, le combinazioni di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione e diverso meccanismo d'azione vanno:

- considerate di seconda scelta rispetto ai farmaci di prima scelta, ed in particolare al singolo broncodilatatore (LABA o, meglio, LAMA) a lunga durata d'azione;
- utilizzate per il loro eventuale effetto sintomatico in pazienti che non rispondono al singolo broncodilatatore a lunga durata d'azione;
- continuate nel singolo paziente qualora dimostrino di indurre un effetto sintomatico superiore al singolo broncodilatatore².

Corticosteroidi inalatori

Gli effetti dei corticosteroidi inalatori sull'infiammazione polmonare e sistemica nei pazienti affetti da BPCO sono controversi e il loro ruolo nel trattamento della BPCO stabile è limitato a specifiche indicazioni. Il loro impiego regolare migliora la sintomatologia, la funzionalità polmonare e la qualità di vita, e riduce la frequenza delle riacutizzazioni, senza però modificare a lungo termine il declino del VEMS né la mortalità.

Il ricorso ai corticosteroidi è indicato in pazienti con VEMS <50% del teorico e riacutizzazioni frequenti². E' naturalmente indicato nei pazienti che siano affetti da BPCO con componente asmatica.

Beclometasone, budesonide e fluticasone sono i cortisonici inalatori più noti, assunti tramite inalatori come singolo corticosteroide o corticosteroide in combinazione con un altro medicinale (ad esempio un LABA).

L'impiego di corticosteroidi per via inalatoria è associato a maggiore incidenza di candidosi orale, voce rauca, ecchimosi e polmonite. A proposito di quest'ultimo evento avverso, nel maggio 2015 l'EMA ha avviato una rivalutazione dei prodotti contenenti corticosteroidi per via inalatoria al fine di valutare il rischio di polmonite quando tali sostanze sono impiegate per la BPCO⁴. Tale rischio è stato posto in risalto nel 2007 (e confermato da studi successivi), quando uno studio ha dimostrato che i pazienti trattati con un corticosteroide inalatorio, a base

di fluticasone, erano a più alto rischio di sviluppare polmonite rispetto ai trattati con placebo⁵.

L'uso dei corticosteroidi inalatori, come regolare monoterapia nella BPCO stabile è fortemente scoraggiato da tutte le linee guida. I corticosteroidi inalatori vanno utilizzati solo in combinazione con LABA (fluticasone + salmeterolo, budesonide + formoterolo, beclometasone/ + formoterolo, fluticasone + vilanterolo) nei pazienti con le caratteristiche prudentemente indicate.

Roflumilast

Limitato è il ruolo del roflumilast nella BPCO. Gli studi clinici dimostravano l'efficacia di tale farmaco in aggiunta alla terapia regolare con LAMA e/o LABA nei pazienti con BPCO e bronchite cronica. Tale farmaco presenta un maggior numero di effetti collaterali rispetto agli altri farmaci utilizzati per via inalatoria. I più frequenti sono nausea, riduzione dell'appetito, dolori addominali, diarrea, disturbi del sonno e cefalea. Gli effetti collaterali hanno portato a un maggior ritiro dagli studi clinici di pazienti in terapia con roflumilast².

Obiettivi del trattamento farmacologico

Gli obiettivi principali del trattamento farmacologico della BPCO, da attuare insieme ad altri interventi (cessazione del fumo, miglioramento stile di vita, ecc.), sono:

- rallentare la progressione della malattia
- migliorare i sintomi
- migliorare la tolleranza allo sforzo
- prevenire e ridurre la frequenza e gravità delle riacutizzazioni
- migliorare lo stato di salute generale del paziente
- ridurre la mortalità.

Il trattamento farmacologico specifico più appropriato va prescritto in base alla gravità della BPCO e al tipo ed intensità dei sintomi.

Nessuno dei medicinali attualmente in commercio ha però dimostrato di essere in grado di modificare il declino della funzione polmonare a lungo termine, che rappresenta il segno distintivo della malattia. Va anche ricordato che nella BPCO è possibile ottenere non la scomparsa dei sintomi e delle limitazioni funzionali, ma solo una loro sensibile attenuazione che permetta al paziente una migliore qualità di vita⁶.

Modalità di erogazione dei farmaci per via inalatoria

Nella BPCO in fase stabile non sono state dimostrate significative differenze tra i diversi metodi di erogazione dei broncodilatatori: nebulizzatori, spray predosati (MDI, Metered Dose Inhaler), MDI con distanziatori o inalatori di polveri (DPI); i nebulizzatori non sono consigliati per un trattamento prolungato, perché sono costosi e richiedono un'adeguata manutenzione⁶.

Nella pratica clinica la scelta dell'inalatore (per i prodotti che sono disponibili in diverse formulazioni) è condizionata da fattori legati al paziente⁶:

- abilità del paziente nell'usare correttamente l'inalatore prescritto;
- preferenza espressa dal paziente;
- tempo necessario per istruire il paziente al corretto impiego dell'inalatore e per monitorarlo;
- possibilità di usare lo stesso tipo di inalatore per somministrare tutti i farmaci necessari al trattamento;
- comodità del paziente, della famiglia e dello staff medico per somministrare il farmaco;
- necessità di manutenzione, trasportabilità e pulizia dell'inalatore;
- costo.

Gli ultimi farmaci immessi in commercio: quali vantaggi rispetto a quelli più datati?

Saranno di seguito presi brevemente in considerazione cinque prodotti medicinali da poco tempo autorizzati per il trattamento della BPCO.

ACLIDINIO (Bretaris Genuair® - Eklira Genuair®)

È un farmaco anticolinergico a lunga durata d'azione (LAMA), in polvere per inalazione, autorizzato a livello europeo con procedura centralizzata per il trattamento di mantenimento della BPCO. La sua attività dura all'incirca 12 ore, per cui deve essere somministrato due volte al giorno. Negli studi clinici condotti in soggetti con BPCO moderata-grave è risultato più efficace del placebo in termini di broncodilatazione, ma dello stesso ordine di grandezza di quello di altri broncodilatatori: tiotropio (LAMA) e formoterolo (LABA). Il farmaco mostra di condividere il profilo di effetti indesiderati degli anticolinergici inalati.

I dati disponibili per l'acilidinio ne documentano un profilo di efficacia e sicurezza sostanzialmente sovrapponibile a quello noto degli altri LAMA indicati nella BPCO. Sono tuttavia dati limitati al breve termine, per la maggior parte controllati verso placebo e outcome principalmente orientati alla patologia. Alcuni studi sono stati orientati prevalentemente al controllo/miglioramento della sintomatologia notturna. I risultati hanno dimostrato una maggiore efficacia del farmaco rispetto al placebo e, in uno studio, rispetto al tiotropio. I dati sulle esacerbazioni nei trattati con acilidinio sono piuttosto modesti e il suo ruolo in terapia può essere chiarito dopo confronti con comparatori attivi^{7,8}. Con il dispositivo inalatore Genuair® la liberazione della dose di acilidinio è affidata all'inspirazione del paziente.

OLODATEROLO (Striverdi Respimat®)

È un nuovo LABA da somministrarsi ogni 24 per il trattamento della BPCO (altro LABA è indacaterolo, in commercio da tempo). Lo sviluppo clinico dell'olodaterolo ha previsto alcuni studi clinici di fase III; due di essi, particolarmente importanti e utilizzati nel dossier di registrazione, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di olodaterolo verso placebo o confronto attivo, a 48 settimane. L'efficacia del farmaco in pazienti con BPCO da moderata - grave si è dimostrata superiore al placebo, simile a quella di formoterolo e di tiotropio. Anche in un confronto con indacaterolo (indiretto) l'efficacia è apparsa simile.

Negli studi condotti, gli effetti avversi più frequentemente descritti con olodaterolo sono stati: nasofaringite, infezioni delle alte vie respiratorie, bronchiti, infezioni delle vie urinarie, tosse, vertigini, eruzioni cutanee, diarrea, mal di schiena e artralgia. Limitati sono i dati in soggetti con comorbidità cardiaca⁹.

Prima di essere utilizzato come prodotto di prima linea, sarebbe necessaria una maggiore documentazione confrontando olodaterolo con altri LABA e LAMA, come indacaterolo, salmeterolo e tiotropio, su outcome incentrati sul paziente, quali dispnea, riacutizzazioni e qualità della vita⁸. Alla luce delle evidenze disponibili, l'olodaterolo non rappresenta un avanzamento terapeutico nel trattamento della BPCO. Il nuovo LABA è soggetto a monitoraggio aggiuntivo per il rilevamento rapido di eventuali informazioni sulla sua sicurezza¹⁰.

GLICOPIRRONIO + INDACATEROLO (Ultibro Breezhaler® - Xotema Breezhaler®)

È un broncodilatatore inalatorio a lunga durata d'azione, combinazione di un anticolinergico (glicopirronio) con un beta-2-stimolante (indacaterolo). Come per altre associazioni di questo tipo, può essere utile in soggetti con BPCO, quando un anticolinergico o un beta-2-stimolante in monoterapia risultano insufficienti per il controllo della sintomatologia e/o delle riacutizzazioni. La combinazione delle due sostanze può infatti migliorare l'efficacia sintomatica, senza effetti dimostrati sul peggioramento della malattia.

In uno studio di non inferiorità, condotto su circa 1000 pazienti, randomizzato in doppio cieco con triplo placebo, l'efficacia sintomatica di glicopirronio + indacaterolo non è risultata superiore a quella di tiotropio associato a formoterolo^{11,12}.

Associare un beta-2-stimolante e un anticolinergico espone agli effetti indesiderati delle due sostanze. Il rischio cardiaco del glicopirronio resta da chiarire in modo migliore. Dopo la sua commercializzazione nel 2012, 14 casi di angioedemi sono stati registrati nel database europeo di farmacovigilanza^{11,13}.

In pratica, meglio scegliere broncodilatatori meglio provati presi separatamente, aggiustando, se opportuno, la loro posologia¹¹. Tuttavia, l'uso della combinazione fissa ha il vantaggio di un'unica somministrazione e di un costo minore rispetto all'inalazione dei due farmaci presi separatamente.

UMECLIDINIO + VILANTEROLO (Anoro Ellipta® – Laventair®).

Preparato inalatorio a lunga durata d'azione costituito da un'associazione di un LABA (vilanterolo) e un LAMA (umeclidinio), è indicato come trattamento di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti con BPCO. Va somministrato una volta al giorno mediante dispositivo Ellipta® (inalatore di polvere secca).

Da parte dell'azienda produttrice non sono stati forniti dati clinici di efficacia in confronti diretti tra umeclidinio + vilanterolo ed altre combinazioni di beta-2-agonisti e anticolinergici a lunga durata d'azione. In alcuni confronti indiretti non sono state invece evidenziate differenze di efficacia clinica tra umeclidinio/vilanterolo e glicopirronio/indacaterolo,

tiotropio/salmeterolo, tiotropio/formoterolo, tiotropio/indacaterolo¹⁴. Tuttavia, a causa della scarsità di dati ottenuti da studi clinici appropriati, i confronti indiretti sono stati realizzati solo su endpoint di limitato significato, in particolare rispetto a tiotropio/indacaterolo e tiotropio/formoterolo, le cui indagini si sono limitate a periodi di 12 settimane. Pertanto, i risultati dei confronti indiretti dovrebbero essere interpretati con cautela a causa dei limiti intrinseci della metodologia e le differenze nella gravità della BPCO nelle popolazioni di pazienti indagati.

Nessun dato relativo alla sicurezza è stato presentato come parte dei confronti indiretti¹⁴. Si segnala che da parte del Committee for Medicinal Products for Human Use dell'EMA è stato evidenziato un deficit di dati relativi all'impatto del trattamento con umeclidinio/vilanterolo sul tasso di esacerbazioni¹⁴.

Il profilo di sicurezza di umeclidinio/vilanterolo è determinato dagli effetti collaterali di anticolinergici e beta-2 agonisti. La nasofaringite è l'effetto avverso più frequentemente riportato negli studi clinici. Altri eventi indesiderati sono stati, frequenti (incidenza $\geq 1\%$): tosse, infezioni del tratto respiratorio, sinusite, dolore orofaringeo, secchezza delle fauci, infezione del tratto urinario, mal di testa, stipsi; meno frequenti ($>0,1\%$ e $<1\%$): fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, ritmo idioventricolare, tachicardia, extrasistoli, rash¹⁵. Non si conosce il profilo di sicurezza del farmaco a lungo termine.

Quale parte del piano di gestione del rischio concordato con EMA, la ditta produttrice del farmaco dovrà condurre uno studio di coorte per quantificare l'incidenza e la sicurezza comparativa di determinati eventi cardiovascolari e cerebrovascolari nei pazienti con BPCO, trattati con umeclidinio/vilanterolo o umeclidinio versus tiotropio (Studio 201038)¹⁵.

Per concludere: in considerazione della limitata disponibilità di dati di efficacia e sicurezza, l'associazione a dose fissa umeclidinio + vilanterolo non sembra attualmente rappresentare un progresso terapeutico nel trattamento della BPCO.

FLUTICASONE FUROATO + VILANTEROLO (Relvar Ellipta®)

Preparato broncodilatatore inalatorio a lunga durata d'azione, fluticasone furoato + vilanterolo è una associazione a dosi fisse di un LABA e un corticosteroide, da usarsi in monosomministrazione

giornaliera. E' stato autorizzato per il trattamento sintomatico degli adulti con BPCO, FEV1 <70%, e storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatore.

La dimostrazione di efficacia di fluticasone furoato + vilanterolo, attuata in soggetti con BPCO mediante alcuni studi randomizzati e controllati, in doppio cieco, multicentrico di fase III, è piuttosto debole¹⁶. Endpoint di questi studi erano: misure di funzionalità polmonare, dispnea e riacutizzazioni moderate e gravi.

La nuova combinazione è stata confrontata in alcuni studi con placebo in un disegno crossover, in altri con i singoli componenti dell'associazione e placebo, in uno con solo vilanterolo e in un altro con la combinazione di fluticasone propionato/salmeterolo (Seretide®) somministrata due volte al giorno. Negli studi verso placebo o solo fluticasone, la combinazione fluticasone furoato + vilanterolo è risultata significativamente superiore nel migliorare la funzionalità polmonare¹⁶.

In uno studio e in un'analisi aggregata, i tassi di esacerbazione si sono ridotti in modo più significativo con la nuova combinazione rispetto al trattamento con solo vilanterolo¹⁶. Lo studio più significativo è comparativo, della durata di 24 settimane, in cui il fluticasone furoato + vilanterolo in monoterapia è stato confrontato con l'associazione fluticasone/salmeterolo (Seretide®), già in uso da tempo nella BPCO¹⁶. In tale indagine, condotta su oltre 500 pazienti equamente distribuiti in due gruppi, non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di miglioramento della funzione polmonare¹⁶. Per la brevità dello studio, non è stato possibile evidenziare l'efficacia della combinazione fluticasone furoato + vilanterolo rispetto alla terapia standard fluticasone + salmeterolo relativamente alle riacutizzazioni¹⁶.

L'incidenza complessiva di eventi avversi è risultata simile nei gruppi di trattati con le due diverse associazioni, mentre il numero di soggetti che sono usciti dallo studio è stato maggiore nel gruppo fluticasone + vilanterolo (6 vs 3)¹⁶.

La reazione avversa più frequentemente segnalata nello studio è stata la candidosi orale. Polmonite è stata riportata in un soggetto trattato con fluticasone furoato + vilanterolo e in due con l'altra associazione. Tuttavia, gli studi

clinici sulla combinazione fissa fluticasone furoato/vilanterolo hanno confermato il maggior rischio di polmonite nei pazienti trattati con il fluticasone in aggiunta, rispetto ai pazienti trattati con vilanterolo in monoterapia.

In conclusione, l'associazione fluticasone furoato + vilanterolo non sembra apportare un beneficio clinico aggiuntivo rispetto ai farmaci simili in combinazione già disponibili.

Il mercato dei farmaci per la BPCO

La spesa annua a carico del Servizio Sanitario Nazionale per farmaci utilizzati per la BPCO si aggira intorno a 450 milioni di euro, rappresentando all'incirca il 55% del mercato dei prodotti utilizzati in ambito respiratorio.

I due gruppi principali di farmaci induttori di spesa sono costituiti dai beta-2-agonisti associati ai corticosteroidi inalatori (oltre 200 milioni di euro, circa il 48% del totale della spesa per BPCO) e dagli anticolinergici inalatori a lunga durata d'azione (poco oltre i 170 milioni di euro, circa il 38% di euro).

Un mercato certamente interessante e in notevole espansione e l'avvicinarsi alla conclusione dei diritti di privativa di alcuni medicinali possono essere all'origine dell'immissione sul mercato di nuovi prodotti, probabilmente non necessari, dal costo pari o superiore a quello delle specialità con scadenza di brevetto, ma quantomeno più elevato dei medicinali equivalenti. Resta inoltre aperto il problema della eventuale tossicità specifica di ciascun nuovo farmaco, diversa da quella di classe, tanto che le autorità regolatorie richiedono alle aziende ulteriori informazioni per meglio conoscere la sicurezza dei nuovi prodotti nella pratica clinica reale.

In questo contesto non bisogna dimenticare il dato OSMED 2014: dei 1,3 milioni di Italiani che hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaco R03 (prodotti per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie), solo il 14% ha ricevuto più di 7 prescrizioni, indicando che l'aderenza alla terapia è veramente minima. Accanto quindi alla tradizionale sotto-diagnosi (quasi l'80%) vi è, nella BPCO in grado maggiore, rispetto ad altre malattie croniche come ipertensione e diabete, una scarsa aderenza alla terapia.

Riferimenti Bibliografici

1. Fabbri LM. Uso dei broncodilatatori nel trattamento della BPCO in fase stabile. In http://www.fadoi.org/allegato_news/1168_Broncodilatatori_nella_BPCO_in_fase_stabile.pdf
2. GOLD. Progetto mondiale BPCO. Strategia globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Aggiornamento 2014. In <http://www.goldcopd.it/materiale/2014/wsr2014.pdf>
3. Rossi A et al. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1383-92.
4. EMA. Avviata la rivalutazione dei corticosteroidi per via inalatoria per la BPCO. Maggio 2015 EMA/285361/2015. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Inhaled_corticosteroid.pdf
5. Calverley PM et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2007;356:775-89
6. SNLG Regioni – Regione Toscana. Linee guida sulla BPCO. In http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_toscane_BPCO_2011_def.pdf
7. Chong J et al. (2012) Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* issue 9: CD009157
8. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease: aclidinium bromide. Gennaio 2013. In <http://www.nice.org.uk/advice/ESNM8/chapter/Relevance-to-NICE-guidance-programmes>
9. NICE advice [ESNM54]. Chronic obstructive pulmonary disease: olodaterol. Febbraio 2015 <http://www.nice.org.uk/advice/esnm54/chapter/Key-points-from-the-evidence#evidence-review>
10. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf
11. Glycopyrronium + Indacaterol. *La Revue Prescrire* 2014; 371:655
12. EMA – CHMP. Assessment report Ultibro Breezhaler/EMA/H/C/2679/0000. 25 luglio
13. EMA – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Meeting 4-7 Nov. 2013
14. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. Umeclidinium/vilanterol (as trifenate) (Anoro® Ellipta®). Reference n. 1038. In Umeclidiniumvilanterol (AnoroEllipta)1038ASAR.PDF
15. EMA. EPAR Anoro: umeclidinium bromide / vilanterol. Procedure No. EMEA/H/C/002751/0000.
16. Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee. Commissioning Support. Fluticasone furoate/vilanterol. Gennaio 2015. In <http://centreformedicinesoptimisation.co.uk/files/MTRAC%20Relvar%20COPD%20update%20May%202015.pdf>

L Bozzini¹
1. Farmacista Verona

STATINE E DANNO RENALE

Più patologie renali in uno studio di coorte con l'impiego a lungo termine di statine

Acharya T, Huang J, Tringali S, et al. *Statin use and the risk of kidney disease with long term follow-up (8.4-years study)*. *Am J Cardiol*. 2016;117(4):647-55.

Pochi studi hanno valutato gli effetti a lungo termine della terapia con statine sul rene. È stata condotta un'indagine per determinare il rischio di patologia renale, acuta o cronica, associata all'impiego di statine dopo un prolungato periodo di trattamento. Lo studio, di coorte ad ampie dimensioni, durato 8 anni, retrospettivo, con follow-up mediano di 6,4 anni, attuato secondo la tecnica dell'appaiamento (*case-control matching*), è stato recentemente pubblicato su *American Journal of Cardiology*. Il dato più inquietante è che i trattati con statine presentavano, nel lungo periodo, un aumentato rischio di patologia renale del 30-36% superiore rispetto ai non trattati.

Lo studio

Lo studio era diviso in due periodi, il primo da ottobre 2003 a settembre 2005, aveva lo scopo di descrivere le caratteristiche basali della coorte. Il periodo di follow-up (da ottobre 2005 a marzo 2012) permetteva di descrivere gli outcome. A partire di una coorte di 43.438 soggetti che presentavano i criteri di inclusione, sono state definite due coorti: una coorte "complessiva appaiata" in base a 82 requisiti di base predefiniti – tra essi: demografici, comorbidità, uso di farmaci, ricorso a servizi sanitari - a partire della quale, sono stati individuati 6.342 soggetti trattati con statine, abbinati a 6.342 non trattati. Parallelamente è stata definita una coorte "sana". Questa coorte includeva pazienti che usavano la statina in prevenzione primaria e non presentavano severe co-morbidità (individui privi di diabete, malattia renale cronica, malattie cardiovascolari e altre condizioni che avrebbero potuto limitare l'aspettativa di vita e l'attività fisica). Con questi criteri la coorte sana includeva 3.351 trattati con statine e 3.351 soggetti non trattati con statine.

L'analisi primaria ha valutato l'outcome primario nelle due coorti (vedi tabella 1)

I risultati

La statina più comunemente prescritta era la simvastatina (73,5%), seguita da atorvastatina (17,4%), pravastatina (7%), rosuvastatina (1,7%). Al 38% dei soggetti le statine erano state prescritte ad alto dosaggio. I trattati hanno assunto il farmaco prescritto mediamente per 4,6 anni. I pazienti di questi due gruppi presentavano un'età media di 56 anni e per il 45% erano donne. Come si può osservare dalla Tabella 1, tra gli utilizzatori complessivi di statine aumenta in modo significativo il rischio di differenti tipi di malattie renali.

Tabella 1. Rischio di patologia renale –analisi primaria.

	Uso di statine		OR	95% IC	p
	si	no			
Coorte complessiva					
Insufficienza renale acuta e non specificata	6,6%	8,4%	1,30	(1,14 - 1,48)	<0,001
Malattia renale cronica	10,3%	13,5%	1,36	(1,22 - 1,52)	<0,001
Nefrite, nefrosi, sclerosi renale	1,8%	2,3%	1,35	(1,05 - 1,73)	0,02
Coorte sana					
Insufficienza renale acuta e non specificata	3,8%	4,7%	1,25	(0,98 - 1,59)	0,07
Malattia renale cronica	5,8%	8,6%	1,53	(1,27 - 1,85)	<0,001
Nefrite, nefrosi, sclerosi renale	0,5%	0,7%	1,39	(0,76 - 2,56)	0,3

Nella coorte di soggetti *sani* (che usavano le statine in prevenzione primaria), i trattati hanno presentato un rischio di malattia renale cronica significativamente più elevato rispetto ai non trattati, anche se, dopo aggiustamento di tale indicatore per patologie (come l'ipertensione) insorte nel corso del follow-up, la correlazione è apparsa meno stringente, suggerendo che tali fattori sono implicati nello sviluppo della malattia renale.

Conclusioni

Secondo gli autori dello studio, è del tutto dimostrato che le statine riducono il rischio di patologie e di morte cardiovascolari, ma i dati attualmente disponibili non consentono di conoscere in modo esaustivo eventuali effetti negativi del trattamento a lungo termine con tali farmaci. Si sa che le statine accrescono

l'incidenza di diabete e, forse ora, di malattie renali, entrambe patologie che, paradossalmente, aumentano nel tempo la morbilità e la mortalità. E' pertanto necessario disporre di ulteriori dati, soprattutto derivati dal mondo della medicina reale, che apportino conoscenze più ampie sull'efficacia delle statine nella prevenzione della morbilità totale e della mortalità per ogni causa; e, in particolare, che focalizzino l'attenzione su tali outcome di lungo periodo in ambito di prevenzione primaria. Le nuove linee guida di varie società scientifiche tendono infatti ad incrementare l'impiego di statine da parte di centinaia di milioni di individui sani, anche se, prima di far ciò, si dovrebbe avere la certezza di non provocare danni.

ANTIDEPRESSIVI IN GRAVIDANZA E RISCHIO DI AUTISMO.

Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr.* 2015; 170 (2): 117-24.

L'eziologia dei Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) non è ancora chiarita: sono stati chiamati in causa vari elementi, tra i quali una componente genetica e molteplici fattori di tipo ambientale, che agirebbero nelle fasi precoci dello sviluppo del bambino, durante la gravidanza e/o i primi anni di vita.

In base ad alcuni studi è stato sollevato il dubbio che l'impiego degli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) durante la gravidanza possa costituire un fattore di rischio di DSA nei figli, anche se i risultati sul possibile legame farmaci-patologia sono controversi. L'ipotesi è che fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, tutti farmaci che superano la barriera placentare, possano interferire con il metabolismo della serotonina, sostanza che partecipa al rimodellamento del cervello in maturazione, determinando danno cerebrale precoce e DSA.

I risultati di uno studio di ampie dimensioni, di recente pubblicato su *JAMA Pediatrics*,

dimostrerebbero che il trattamento con antidepressivi in gravidanza, soprattutto nel corso del secondo e terzo trimestre, potrebbe notevolmente aumentare il rischio di sviluppare DSA nel nascituro.

Lo studio e i risultati

La ricerca condotta si è proposta di esaminare il rischio di DSA nei bambini correlato al consumo di antidepressivi durante la gravidanza a partire da un registro di soggetti derivati da Québec Pregnancy/Children Cohort, in cui sono stati inclusi 145.456 bambini dal momento dell'inizio della loro gestazione fino al decimo compleanno (gennaio 1998 – Dicembre 2009). Lo studio, finanziato da Canadian Institutes of Health Research e Quebec Training Network in Perinatal Research, è stato condotto da ricercatori di università canadesi. L'analisi dei risultati è stata effettuata tra ottobre 2014 e giugno 2015.

L'esposizione ad antidepressivi durante la gravidanza è stata definita in accordo al trimestre e alla classe specifica di antidepressivi utilizzati, in particolare quella degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). La diagnosi

di DSA comprendeva autismo infantile, autismo atipico, sindrome di Asperger o disturbo pervasivo dello sviluppo.

Diagnosi di DSA è stata fatta in 1.054 bambini esaminati (0,72%) La loro età media al termine del follow-up era di 6,24 anni e quella alla prima diagnosi di 4,6 anni. Nel corso della gravidanza sono stati identificati 4.724 bambini esposti ad antidepressivi (3,2%), di cui 4.200 durante il primo trimestre (88,9%) e 2.532 durante il secondo e/o terzo trimestre (53,6%). Il rapporto maschio/femmina tra i bambini diagnosticati di DSA è stato di 4:1. Le donne che hanno usato antidepressivi durante la gravidanza avevano un tasso maggiore di disturbi psichiatrici e di co-morbidità rispetto alle donne che non li usavano, erano di maggiore età e presentavano una maggiore probabilità di avere un altro figlio con DSA rispetto alle donne che non usavano antidepressivi.

Dopo aggiustamento per i potenziali fattori di confusione, l'impiego di antidepressivi nel secondo e/o terzo trimestre è apparso associato al rischio di DSA: 31 neonati esposti ai farmaci hanno avuto diagnosi di DSA (HR: 1,87; IC 95%: 1,15-3,04).. L'uso di antidepressivi durante il primo trimestre di gravidanza, invece, non risultava associato ad un aumentato rischio di DSA. (40 bambini esposti durante il primo trimestre hanno avuto diagnosi di DSA ; HR: 2,17; IC 95% 1,20 - 3,93).

All'interno delle varie classi di antidepressivi, l'impiego di inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) nel secondo e/o terzo trimestre di gestazione è risultato significativamente associato ad un aumentato rischio di DSA (22 esposti; HR:2,17 95% IC 1,20-3,93), così come l'aumento è stato riscontrato con l'uso di più di una classe di antidepressivi. Altre classi di antidepressivi (SNRI, triciclici) non sembravano aumentare il rischio di DSA.

E' stato effettuata una analisi secondaria, limitata ai bambini le cui madri hanno avuto una pregressa depressione. Dopo avere aggiustato per i potenziali fattori confondenti, è risultato confermato un rischio di DSA più

elevato in bambini esposti ad antidepressivi durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza rispetto i non esposti (29 esposti; HR:1,75; IC 95% : 1,03-2,97).

Il dato più eclatante che emerge dallo studio è che il trattamento con antidepressivi durante il secondo e/o terzo trimestre di gestazione si associa ad aumento dell'87% del rischio di sviluppare DSA, mentre non è stata osservata alcuna correlazione tra uso di antidepressivi durante le prime 12 settimane e rischio di tale sindrome nei bambini.

I limiti dello studio

Com'era prevedibile, i risultati dello studio e l'allarmismo mediatico che ne è conseguito non potevano che determinare pericolose ripercussioni e preoccupazioni per la salute psicofisica e il benessere di donne in precedenza e attualmente (o in futuro) necessitanti di antidepressivi nel corso della gravidanza. Numerosi esperti, ma anche gli stessi autori dello studio, sono intervenuti sottolineando che le conclusioni della ricerca dovrebbero essere valutate con molta prudenza e con la consapevolezza che il problema va approfondito con ulteriori indagini. E ciò in particolare per il fatto che il DSA è particolarmente difficile da studiare, le sue cause sono molteplici, complesse, in parte non chiarite, mentre sono ben noti i danni psico-fisici che un'eventuale depressione non trattata della gestante può causare al nascituro, compresa una maggiore probabilità di avere un figlio autistico.

Per quanto concerne lo specifico dello studio canadese, a parere di esperti presenta numerosi limiti: innanzitutto di tipo metodologico, in quanto derivato da un registro di dati creato a scopo amministrativo, in base al quale è identificato un unico possibile rischio correlato all'assunzione di antidepressivi durante la gravidanza, ma mancano informazioni su stile di vita della gestante (esposizione a inquinamento ambientale, fumo, alcool, ecc), ereditarietà genetica in rapporto alla storia familiare dei due genitori, su tipo e gravità della depressione, aderenza alla terapia antidepressiva delle donne a cui erano stati prescritti i farmaci, su dosaggi dei farmaci, possibile assunzione di altri prodotti

(ad esempio, acido valproico), ecc., tutti possibili fattori chiamati in causa nei DSA.

Anche la presentazione statistica dei risultati dello studio può essere fuorviante, nel senso che il risultato principale è presentato e interpretato come un aumento dell'87% delle probabilità di autismo nei figli di madri che in gravidanza hanno assunto antidepressivi. In realtà, tale percentuale si riferisce all'aumento del rischio relativo nel gruppo di gestanti che hanno assunto antidepressivi rispetto alla popolazione generale, mentre l'aumento del rischio assoluto è risultato inferiore all'1% (meno di 10 casi di DSA ogni 1000 gestanti trattate, e non 870 su 1000).

Conclusione

Secondo Antonio Clavenna dell'Unità di Farmacoepidemiologia - Laboratorio per la Salute Materno Infantile Istituto Mario Negri di Milano - lo studio canadese induce alla cautela, anche se conferma quanto detto da studi precedenti sul possibile legame tra antidepressivi e autismo¹. La ricerca non è affatto conclusiva, perché, a fronte di un dimostrato aumento dei casi percentuali di

disturbi dello spettro autistico, non si può però affermare con certezza che tale aumento percentuale sia causato in modo diretto dall'assunzione dei farmaci antidepressivi, perché potrebbero esserci stati molti altri fattori non valutati nello studio stesso. Resta dunque l'indicazione che la scelta della terapia deve essere valutata sulla base del singolo caso dallo specialista che potrà calcolare i rischi e benefici. La depressione in gravidanza non trattata può comportare grossi rischi per lo sviluppo fisico e neuro-cognitivo del neonato: la depressione deve essere trattata, con farmaci quando necessario e in alcuni casi, se possibile, anche senza ricorso ai farmaci

Riferimento Bibliografico

1. Cuppini L. Nuovi dati sull'uso di antidepressivi in gravidanza e rischio autismo. In http://www.corriere.it/salute/pediatria/15_dicembre_16/nuovi-dati-sull-uso-antidepressivi-gravidanza-rischio-autismo-ed86f31c-a3dc-11e5-900d-2dd5b80ea9fe.shtm

A. Salvador¹
MR 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 2015

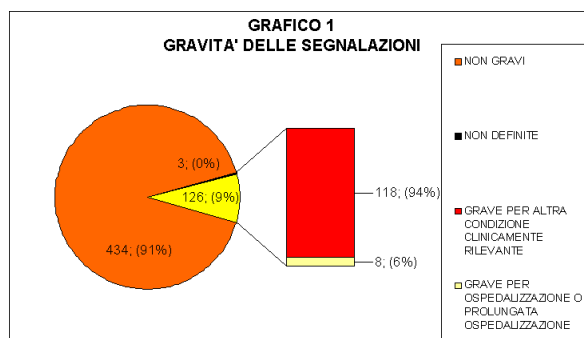
Nel 2015, le schede di segnalazione di sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini (ADR) inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza dalla

Azienda Ulss n. 20 di Verona sono state **1.451 in totale, pari a un tasso di 3.066 segnalazioni per milione di abitanti. È stato**, quindi, ampiamente **superato il tasso di 500 segnalazioni per milione di abitanti**, obiettivo assegnato ai Direttori Generali delle Aziende Ulss della Regione del Veneto.

Sul totale delle segnalazioni, 1378 (95%) erano relative ad ADR correlate alla somministrazione di uno o più vaccini mentre 73 schede (5%) all'uso di uno o più farmaci. L'elevata percentuale di schede di segnalazione da vaccini è riconducibile al progetto di farmacovigilanza attiva "Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione MPR e MPRV", condotto dall'Università di Padova.

Classificando le 1.451 schede di segnalazione totali in funzione della gravità, 1322 segnalazioni erano non gravi (91%), 126 erano gravi (9%), mentre in tre casi, tutti pervenuti da aziende farmaceutiche, la gravità non è stata definita.

Tra le 126 segnalazioni gravi, la maggior parte (94%; n=118) è stata valutata come "grave per altra condizione clinicamente rilevante" e il 6% (n=8) come "grave per ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione" (**grafico 1**).



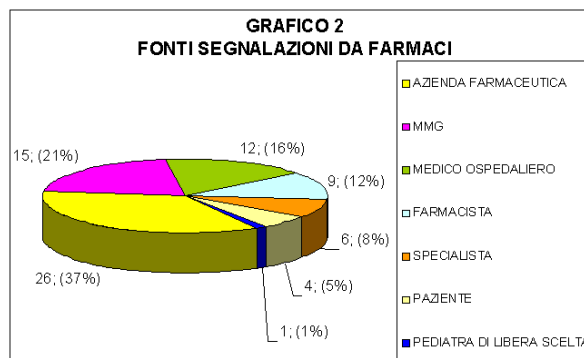
La categoria professionale che ha segnalato di più era rappresentata dagli specialisti (94%), fonte prevalente delle segnalazioni incluse nel progetto di farmacovigilanza attiva sui vaccini.

SEGNALAZIONI DA FARMACI

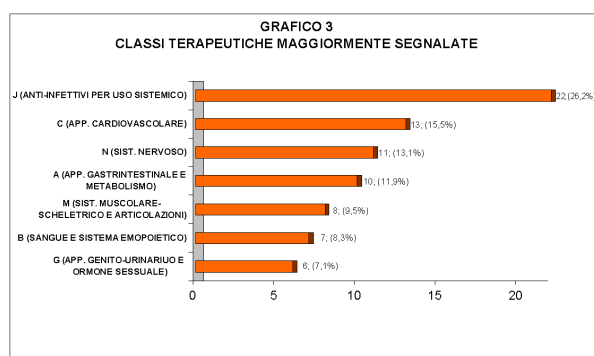
La maggior parte delle 73 segnalazioni da farmaci è stata classificata come non grave (75%).

Tra le segnalazioni gravi (21%; n=15), 10 sono state classificate tali per "altra condizione clinicamente rilevante" e 5 per "ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione". Le tre schede in cui la gravità non è stata definita (4%) provenivano da aziende farmaceutiche.

Per quanto riguarda la fonte delle segnalazioni, il 37% delle schede sono pervenute da industrie farmaceutiche. La maggior parte dei rimanenti segnalatori era rappresentata dai medici di medicina generale (21%), seguiti dai medici ospedalieri (16%), dai farmacisti (12%), dagli specialisti (8%), dai pazienti (5%) ed infine dai pediatri di libera scelta (1%) (**grafico 2**).



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=84) 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, quelli attivi sul sistema nervoso e sull'apparato gastrointestinale e sul metabolismo, costituiti principalmente dagli antidiabetici (**grafico 3**).

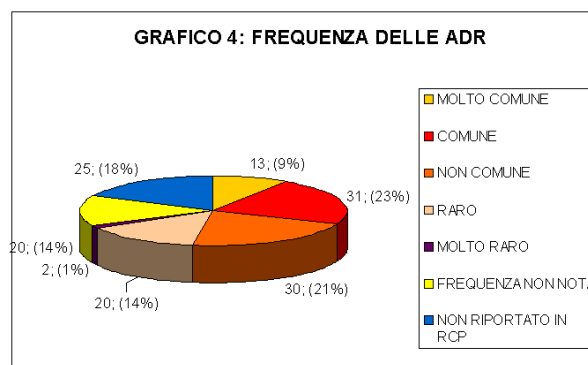


I principi attivi più frequentemente segnalati nel 2015 sono stati l'amoxicillina/ac. clavulanico (8%; n=7, di cui una grave), la levofloxacina (4%; n=3) e il warfarin (4%; n=3). In 4 segnalazioni il farmaco sospetto è stato usato al di fuori delle indicazioni terapeutiche, ed in particolare: etoricoxib impiegato nel trattamento della dismenorrea in un caso e della lombosciatalgia in un altro, il propranololo per la cefalea muscolotensiva, il citalopram nella sindrome da stanchezza cronica.

Per quanto riguarda la tipologia di reazioni avverse, le più segnalate sono state quelle gastrointestinali (20%, n=30), seguite da quelle cutanee (17%; n=25) e da quelle sistemiche (15%; n=23).

Analizzando le reazioni avverse in funzione della notorietà, la maggior parte (82%) era già

descritta nella scheda tecnica del farmaco mentre il 18% (n=25) è risultato non noto. Per quanto riguarda la frequenza delle ADR riportate in scheda tecnica, più del 32% dei casi era comune o molto comune, il 21% non comune, il 15% raro o molto raro e nel 14% la frequenza era non nota (**grafico 4**).



Tra le reazioni avverse gravi, si segnala un caso di scompenso cardiaco a seguito della somministrazione per 5 giorni di etoricoxib 90 mg, prescritto per il trattamento della lombalgia in un paziente anziano affetto da ipertensione arteriosa. L'esito della ADR è stato la risoluzione completa grazie alla sospensione del farmaco ed alla somministrazione di un diuretico.

Nel 2008, l'Agenzia Europea, nell'ambito della revisione del profilo di sicurezza dell'etoricoxib, ha ribadito la controindicazione già esistente relativa all'ipertensione esplicitando, in particolare, che il farmaco non va usato in presenza di ipertensione con valori persistentemente superiori a 140/90 mmHg o di ipertensione non adeguatamente controllata¹.

Nella sezione "Avvertenze speciali e Precauzioni d'uso" del Riassunto Caratteristiche Prodotto del farmaco, viene riportato che, come altri medicinali inibitori della sintesi delle prostaglandine, in pazienti che assumono etoricoxib sono stati osservati ritenzione idrica, edema e ipertensione e che tutti i FANS, incluso l'etoricoxib, possono essere associati ad una nuova insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia o ad una sua recidiva². Inoltre, è da rilevare che il paziente in questione era in

trattamento concomitante con farmaci per controllare l'ipertensione, un sartano (losartan), un betabloccante (nebivololo) e un diuretico (idroclortiazide), con cui i FANS e i COXIB possono interagire a livello farmacodinamico riducendone l'effetto antiipertensivo^{2,3}.

Si evidenziano anche due casi di rhabdomiolisi: uno in un paziente anziano (84 anni) trattato con atorvastatina 80 mg/die ed in terapia concomitante con ciprofloxacina e clopidogrel/acido acetilsalicilico e l'altro in un paziente che assumeva fenofibrato da due anni. In quest'ultimo caso, l'evento di rhabdomiolisi si era verificato in seguito alla somministrazione concomitante di brivudina per il trattamento di un'infezione da Herpes zoster. Da una ricerca in letteratura, non sono state rilevate interazioni tra i due farmaci sospetti, brivudina e fenofibrato, e i farmaci concomitanti assunti dal paziente (amlodipina e valsartan)^{3,4}.

Tra le segnalazioni gravi, è anche stato riscontrato un caso di osteonecrosi alla mandibola in seguito a somministrazione di acido zoledronico per via endovenosa in un paziente con metastasi ossee. Si segnala, infine, un caso di anafilassi a seguito di somministrazione endovenosa di ceftriaxone. Sebbene nella scheda tecnica del farmaco lo shock anafilattico sia riportato come evento estremamente raro⁵, l'AIFA ha documentato un'aumentata frequenza di segnalazione di questa reazione avversa, rilevando da un lato un ampio uso del farmaco potenzialmente non appropriato e dall'altro l'evidenza che ipersensibilità del ceftriaxone è specifica per tale farmaco e potrebbe verificarsi in misura maggiore rispetto ad altre cefalosporine⁶.

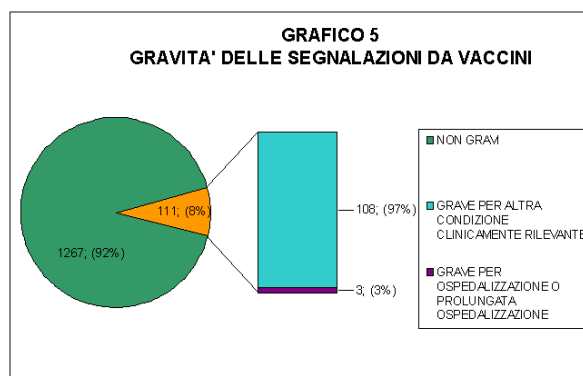
SEGNALAZIONI DA VACCINI

Delle 1.378 schede di segnalazione da vaccini, 1.342 (97%) erano relative al progetto di farmacovigilanza attiva "Sorveglianza degli eventi

avversi dopo vaccinazione MPR e MPRV", condotto dall'Università di Padova.

Sul totale delle 1.378 segnalazioni da vaccini, l'8% delle schede (n=111) è stato classificato come grave (**grafico 5**).

Tra le segnalazioni gravi (n=111), la maggior parte (97%; n=108) è stata valutata come "grave per altra condizione clinicamente rilevante" (essenzialmente ipertensione, associata o meno ad altra sintomatologia minore, con un solo caso di convulsioni correlabile ad un vaccino trivalente per morbillo, parotite e rosolia). Il 3% (n=3) delle segnalazioni è stato valutato come "grave per ospedalizzazione o prolungata ospedalizzazione". I tre casi segnalati evidenziavano una malattia polmonare (vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella), un'insufficienza respiratoria (vaccino antimeningococcico) e una sepsi pneumococcica (vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella).



Relativamente alla fonte delle segnalazioni, per i vaccini il segnalatore prevalente è risultato lo specialista (99%; n=1345). Per quanto riguarda le 36 segnalazioni che non fanno parte del progetto di farmacovigilanza attiva, la figura professionale maggiormente coinvolta è stata l'assistente sanitaria dedicata all'attività di vaccinazione nei Distretti della Ulss (n=20).

CONCLUSIONI

- Nel 2015, l'Azienda Ulss n. 20 di Verona ha ricevuto 1.451 segnalazioni di sospette ADR da farmaci e da vaccini, equivalenti ad un tasso di 3.066 segnalazioni per milione di abitanti.

Il tasso di segnalazione raggiunto ha ampiamente superato l'obiettivo assegnato ai Direttori Generali delle Ulss dalla Regione del Veneto ossia il tasso di 500 segnalazioni per milione di abitanti. Rispetto alle 478 schede ricevute dall'Azienda nel 2014, è stato riscontrato un aumento molto consistente delle segnalazioni, dovuto principalmente alle segnalazioni da vaccini. Il numero delle schede da farmaci è invece rimasto costante.

- Nel comunicare questi dati, tuttavia, va specificato che, vista la numerosità delle segnalazioni da vaccini, l'incremento del numero di segnalazioni di sospette ADR registrato nel 2015 è stato molto supportato dall'attività di farmacovigilanza attiva attraverso il progetto "Sorveglianza degli eventi avversi dopo vaccinazione MPR e MPRV", condotto dall'Università di Padova.

- Per quanto attiene alle segnalazioni correlate ai farmaci, i principi attivi più frequentemente segnalati sono stati l'amoxicillina/ac. clavulanico, la levofloxacina e il warfarin. Gli operatori sanitari che hanno partecipato più frequentemente all'attività di segnalazione spontanea sono stati i MMG (21%), i medici ospedalieri (16%), i farmacisti (12%) e gli specialisti (8%). Sono, invece, poco rappresentate le figure dei pazienti (5%) e dei PLS (1%).

- Nell'ambito delle schede da farmaci, è interessante evidenziare che in quattro casi le reazioni avverse segnalate sono correlabili ad un uso al di fuori dell'indicazione autorizzata (off-label) dei rispettivi farmaci sospetti, importante fattore di rischio associato all'insorgenza di reazioni avverse ora documentato anche nella

popolazione adulta oltre che in quella pediatrica⁷.

- Con DGR n. 2072 del 30/12/2015, la Giunta Regionale del Veneto ha assegnato i nuovi obiettivi per le aziende ULSS per l'anno 2016. Per quanto attiene alla farmacovigilanza, è stato successivamente precisato che l'indicatore per valutare il tasso di segnalazioni sarà raggiunto solo se si soddisferanno entrambi i seguenti requisiti:

- Il valore aziendale raggiunge o supera il valore di 500 segnalazioni per milione di abitanti per farmaci e vaccini;
- Il valore aziendale raggiunge o supera il valore di 300 segnalazioni per milione di abitanti per farmaci.

Riferimenti Bibliografici

1. EMEA Press release, 26 June 2008. EMEA recommends strengthening warnings and contraindications for etoricoxib containing medicines used in the treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. www.ema.europa.eu (accesso del 16/02/2016).

2. Arcoxia® Riassunto Caratteristiche del Prodotto. 3. Banca dati Micromedex (accesso del 16/02/2016).

4. Fulcrosupra® Riassunto Caratteristiche del Prodotto. 5. Fidato® Riassunto Caratteristiche del Prodotto., 6. I segnali di Farmacovigilanza- Anno 2011 (II semestre 2011). www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 16/02/2016).

7. Egale T. et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 55-63.

F Schievenin
Farmacista
ULSS 2 Feltre

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. e Normativa regionale dal 16.12.2015 al 15.02.2016

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Legge 648/96

- A partire dal 08.01.2016 il medicinale **misoprostolo per via sublinguale è inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "rammollimento e dilatazione della cervice uterina per indicazione ostetrica o ginecologica".

- A partire dal 17.01.2016 nell'**Allegato 5** alla Legge 648/96 contenente nuove indicazioni terapeutiche relative a farmaci con uso consolidato nel trattamento correlato ai **trapianti**, per il medicinale **everolimus 0,25/5/0,75/1 mg**, l'indicazione già autorizzata "tumori neuroendocrini di origine pancreatica..." è sostituita dall'indicazione "profilassi del rigetto d'organo in pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Nel trapianto di fegato, everolimus deve essere utilizzato in associazione con tacrolimus e corticosteroidi".

- A partire dal 17.01.2016 nell'**Allegato 4** alla Legge 648/96 contenente nuove indicazioni terapeutiche relative a farmaci con uso consolidato nel trattamento di **patologie neurologiche**, viene inserito l'**ossigeno**; nella colonna "estensione di indicazione" viene inclusa l'indicazione "trattamento della cefalea a grappolo in fase acuta".

- A partire dal 07.01.2016 il medicinale **dexmedetomidina (Dextor®)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per le indicazioni "analgesedazione procedurale al di fuori della sala operatoria (Non Operating Room Anestesia NORA) nel bambino con gestione difficile della via aerea e nel bambino con disturbi convulsivi che deve essere sottoposto a studi diagnostici per localizzare i foci epilettogeni e analgesedazione del neonato e del bambino critico ricoverati in terapia intensiva, ventilati meccanicamente e scarsamente responsivi al trattamento analgesedativo convenzionale".

- *Determina del 21.12.2015 in G.U. n. 4 del 07.01.2016*

- *Provvedimento del 28.12.2015 in in G.U. n. 12 del 16.01.2016*

- *Determina del 28.12.2015 in G.U. n. 12 del 16.01.2016*

Modalità di rimborso e prescrizione per le specialità medicinali a base di ciclosporina

E' stata pubblicata in GU la determina relativa alle modalità di rimborso e prescrizione per le specialità medicinali a base di **ciclosporina**, entrata in vigore il 20.01.2016, nella quale si stabilisce che le specialità **Sandimmun® Neoral®** e **Ciqorin®** permangono in lista di trasparenza. Tuttavia, per le indicazioni trapiantologiche, comprovate dall'apposizione sulla ricetta del codice di esenzione per trapianto d'organo (052), in via esclusivamente precauzionale e al fine di garantire la continuità terapeutica, i medicinali saranno dispensati senza proposta di sostituzione da parte del farmacista e rimborsati dal SSN al prezzo al pubblico ovvero senza l'applicazione del prezzo di riferimento.

Resta confermato il principio della sostituibilità automatica del farmaco, con eventuale differenza di prezzo a carico dell'assistito, per le indicazioni non-trapiantologiche.

- *Determina del 12.01.2016 in G.U. n. 14 del 19.01.2016*

- *Nota del Direttore Generale Area Sanità e Sociale prot. n. 34056 del 28.01.2016*

Ambito di utilizzo delle ricette farmaceutiche dematerializzate

Il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 14.11.2015 dispone che, a partire dal 1.1.2016, il prelievo dei medicinali inclusi nei LEA prescritti su ricetta farmaceutica dematerializzata a carico del SSN è effettuabile presso **qualsiasi farmacia pubblica e privata convenzionata con il SSN del territorio nazionale**.

Le **indicazioni della Regione Veneto** per la spedizione dei promemoria redatti da medici di altre regioni sono le seguenti:

- dal giorno 26.01.2016 i sistemi SAR/SAC sono stati adeguati per la presa in carico delle prescrizioni dematerializzate originate da medici extra regione e dal 03.02.2016 il SAR permette l'erogazione di tali prescrizioni;

- fino all'adeguamento del Sistema SAC e degli applicativi di gestione delle farmacie all'erogazione secondo le regole di applicazione dei **ticket** vigenti nelle altre regioni, le farmacie dovranno applicare le regole in vigore in Veneto;

- l'eventuale presenza di un **codice di esenzione** nella prescrizione de materializzata da diritto all'erogazione dei farmaci senza pagamento della compartecipazione da parte dell'assistito;

- al fine di consentire alla farmacia il recupero della prescrizione, l'assistito dovrà esibire, oltre alla Tessera sanitaria, anche il **codice NRE** che identifica univocamente la prescrizione, tramite promemoria cartaceo o altro supporto.

- *Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 14.11.2015*

- *Nota del Settore Sistema Informativo SSR prot. 37999 del 01.02.2016*

Approvazione del documento "Medicinali biosimilari" e indicazioni per il loro acquisto

La Commissione Tecnica Regionale Farmaci ha approvato il documento "Medicinali biosimilari". L'obiettivo del documento è quello di migliorare la conoscenza sui biosimilari e di fornire le informazioni necessarie per chiarire in maniera esaustiva gli aspetti relativi alla sicurezza e all'efficacia di questi medicinali.

- *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 493476 del 02.12.2015*

Documento di confronto dei costi tra principi attivi appartenenti a categorie terapeutiche ad elevato impatto di spesa territoriale

E' stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci il documento che riporta, per le **categorie terapeutiche a maggior impatto di spesa in ambito territoriale** destinate a patologie croniche o a condizioni che prevedono un impiego prolungato di farmaci, i **grafici comparativi dei costi delle alternative disponibili** ai dosaggi autorizzati, per la medesima indicazione clinica.

Scopo del documento è quello di facilitare la scelta del prescrittore nell'ottica di un **uso ottimale delle risorse**.

Le categorie terapeutiche considerate sono le seguenti: PPI, diuretici, betabloccanti, betabloccanti+diuretici, calcio antagonisti, calcio antagonisti + ace inibitori o sartani, ace inibitori, ace inibitori + diuretici, sartani, sartani + diuretici, ipolipemizzanti, triciclici, SSRI, altri antidepressivi, agonisti beta 2 adrenergici inalatori, agonisti beta 2

adrenergici inalatori in associazione, glicocorticoidi inalatori, laba e lama, associazioni a dosi fisse ICS/LABA e LAMA/LABA.

- *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 523560 del 23.12.2015*

Erogazione di farmaci per il trattamento della disfunzione erettile nei pazienti medullolesi

Considerato che l'AIFA ha reso disponibili a **carico del SSN medicinali utilizzabili per il trattamento della disfunzione erettile nei pazienti medullolesi** (sildenafil e tadalafil – Nota AIFA 75), la Giunta Regionale ha ritenuto di **abrogare la DGR n. 343/2005** che autorizzava la dispensazione di questi medicinali (all'epoca classificati in fascia C) a carico del SSR in quanto superata dalla normativa nazionale.

- *DGR n. 1908 del 23.12.2015 in Bur n. 3 del 12.01.2016*

Approvazione delle raccomandazioni evidence-based n. 1 su nuovi farmaci ematologici e n. 18 su nuovi farmaci oncologici

- Con Decreto n. 6 del 14.01.2016 la CTRF ha approvato la **Raccomandazione n. 1 sul nuovo farmaco ematologico Imnovid® (pomalidomide)** indicato, in associazione a desametasone, nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Il farmaco è stato valutato "**moderatamente raccomandato**" (si nutrono dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione).

- Con Decreto n. 5 del 14.01.2016 la CTRF ha approvato la **Raccomandazione n. 18 sul nuovo farmaco oncologico Stivarga® (regorafenib)** per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento precedente con imatinib e sunitinib.

Il farmaco è stato valutato “**moderatamente raccomandato**”.

- *Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 6 del 14.01.2016 in Bur n. 10 del 05.02.2016*
- *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 50181 del 09.02.2016*
- *Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 5 del 14.01.2016 in Bur n. 10 del 05.02.2016*
- *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 50324 del 09.02.2016*

Linee di indirizzo per l'impiego del medicinale Synagis® (palivizumab)

E' stato approvato il documento “Linee di indirizzo per l'impiego del medicinale Synagis® (palivizumab) nella Regione del Veneto”, indicato nella prevenzione delle gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS.

La prescrizione del medicinale a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni cliniche:

- bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS;
 - bambini di età inferiore ai 2 anni trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi;
 - bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa;
 - prosecuzione di profilassi post-trapianto cardiaco.
-
- *Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 4 del 12.01.2016 in Bur n. 10 del 05.02.2016*
 - *Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 49853 del 09.02.2016*

Aggiornamento dei Centri regionali di riferimento per la diagnosi e la certificazione della celiachia nel paziente pediatrico

Sono stati aggiornati i **Centri di riferimento per la diagnosi e la certificazione della celiachia nel paziente pediatrico**.

I **Centri esclusi** dall'elenco potranno continuare a seguire i pazienti già presi in carico, mentre resterà loro preclusa l'effettuazione di nuove diagnosi e nuove certificazioni.

La diagnosi e la certificazione delle **forme rare** (sprue celiaca e dermatite erpetiforme) rimangono riservate ai Presidi della rete per la diagnosi, il trattamento e la presa in carico delle malattie rare.

- *Deliberazione della Giunta Regionale n. 2066 del 30.12.2015 in Bur n. 11 del 09.02.2016*

EVOLOCUMAB

CODICE ATC: A10AX13, altre sostanze modificatrici dei lipidi

Repatha®, Amgen Srl

Repatha SC 2 Pen 140 mg 1ml € 1272.78 (PVP)

Classificazione: CLASSE CNN ; **Tipo di ricetta:** Rnrl-limitativa non ripetibile

Data dell'autorizzazione europea:

(procedura centralizzata) del 17/07/2015

Data AIC: 09/11/2015

Indicazione:**Ipercolesterolemia e dislipidemia mista:**

Evolocumab è indicato nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato¹.

Ipercolesterolemia familiare omozigote:

Evolocumab è indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote^{1,2}. L'effetto di Repatha sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è ancora stato determinato^{1,2}.

Posologia e modalità di somministrazione:

Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista negli adulti

La dose raccomandata di Repatha è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese. Ipercolesterolemia familiare omozigote in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni

La dose iniziale raccomandata è 420 mg una volta al mese. Dopo 12 settimane di trattamento e in assenza di una risposta clinicamente rilevante, è possibile aumentare la frequenza della somministrazione a 420 mg ogni 2 settimane. I pazienti sottoposti ad aferesi possono iniziare il trattamento con 420 mg ogni 2 settimane, facendolo coincidere con lo schema dell'aferesi.

Modalità di somministrazione: Uso sottocutaneo

IL NOSTRO GIUDIZIO:

Allo stato attuale delle conoscenze, l'uso di evolocumab andrebbe limitato al trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

PUNTI CHIAVE

- Evolocumab è il primo anticorpo monoclonale in commercio che agisce sul PCSK9 e riduce il metabolismo dei recettori delle LDL.
- L'efficacia nella riduzione di colesterolo LDL è stata dimostrata in 4 RCT di 12 settimane (sia in monoterapia che in associazione a statine) e 2 RCT di 52 settimane verso placebo o verso controllo attivo per l'indicazione della ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista. Nell'ipercolesterolemia omozigote, l'efficacia è stata studiata in 2 RCT.
- Evolocumab ha ridotto i valori di colesterolo LDL rispetto al placebo del 60-70% nella ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista mentre nella ipercolesterolemia familiare omozigote la riduzione è stata del 30%.
- Gli studi di efficacia finora svolti non hanno valutato l'effetto clinico di riduzione del rischio cardiovascolare. Con questo obiettivo è stato avviato uno studio verso placebo in pazienti con malattia cardiovascolare che potrebbe fornire risultati alla fine del 2017.
- I criteri di inclusione degli studi nell'ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista non sempre coincidono con le indicazioni approvate.
- Gli effetti avversi più comuni con Evolocumab rispetto al placebo sono stati nasofaringite, infezioni delle vie respiratorie superiori, mal di schiena, reazioni al sito di iniezione.
- I dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati, in particolare i possibili effetti del farmaco sulla funzione cognitiva e gli effetti che i livelli molto bassi di LDL colesterolo raggiunti con il trattamento possono produrre. E' in corso uno studio per valutare la funzione cognitiva nei pazienti trattati con EVO.

BACKGROUND

Nella popolazione con ipercolesterolemia, i valori target di colesterolo LDL raccomandati dalle linee guida europee³, variano in funzione del rischio cardiovascolare del paziente: per quelli a rischio molto alto il valore target raccomandato di LDL-C < 70 mg/dL; i pazienti con rischio alto, LDL-C < 100 mg/dL, infine i pazienti a rischio moderato dovrebbero avere una concentrazione al di sotto di 115 mg/dL.

Quando le modificazioni dello stile di vita non sono sufficienti, i soggetti con iperlipidemia devono iniziare una terapia farmacologica di solito a base di statine. In Italia, la prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti che hanno i requisiti della nota AIFA 13⁴. Il trattamento farmacologico di primo livello è a base di statine di bassa potenza, in caso di insuccesso si può usare l'associazione con ezetimibe nei pazienti a rischio alto o molto alto. Le statine sono in genere ben tollerate ma in alcuni pazienti si possono verificare eventi avversi, soprattutto a livello muscolare, che ne precludono il loro utilizzo alla dose efficace. Si stima che la percentuale di pazienti intolleranti alle statine possa arrivare al 15% di quelli trattati con statine⁵.

Evolocumab (EVO), è un anticorpo monoclonale umano ricombinante che si lega specificamente alla pro-proteina convertasi conosciuta come PCSK9 evitando in questo modo la sua interazione con il recettore delle lipoproteine di bassa densità (LDLR). Inibendo il legame fra PCSK9 e i recettori LDL, evolocumab provoca un incremento dei recettori LDL nella superficie delle cellule epatiche con la successiva diminuzione delle concentrazioni di LDL-colesterolo in circolo.

Il farmaco è stato autorizzato per l'uso nei soggetti con ipercolesterolemia primaria oppure con dislipidemia mista negli adulti che non raggiungono i livelli target di LDL-colesterolo oppure nei soggetti intolleranti alle statine, criteri entrambi che

definirebbero potenzialmente un'ampia fascia della popolazione trattata con statine⁶. Nella seconda indicazione invece, nell'ipercolesterolemia familiare omozigote, la prevalenza è stimata tra 1 e 9 soggetti / 1 000 000⁷.

EFFICACIA

Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista negli adulti

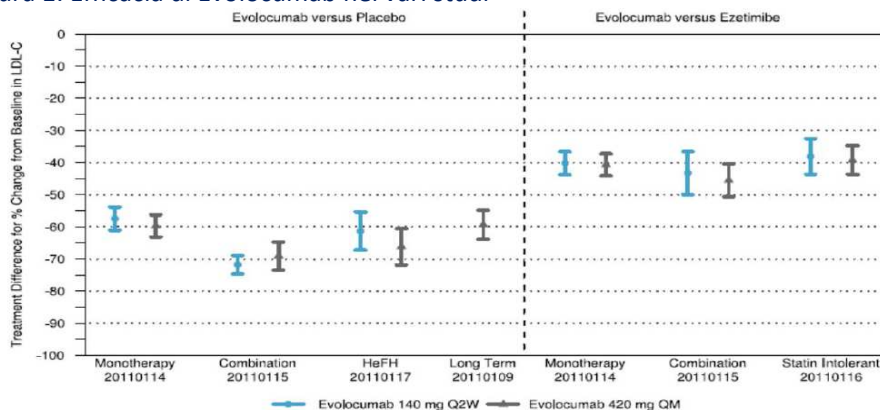
L'efficacia di evolocumab nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista è stata valutata in 6 studi randomizzati di fase III principali⁸⁻¹³ (tutti in doppio cieco ad eccezione dell'Osler-2¹³) della durata di 12 o 52 settimane e 2 studi di fase III di supporto.

Le caratteristiche dei diversi studi e dei pazienti inclusi sono riassunte nella Tabella 1.

I pazienti inclusi nello studio Mendel-28 sono meno gravi rispetto ai pazienti inclusi negli altri studi di 12 settimane: infatti sono stati esclusi pazienti diabetici, con precedente infarto o coronaropatia, mentre negli altri studi i pazienti non dovevano avere avuto eventi cardiovascolari gravi recenti. La popolazione di questo non è rappresentativa per le indicazioni approvate dall'EMA in quanto ha incluso pazienti non in trattamento da almeno 3 mesi con statine.

In confronto con il placebo, l'EVO riduceva il colesterolo LDL di circa il 60-70% a seconda della trattamento di background, invece se confrontato con ezetimibe la riduzione era di circa il 40-50% (Figura 1). Rispetto all'endpoint primario, non è stata riscontrata una differenza significativa nell'efficacia tra la somministrazione mensile e quella bisettimanale. Anche dopo un anno di trattamento, evolocumab dimostrava ancora effetti della stessa intensità nell'abbassamento dei livelli di LDL.

Figura 1. Efficacia di Evolocumab nei vari studi²



Tra gli endpoint secondari sono stati valutati i cambiamenti in altri parametri lipidici: EVO ha aumentato in modo significativo i livelli di HDL sia nei confronti del placebo (dal 6 all'8% in più) sia di ezetimibe (dal 5 al 6% in più); EVO ha ridotto i livelli

di colesterolo totale, di colesterolo non-HDL e di Apolipoproteina B in modo significativo sia nei confronti del placebo sia di ezetimibe mentre l'abbassamento di Trigliceridi e VLDL è stato significativo solo verso placebo.

Tabella 1: Caratteristiche degli studi

	Mendel-2 20110114⁸	Laplace-2 20110115⁹	Gauss-2 20110116¹⁰	Rutherford-2 20110117¹¹	Descartes 20110109¹²	Osler-2 20120138¹³
N pazienti	615	2067	307	331	905	4465
Durata	12 settimane	12 settimane	12 settimane	12 settimane	52 settimane	52 settimane
Uso di Evolocumab	Monoterapia	In combinazione con statina	Monoterapia e in combinazione con ipolipidizzanti	In combinazione con statina ± ezetimibe	Monoterapia e in combinazione con statina ± ezetimibe	Monoterapia e in combinazione con statina ± ezetimibe
Controllo	Placebo e ezetimibe	Placebo e ezetimibe	ezetimibe	Placebo	Placebo	Standard of care
Caratteristiche dei pazienti	Non trattati con ipolipidizzanti da 3 mesi	trattati con statine	intolleranti ad almeno 2 statine*	Ipercolesterolemia familiare eterozigote	Inclusi negli studi di fase 2	Inclusi negli studi con EVO senza EA
% pazienti in trattamento con dosaggi elevati di statine	0%	28.6%	0%	ND	ND	27-28%
Livelli iniziali di LDL-C	≥ 100 mg/dL e <190 mg/dL	Al baseline: ≥150 mg/dL senza terapia; ≥100 mg/dL con bassi dosi di statina, ≥80 mg/dL con alte dosi di statina	Non raggiungono il target terapeutico in base alle categorie di rischio NCEP-ATP III	≥ 100 mg/dL	≥ 75 mg/dL	Non noto
% pz con rischio CV alto o molto alto**	10 %	48%	65%	100%	n.d.	n.d.
Endpoint primario (a)	Riduzione della % LDL-C medio tra la 10° e 12° settimana rispetto al baseline	Riduzione della % LDL-C medio tra la 10° e 12° settimana rispetto al baseline	Riduzione della % LDL-C medio tra la 10° e 12° settimana rispetto al baseline	Riduzione della % LDL-C medio tra la 10° e 12° settimana rispetto al baseline	Riduzione della % LDL-C alla 52° settimana rispetto al baseline	Incidenza eventi avversi
Endpoint primario (b)	Riduzione della % LDL-C alla 12° settimana rispetto al baseline	Riduzione della % LDL-C alla 12° settimana rispetto al baseline	Riduzione della % LDL-C alla 12° settimana rispetto al baseline	Riduzione della % LDL-C alla 12° settimana rispetto al baseline	/	/

** secondo le linee guida ESC/EAS

* sono definiti intolleranti alle statine i pazienti che erano in grado di tollerare solo dosaggi bassi o non potevano assumere nessun dosaggio a causa di miopatia o mialgia, miosite o rabdmiolisi e i loro sintomi sparivano o miglioravano alla sospensione del farmaco.

Ipercolesterolemia familiare omozigote in pazienti con età ≥ 12 anni

L'efficacia di EVO in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è stata valutata in uno studio di fase III in doppio cieco, controllato con placebo (TESLA PART B)¹⁴ di 12 settimane e uno studio a lungo termine di fase III, TAUSSIG che è ancora in corso.

Nello studio Tesla sono stati arruolati 49 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (≥ 12 anni) diagnosticata per via genetica o clinica e randomizzati in rapporto 1:2 a ricevere o placebo o EVO (420 mg) ogni 4 settimane. L'obiettivo primario era la variazione delle LDL-C dal baseline alla 12^a settimana dall'inizio del trattamento. Considerando tutti i pazienti indipendentemente dalle loro mutazioni genetiche, EVO ha ridotto in media del 23% le LDL-C in termini assoluti alla fine del trattamento e ha ridotto in modo significativo di circa il 30% le LDL-C rispetto al placebo. Tuttavia in alcuni pazienti con ipercolesterolemia autosomica recessiva o con recettori per le LDL non funzionanti o con stato mutazionale non conosciuto EVO non ha ridotto affatto i valori di LDL-C.

SICUREZZA:

I dati di sicurezza sono stati ottenuti in 6.026 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento. Sono stati riscontrati eventi avversi nel 51.1% dei soggetti trattati con EVO e nel 49.6% dei pazienti nel braccio controllo. Gli eventi avversi sono stati più frequenti nel gruppo trattato con EVO 420 mg una volta al mese (54%) rispetto a EVO 140 mg una volta ogni 2 settimane (43.6%)².

Gli eventi avversi più comuni tra i pazienti trattati con EVO sono stati: nasofaringite (5.9% vs 4.8% del gruppo controllo), infezioni del tratto respiratorio superiore (3.2% vs 2.7%), mal di schiena (3.0% vs 2.5%).

Negli studi a lungo termine, la frequenza delle reazioni avverse correlate al trattamento è stata più elevata nei pazienti trattati con EVO (9.5%) rispetto al gruppo di controllo (0.3%).

Gli eventi avversi gravi sono stati riscontrati nel 2.8% dei pazienti trattati con EVO rispetto al 2.1% del controllo; tra questi: infarto del miocardio, angina pectoris, polmoniti, osteoartrite e dolore toracico di origine non cardiaca.

Per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare, nel 2.4% dei pazienti trattati con EVO si sono evidenziati eventi avversi a carico del sistema cardiovascolare rispetto all'1.4% del braccio controllo, di cui gravi lo 0.7% e 0.2%

rispettivamente (angina pectoris e infarto del miocardio).

Gli eventi avversi a carico del sistema muscolo-scheletrico sono stati più frequenti nei pazienti trattati con EVO (14.7%) rispetto ai pazienti nel braccio controllo (13.7%), di cui la frequenza degli eventi avversi gravi rispettivamente di circa 0.2% vs 0.1%. Casi di rhabdomiolisi sono stati descritti.

Nello studio OSLER-2 a lungo termine, è stato riscontrato un aumento della frequenza di eventi avversi di tipo neurocognitivo (0.9%) rispetto al controllo (0.3%): tra essi, sono stati registrati casi di delirio, disturbi cognitivi e dell'attenzione, demenza e amnesie, disturbi del pensiero e della percezione¹³. Per questo motivo l'FDA ha raccomandato di effettuare uno studio a lungo termine per osservare gli eventuali disturbi cognitivi associati all'utilizzo di EVO¹⁵.

Tra i rischi potenziali importanti della terapia con EVO identificati nel Risk Management Plan del prodotto, sono state evidenziate le reazioni allergiche e l'immunogenicità².

La sicurezza nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote non è sufficientemente conosciuta perché il campione studiato è molto limitato, lo stesso vale per la popolazione adolescente che ha coinvolto solo 14 soggetti.

In accordo al Risk Management Plan, sono in corso alcuni studi con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di EVO a lungo termine (studio OLE), la sicurezza nei pazienti con malattie cardiovascolari evidenti (studio FOURIER) e uno studio sugli effetti di EVO sulla funzione cognitiva in pazienti con evidenza clinica di malattia cardiovascolare (Studio EBBINGHAUS)¹⁶.

COSTO:

In attesa della riclassificazione del prodotto, attualmente in classe CNN, il costo di un mese di terapia con EVO col dosaggio di 140 mg ogni 2 settimane è di 1272.48 € (PVP) mentre con il dosaggio di 420 mg ogni 4 settimane è di 1.908,72 € (PVP).

VISTO DAGLI ALTRI:

Arznei-Telegramm (Germania)

In base alle conoscenze attuali, l'uso dell'estremamente costoso evolocumab da parte nostra non viene consigliato ad eccezione dei pazienti con ipercolesterolemia omozigote familiare che non hanno altre opzioni terapeutiche¹⁷.

NICE (Inghilterra)

Il NICE non raccomanda l'uso di evolocumab per le indicazioni di ipercolesterolemia primaria, eterozigote familiare e non familiare e displipidemia mista¹⁸.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

1. *Evolocumab*, RCP
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002317_044317_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
2. *Evolocumab*, EPAR
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–818.
4. Nota AIFA n 13
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-13>
5. Banach M., *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14: 935-55
6. Filippi A., *La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in Medicina Generale*, http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_simg/2010/03_2010/9.pdf
7. <http://www.orpha.net/>
8. Koren M.J., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 2531-40.
9. Robinson J.G., *JAMA* 2014; 311: 1870-82.
10. Stroes E., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 2541–8.
11. Raal F.J., *Lancet* 2015; 385: 331-40.
12. Blom D.J., *N. Eng. J. Med* 2014; 370: 1809-19.
13. Sabatine M.S., *N. Eng. J. Med.* 2015; 372: 1500-09.
14. Raal F.J., *Lancet* 2015; 385: 341-50.
15. Repatha, *FDA Label and Approval History*, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125522Orig1s000SumR.pdf
16. *Evolocumab*, *ClinicalTrials.Gov*
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=evolocumab&Search=Search>
17. *Arznei-telegramm*, 2015; 46: 109-10.
18. *Evolocumab*, NICE
<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-issues-draft-guidance-on-evolocumab-for-lipid-disorder>

R. Zimol
 . Farmacista
 ULSS 21 Legnago

NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

16 Dicembre 2015 al 15 Febbraio 2016

NET NEL TERRITORIO

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Desloratadina/Pseudoefedrina	Aerinaze® - Msd Italia 10 cpr ril mod 2,5 + 120 mg € 9,50 Classe: C Ricetta: RR	Aerinaze è indicato in adulti e adolescenti di età uguale o superiore a 12 anni per il trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale accompagnata da congestione nasale.
Umeclidinio	Incruse® - Glaxosmithkline polv inal 30 dosi 55 mcg € 45,44 prezzo non disponibile Classe: A Ricetta: RR	Incruse è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi nei pazienti adulti con malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO).

CONFEZIONI COMPLEMENTARI

INTERFERONE ALFA 2A PEGILATO

Interferoni - L03AB11

Pegasys® Roche

sc siringa 90 mcg 0,5 ml + ago

PVP € 158,88

Classe A RR PT AIFA PHT

Indicazioni:

Pegasys è indicato per il trattamento:

- dell'epatite cronica B (CHB), in pazienti adulti positivi o negativi per l'antigene dell'envelope (HBeAg) con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli di ALT

aumentati e infiammazione e/o fibrosi epatica istologicamente confermata;

- dell'epatite cronica C in combinazione con altri medicinali in pazienti adulti con malattia epatica compensata; in associazione con ribavirina in pazienti naïve, bambini e adolescenti dai 5 anni di età in su, positivi per HCV-RNA sierico.

La siringa al dosaggio di 90 mcg si affianca a quelle da 135 mcg e 180 mcg; in commercio sono presenti anche le formulazioni in penna preriempita ad un dosaggio pari a 135 mcg e 180 mcg

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Dolutegravir/Abacavir /Lamivudina	Triumeq[®] - VIIV Healthcare 30 cpr riv 50 + 600 + 300 mg € 718,00 (ex-factory) Classe: H Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo)	Trattamento di adulti e adolescenti oltre i 12 anni di età, con peso corporeo di almeno 40 kg con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti abacavir, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701 in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dalla razza. Abacavir non deve essere utilizzato nei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B*5701.
Ibrutinib	Imbruvica[®] - Janssen-Cilag 1 fl 90 cps 140 mg € 6.066,15 (ex-factory) 1 fl 120 cps 140 mg € 8.088,20 (ex-factory) Classe: H Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo) <i>Scheda monitoraggio AIFA</i> <i>Innovazione terapeutica</i>	IMBRUVICA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con: • linfoma mantellare (MCL) recidivato o refrattario; • leucemia linfocitica cronica (CLL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea in presenza della delezione del 17p o la mutazione TP53 per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata; • macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio - immunoterapia non è appropriata.
Metoxsalene	Uvadex[®] - Therakos 12 fl 20 mcg/ml prezzo non disponibile Classe: C Ricetta: OSP	Uvadex è utilizzato insieme al Sistema di Fotoferesi THERAKOS CELLEX o UVAR XTS per il trattamento palliativo delle manifestazioni cutanee (placche a chiazze, placche estese, eritroderma) del linfoma cutaneo a cellule T (T2 - T4) in stadio avanzato (CTCL), solo nei pazienti che non abbiano reagito positivamente ad altre forme di trattamento (per esempio puvaterapia, corticosteroidi per via sistemica, caryolysina, interferone alfa).

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Dulaglutide	<p>Trulicity® - Eli Lilly sc 4 penne 0,75 mg 0,5 ml PVP € 204,72 sc 4 penne 1,5 mg 0,5 ml PVP € 204,72</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)</p>	<p>Trulicity è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in:</p> <p>- Monoterapia Quando dieta ed esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico in pazienti per i quali l'utilizzo di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni.</p> <p>- Terapia di associazione In combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti compresa l'insulina, quando questi, in associazione a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.</p>
Sodio solfato/magnesio solfato/potassio solfato	<p>Izinova® - Ipsen os soluz 2 fl 17,510 + 3,276 + 3,130 g 176 ml PVP € 14,90</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Izinova è indicato negli adulti per la pulizia dell'intestino prima di qualsiasi procedura che richieda un intestino pulito (es. visualizzazione dell'intestino, compresa endoscopia e radiologia o l'intervento chirurgico).</p> <p>Izinova non è un trattamento per la stipsi.</p>

CONFEZIONI COMPLEMENTARI

INTERFERONE ALFA 2A PEGILATO

Interferoni - L03AB11

Pegasys® Roche

sc siringa 90 mcg 0,5 ml + ago

PVP € 158,88

Classe A RR PT AIFA PHT

Indicazioni:

Pegasys è indicato per il trattamento:
- dell'epatite cronica B (CHB), in pazienti adulti positivi o negativi per l'antigene dell'envelope (HBeAg) con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli di ALT

umentati e infiammazione e/o fibrosi epatica istologicamente confermata;

- dell'epatite cronica C in combinazione con altri medicinali in pazienti adulti con malattia epatica compensata; in associazione con ribavirina in pazienti naïve, bambini e adolescenti dai 5 anni di età in su, positivi per HCV-RNA sierico. La decisione di iniziare un trattamento durante l'infanzia deve considerare l'inibizione della crescita indotta dalla terapia di associazione. La reversibilità

dell'inibizione della crescita è incerta. La decisione di trattare o meno deve essere presa caso per caso.

La siringa al dosaggio di 90 mcg si affianca a quelle da 135 mcg e 180 mcg; in commercio sono presenti anche le formulazioni in penna preriempita ad un dosaggio pari a 135 mcg e 180 mcg

FARMACI EQUIVALENTI NUOVI PRINCIPI ATTIVI

LINEZOLID

Antibatterici per uso sistemico - J01XX08

Linezolid Sandoz®, Teva®

10 cpr riv 600 mg PVP € 479,99

Classe A RNRL (internista, infettivologo, ematologo) PHT

Linezolid Fresenius Kabi®

10 sacche 2 mg/ml 300 ml PVP € 810,41

Classe C OSP

Linezolid Teva®

10 sacche 2 mg/ml 300 ml € 378,36 (ex-factory)

Classe H OSP

Linezolid Teva®

10 sacche 2 mg/ml 300 ml € 378,36 (ex-factory)

Classe H OSP

FLUTICASONE

Glicocorticoidi - R03BA05

Fluticasone Cipla Europe®

os inal 120 dosi 125 mcg/erogaz PVP € 14,39

os inal 120 dosi 250 mcg/erogaz PVP € 29,18

Classe A RR

Il farmaco non è inserito nella lista di trasparenza di febbraio

BIOSIMILARI

Insuline ed analoghi - JA10AE04

Insulina glargina

Abasaglar Eli Lilly®

sc 5 cartucce 100 UI/ml 3 ml

PVP € 60,69

sc 5 penne 100 UI/ml 3 ml

PVP € 60,69

Classe A RR PHT

RICLASSIFICAZIONI

DARUNAVIR/COBICISTAT

Antivirali per uso sistemico - J05AR14

Rezolsta Janssen Cilag®

30 cpr riv 800+ 150 mg € 812,25 (ex-factory)

Dalla Classe CNN alla Classe H RNRL (infettivologo)

I PREMI IGNOBEL 2015

Ogni anno, all'incirca nel periodo in cui sono assegnati i Premi Nobel quale altissimo e prestigioso riconoscimento per chi lavora nel campo delle scienze, della letteratura o per la pace, vi sono altri premi conferiti a ricercatori per i risultati strani ed insoliti conseguiti in indagini scientifiche quantomeno di dubbio o discutibile interesse.

Sono i premi denominati IG-NOBEL, sponsorizzati dalla rivista scientifico-umoristica statunitense *Annals of Improbable Research* e presentati al pubblico, come se fossero veri Premi Nobel, nel corso di una cerimonia di gala che si tiene presso l'Università di Harvard. I premi IG-NOBEL nascono nel 1991 e sono assegnati ogni anno a 10 ricercatori di discipline diverse. Il motto degli organizzatori è "prima fai ridere le persone, dopo falle pensare". Di seguito è riportato il premio IG-NOBEL per la medicina ed altre discipline del 2015.

Il premio per la MEDICINA è stato assegnato in parti uguali al giapponese Hajime Kimata e ad un team di ricercatori slovacchi guidati da Natália Kamodyová per i loro studi sperimentali rispettivamente sui benefici biomedici e sulle conseguenze fisiologiche di baci prolungati ed appassionati (e altre attività sessuali). Secondo il dottor Kimata, del Satou Hospital (Giappone), in caso di allergia a pollini o acari della polvere, basterebbero baci intensi e protratti per alleviare i sintomi. La scoperta del gruppo slovacco è che il DNA di chi bacia può persistere per un certo tempo nella saliva di chi ha ricevuto il bacio, con importanti implicazioni in ambito forense.

In due articoli^{1,2} Hajime Kimata ha evidenziato che baciarsi riduce notevolmente nel plasma sanguigno i livelli di neurotrofine e di immunoglobuline E, vale a dire gli anticorpi all'origine dei disturbi allergici e dermatologici. Egli ha sottoposto a indagine circa 150 giapponesi (sia in buona salute, come con rinite allergica o dermatite atopica), eseguendo test allergologici prima e dopo baci appassionati e prolungati (almeno mezzora) tra coniugi o partner abituali. I risultati mostrano che baciare fa realmente bene alla salute, almeno riducendo le manifestazioni allergiche.

Ma non solo baciare, anche far sesso può manifestare la sua azione antiallergica favorevole³. Hajime Kimata lo ha dimostrato studiando l'effetto del rapporto sessuale in soggetti con sintomi allergici cutanei provocati da polline di cedro giapponese e da acari della polvere. La causa biologica ipotizzata?

Quanti facevano sesso risultavano meno reattivi nei test cutanei verso sostanze a cui erano di norma particolarmente reattivi, e ciò quale conseguenza dell'azione antistress dell'ars amatoria. Pare infatti che certe forme allergiche si manifestano in determinate situazioni stressanti, fattori di aggravamento dell'allergia stessa.

Il team di ricercatori slovacchi, guidato da Natália Kamodyová, è stato insignito dell'altra metà dell'Ignobel per la medicina per aver misurato la durata della persistenza del DNA maschile, presente nella sua saliva, nella bocca della persona intensamente baciata⁴. Grazie a questo lavoro, la polizia scientifica potrebbe essere in grado di utilizzare il DNA salivare come prova per individuare chi ha attuato un'aggressione a sfondo sessuale. Il DNA è stato rilevato fino a otto ore dopo il bacio, utilizzando strumenti di elevata sensibilità e specificità. Sono naturalmente necessari molti altri studi per confermare la validità, quale prova legale, di questo tipo di indagine..

Per chi fosse ancora un po' interessato a piegare in sù gli angoli della bocca, si segnala che **l'IGNOBEL 2015 per la BIOLOGIA**: è stato assegnato a un gruppo di studiosi secondo i quali, attaccando un bastone alla parte posteriore di un pollo (gallo o cappone non importa), se ne modificano i movimenti, tanto che inizia a camminare in modo simile a quello (che si ritiene fosse) dei dinosauri estinti⁵.

l'IGNOBEL 2015 per la FISICA: è stato assegnato a un gruppo di ricercatori per aver dimostrato, in modo scientifico, che tutti i mammiferi impiegano più o meno lo stesso tempo a svuotare la vescica, indipendentemente dalle loro dimensioni⁶. Sono stati utilizzati per l'indagine idrodinamica 44 animali dello zoo di Atlanta di peso da tre chili a otto tonnellate.

l'IGNOBEL 2015 per la CHIMICA: è stato assegnato a un team di studiosi per aver inventato una ricetta in grado di trasformare (parzialmente) un uovo sodo in uovo fresco⁷. Come è noto, la cottura comporta la denaturazione delle proteine della chiara d'uovo, che diventano solide, bianche ed opache. Secondo i ricercatori, è possibile invertire la denaturazione delle diverse proteine presenti in un uovo cotto: lisozima, caveolina-1 e protein-chinasi A (PKA). Insomma, la ricetta consente di dis-bollire un uovo sodo.

l'IGNOBEL 2015 per la MATEMATICA: è stato assegnato a un gruppo di studiosi che hanno utilizzato tecniche matematiche per determinare come sia stato possibile che il sultano Moulay Ismail del Marocco, detto il Sanguinario, abbia generato 888 figli nel corso del suo regno (1672 - 1727)⁸. Il calcolo è abbastanza semplice: era sufficiente che il suo harem avesse 65 donne e si accoppiasse tra 0,83 e 1,43 volte al giorno per almeno 32 anni. Il numero massimo di figli che il sultano avrebbe potuto generare sarebbero stati 1.171.

l'IGNOBEL 2015 per la DIAGNOSTICA MEDICA: è stato assegnato a ricercatori per avere trovato che una appendicite acuta può essere diagnosticata in modo assolutamente affidabile in base al dolore che un paziente prova andando in un'auto e sobbalzando sopra un dosso rallentatore di velocità⁹.

Riferimenti bibliografici

1. Kimata H. Kissing reduces allergic skin wheal responses and plasma neurotrophin levels. *Physiol Behav.* 2003; 80: 395-8
2. Kimata H. Kissing selectively decreases allergen-specific IgE production in atopic patients. *J Psychosom Res.* 2006; 60: 545-547
3. Kimata H. Reduction of allergic skin wheal responses by sexual intercourse in allergic

patients. *Sexual and Relationship Therapy.*

2004; 19: 151-154

4. Kamodyová N et al. Prevalence and persistence of male DNA identified in mixed saliva samples after intense kissing. *Forensic Sci Int Genet.* 2013; 7:124-8

5. Grossi B et al. Walking like dinosaurs: chickens with artificial tails provide clues about non-avian theropod locomotion. *PLoS ONE* 9(2): e88458. doi: 10.1371/journal.pone.0088458)

6. Yang PJ et al. Duration of urination does not change with body size. *PNAS* 2014;111. 33: 11932–11937, doi: 10.1073/pnas.1402289111).

7. Yuan TZ et al. Shear-stress-mediated refolding of proteins from aggregates and inclusion bodies *ChemBioChem* 2015; 16: 393 – 396)

8. Oberzaucher E et al. The Case of Moulay Ismael-Fact or Fancy?" *PLOS ONE* 09: e85292 (2014), doi: 10.1371/journal.pone.0085292

9. Ashdown HF et al.. Pain over speed bumps in diagnosis of acute appendicitis: diagnostic accuracy study," *BMJ* 345: e8012 (2012), doi: 10.1136/bmj.e8012