



## EDITORIALE.

Missing, proprio missing p1

## FORUM CLINICO

- I nuovi anticoagulanti orali nella pratica della medicina generale p2
- Sulfoniluree e rischio cardiovascolare p10
- Sicurezza cardiovascolare dei nuovi antidiabetici p15
- L'utilizzo dei farmaci antiipertensivi equivalenti non è ottimale p19

NOVITA' SULLE REAZIONI AVVERSE p22

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO p26

## ATTUALITÀ IN TERAPIA

- Nalmefene p29
- Le Nuove Entità Terapeutiche del 2013 p31

MODIFICHE DEL PRONTUARIO p33

NOTIZIE IN BREVE p37

Appendice Nalmefene  
Appendice Sulfoniluree

## MISSING, PROPRIO MISSING

### Autori:

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

1.  
Farmacista  
ULSS 20  
Verona

2.  
Farmacista  
Verona

In questi ultimi mesi si è assistito nel nostro paese (ma non è solo un problema italiano) ad un progressivo aumento del numero di medicinali non reperibili nei normali canali di distribuzione (farmacie al pubblico, farmacie ospedaliere) o “contingentati”, vale a dire distribuiti dai grossisti in numero inferiore ai bisogni.

Il fenomeno è dilagato fino a occupare le prime pagine dei giornali con titoli quali “emergenza farmaci”, “allarme carenze”, “farmaci fantasma”. Osservando la lista di tali farmaci, pubblicata dall’AIFA in un suo sito dedicato<sup>1</sup>, il fenomeno non può che destare stupore e notevole preoccupazione. Essa comprende 729 medicinali, dei quali il 21% sono definiti dall’Agenzia come “non sostituibili”. Fanno parte di tale gruppo farmaci sicuramente essenziali, in primis 25 antineoplastici, ma anche molti antipertensivi, immunomodulatori, vaccini, psicofarmaci, ecc.

La carenza di un farmaco può essere determinata da svariati fattori, tra i quali AIFA, a titolo esemplificativo, cita: irreperibilità del principio attivo, problemi legati alla produzione, alla distribuzione, alla commercializzazione, provvedimenti a carattere regolatorio, imprevista aumentata richiesta del medicinale, emergenze sanitarie nei paesi di produzione o in altri paesi. Di tali fattori che riguardano i 729 prodotti, i principali sono sostanzialmente tre: cessata commercializzazione, la più importante, che riguarda 302 farmaci (41%); sospensione della commercializzazione (non meglio specificati i motivi), che si riferisce a 250 prodotti (34%); problemi di produzione relativa a 116 farmaci (16%). Un numero trascurabile di carenze è dovuto a problemi regolatori.

I motivi elencati dall’AIFA, all’origine della scomparsa dal mercato di prodotti medicinali, non sembrano tuttavia esauritivi, in quanto, stando a quanto riportato in alcuni articoli<sup>2</sup>, la causa vera e più incidente dello stato carenziale deriva da una diffusa pratica che va sotto il nome di esportazione parallela. In altri termini, esiste un mercato (ammesso dalla legge) che consente a distributori di medicinali (grossisti, ma non solo) di trasferirli in altri paesi, soprattutto in Europa del nord (Germania, Inghilterra, in primis), dove sono venduti a prezzi superiori (anche di tre volte) a quello delle farmacie italiane. E così da tempo si è sviluppato una speculazione che va tutta a svantaggio degli ammalati.

L’Associazione distributori farmaceutici (Adf), chiamata in causa, si è dichiarata favorevole a una regolamentazione che dia priorità alla copertura sanitaria del territorio nazionale, aggiungendo però che “non accetta la mistificazione per cui,

tra industrie che non consegnano certi farmaci ai distributori mentre li hanno sempre a disposizione del farmacista che chiami il loro call center, e farmacisti che si improvvisano pseudo-grossisti per fare i mini-esportatori, la responsabilità delle carenze ricada su un unico capro espiatorio”<sup>3</sup>.

Come soluzione a questi squilibri, l’Adf ha inoltre proposto l’adozione di un prezzo medio europeo per i medicinali, il che determinerebbe un loro aumento nei paesi in cui esso è negoziato e controllato dal SSN (Italia, Francia, Spagna) ed è inferiore rispetto a quelli in cui il prezzo è libero (Germania, UK, Olanda). Adf non dice però che laddove il prezzo è libero, viene poi negoziato dalle casse di malattie pubbliche o dalle assicurazioni private esistenti in quei paesi (Germania, Olanda), oppure dalle associazioni o aggregazioni di professionisti (UK).

In conclusione, l’adozione di un prezzo medio europeo rappresenterebbe per i paesi con medicinali a prezzo controllato un netto aumento del loro costo, una soluzione poco opportuna in un momento in cui la sanità italiana vive uno stato di profonda crisi di risorse. Un’iniziativa utile per migliorare questo stato carenziale è stata annunciata dal Ministero della Salute che, recependo una direttiva europea (2011/62/UE), **consentirà all’AIFA di redigere un elenco di farmaci per i quali dovranno essere limitate le esportazioni ed essere necessariamente presenti nei depositi dei grossisti e delle farmacie.**

Un secondo motivo ipotizzato all’origine della irreperibilità di alcuni medicinali (molto più grave, se vero) è conseguente a cosiddetti “problemi di produzione” e riguarda soprattutto farmaci di vecchia data, ma considerati ancora essenziali. Il sospetto che una transitoria mancanza di tali farmaci (specie oncologici) produca uno spostamento della prescrizione verso farmaci più costosi (e non necessariamente più efficaci) è lecito. Su di essi AIFA ha già avviato controlli presso le aziende produttrici per accertare la portata e la durata dello stato carenziale, che pone seri problemi agli operatori sanitari e, soprattutto, ai pazienti.

E’ di qualche mese fa la denuncia del Direttore del dipartimento di Oncologia dell’Irccs di Aviano che ha affermato: “Le multinazionali che producono gli oncologici biologici, costosissimi, non hanno più interesse a mettere sul mercato i loro vecchi prodotti a basso prezzo. Ma quei farmaci funzionano ancora”. Le ragioni addotte dalle aziende farmaceutiche sono problemi di qualità di produzione, soprattutto dei farmaci in fiale, ma il sospetto è che effettivamente sia il basso costo e quindi le basse remunerazioni, il vero problema<sup>4</sup>. ●

### Riferimenti bibliografici:

1. Carenze medicinali del sito web AIFA: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/carenze-dei-medicinali> (accesso del 28.01.2014).
2. Il Salvagente. Introvabili in Italia ma venduti all’estero. Il gioco sporco sui farmaci essenziali. Edizione del 30.01.2014.
3. [http://www.adfsalute.it/public/allegaticontenuti/38\\_2\\_20140124%20Riprese%20Comstampa%20ADF.pdf](http://www.adfsalute.it/public/allegaticontenuti/38_2_20140124%20Riprese%20Comstampa%20ADF.pdf)
4. Il farmacista online: Carenza di farmaci oncologici di “vecchia” generazione. martedì 28 gennaio 2014.

**Autori:**G Dal  
Cortivo<sup>1</sup>L Bozzini<sup>2</sup>R  
Facchinetti<sup>3</sup>1. MMG,  
Verona.2.  
Farmacista  
Verona.3. Dirigente  
Medico  
Laboratorio  
Analisi  
Azienda  
Ospedaliera  
Universitari  
a Integrata  
Verona.  
Referente  
Centro  
FCSA 186  
Verona**I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA PRATICA DELLA MEDICINA GENERALE**

*Gli elementi principali che il medico di medicina generale deve conoscere sui nuovi anticoagulanti orali - apixaban, dabigatran e rivaroxaban - per un loro utilizzo corretto a livello territoriale nella prevenzione del cardioembolismo in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare e con uno o più fattori di rischio.*

**Premessa**

Apixaban (*Eliquis*<sup>®</sup>), dabigatran (*Pradaxa*<sup>®</sup>) e rivaroxaban (*Xarelto*<sup>®</sup>) sono tre nuovi anticoagulanti orali (NAO) approvati dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) per la prevenzione di ictus e tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare e con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età  $\geq 75$  anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio. Tali farmaci sono altresì autorizzati per la prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. Di recente, rivaroxaban è stato autorizzato anche per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e la prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta nell'adulto. La prescrizione dei NAO nella chirurgia dell'anca o del ginocchio è riservata all'ambito ospedaliero, mentre il loro impiego per le altre indicazioni avviene in prevalenza sul territorio.

Attualmente, ai fini della fornitura, le specialità medicinali a base di dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono soggette a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti quali cardiologo, internista, neurologo, geriatra, e di ematologi che facciano parte di centri abilitati di trombosi ed emostasi. La prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è possibile solo da parte degli stessi specialisti, operanti in centri preposti indicati dalle Regioni e individuati dalla Direzione Sanitaria delle singole strutture. Tali centri devono compilare la scheda di raccolta dati informatizzata di arruolamento indicante i pazienti eleggibili, il piano terapeutico e la scheda di follow-up, secondo le direttive pubblicate nel sito dell'AIFA.

Al fine di ottimizzare il trattamento sulla base dei principi di appropriatezza prescrittiva e di equità di accesso alle cure, le regioni italiane si sono attivate costituendo tavoli tecnici multidisciplinari, composti da rappresentanze dei vari operatori sanitari con specifiche competenze ed esperienze professionali (per ora) nel campo del trattamento preventivo e terapeutico dell'embolismo cardiovascolare in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare. Compito di questi tavoli di lavoro è definire un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti da trattare con i

NAO, che comprenda l'attivazione, il monitoraggio e la gestione della terapia, ma anche il controllo della spesa farmaceutica derivante dall'impiego dei NAO.

Il medico di medicina generale (MMG) è elemento costitutivo e fondamentale di questi tavoli di lavoro. Sebbene la diagnosi della fibrillazione atriale non valvolare, così come la definizione del trattamento anticoagulante, siano attualmente affidati in prima battuta a specialisti della materia, spettano poi in buona parte al MMG la gestione e monitoraggio del paziente a livello territoriale e, probabilmente, lo saranno sempre di più in quanto i NAO necessitano, come vedremo, di minori riferimenti specialistici continuativi rispetto ai farmaci antivitamina K (AVK), warfarin (*Coumadin*<sup>®</sup>) ed acenocumarolo (*Sintrom*<sup>®</sup>).

Molti sono i compiti che impegneranno il medico del territorio nel gestire una terapia anticoagulante, tra cui:

- proposta del MMG allo specialista di iniziare una terapia con NAO o di passare dagli AVK ai NAO;
- informazione ed educazione del paziente, con particolare riguardo alla finalità del trattamento, i vantaggi attesi ed i potenziali rischi, l'importanza della assunzione regolare dei farmaci e il controllo dell'aderenza alla terapia;
- monitoraggio di possibili interazioni dei NAO con altri farmaci contemporaneamente assunti, compresi i farmaci da banco in particolare, i FANS, l'iperico (interazioni comunque decisamente inferiori rispetto ai vecchi AO);
- periodico controllo della funzionalità epatica e renale, visto che possibili loro variazioni possono riflettersi soprattutto sulla tossicità dei NAO;
- coinvolgimento in caso di sospensioni della terapia in occasione di interventi invasivi maggiori o minori;
- gestione degli inconvenienti che di routine possono presentarsi nel paziente in trattamento con NAO: mancata assunzione di una dose, insorgenza di vomito, diarrea, piccole emorragie, ecc.

E' intenzione di *InfoFarma* presentare i vari aspetti che riguardano i punti citati. Si ritiene tuttavia di fondamentale importanza che, innanzitutto, il MMG sia a conoscenza delle principali caratteristiche farmacologiche e cliniche dei NAO e, in particolare, quali siano i vantaggi e i limiti di tali farmaci rispetto agli AVK.

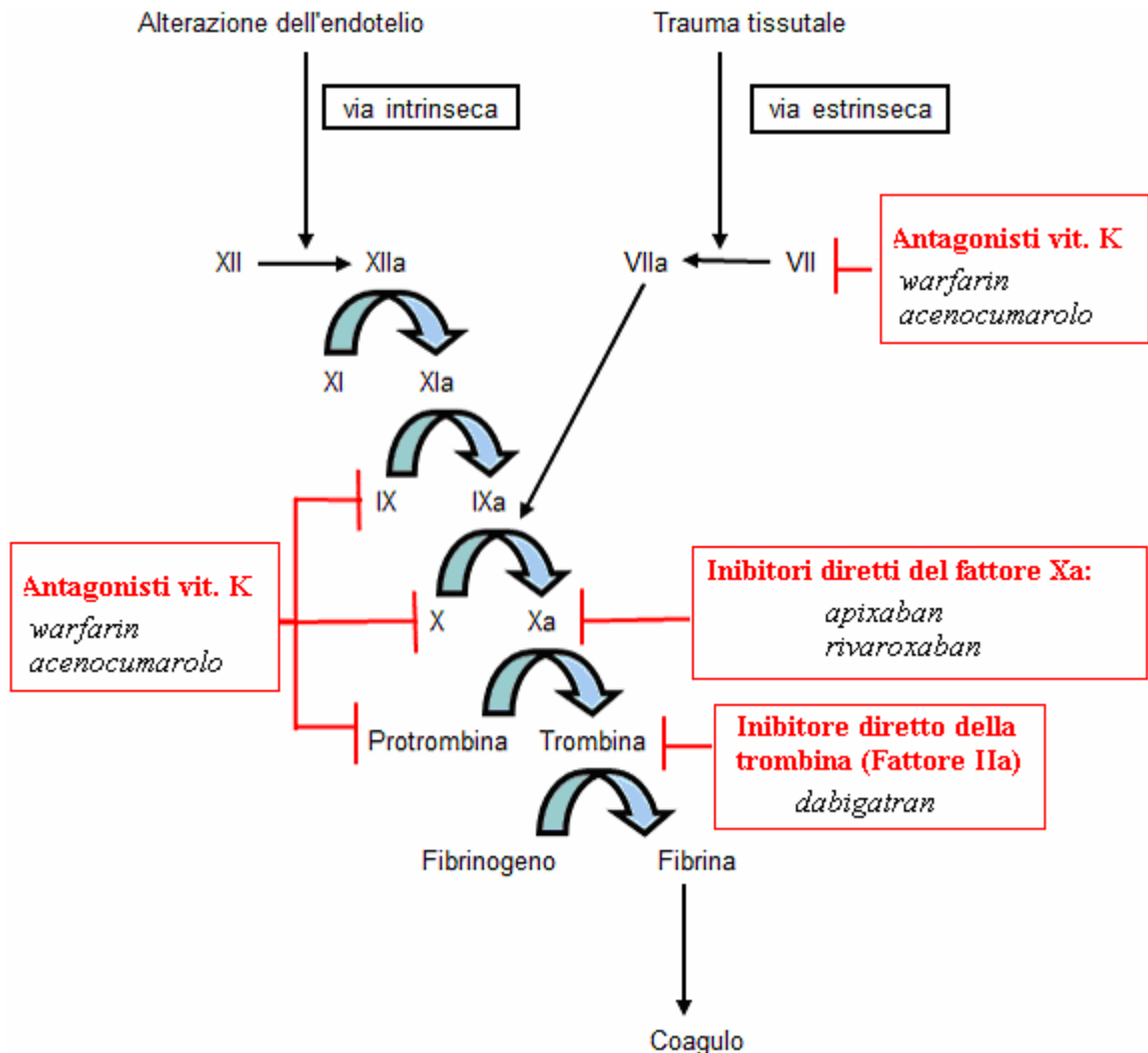
## I quesiti che può porsi il MMG sui nuovi anticoagulanti orali (NAO)

**D 1. Quale è la differenza fondamentale del meccanismo d'azione dei NAO rispetto agli AVK, da decenni utilizzati nella pratica clinica?**

**R 1.** Gli AVK sono farmaci ad azione indiretta, che agiscono come anticoagulanti abbassando i livelli funzionali delle proteine pro-coagulanti vitamina

K-dipendenti (protrombina e fattori VII, IX e X) e delle proteine anticoagulanti vitamina K-dipendenti (proteine C, S e Z). I NAO sono invece farmaci in grado di bloccare direttamente un singolo fattore della coagulazione.

### Il processo di coagulazione del sangue



**D 2. Sul piano terapeutico che cosa comporta il meccanismo d'azione dei NAO diverso da quello degli AVK?**

**R 2.** Sia gli AVK che i NAO, pur avendo meccanismo anticoagulante diverso, perseguono lo stesso obiettivo terapeutico.

**D 3. Quali sono gli aspetti favorevoli dei NAO rispetto agli AVK?**

**R 3.** Da oltre 50 anni, a motivo dell'efficacia provata e consolidata, un buon rapporto efficacia/sicurezza, un effetto facilmente reversibile, scarsi effetti

collaterali e costo molto basso, i farmaci AVK, e in particolare il warfarin, hanno visto un impiego nel tempo progressivamente crescente nella prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche in soggetti con FA. Tuttavia, rispetto agli AVK, i vantaggi dei NAO appaiono consistenti, soprattutto perché, come vedremo, permettono di superare diversi problemi gestionali (monitoraggio, esami laboratorio, ecc.) e clinici (velocità di azione, riduzione di eventi emorragici cerebrali, ecc.) connessi all'uso degli AVK.

**D 4. Quali sono le principali limitazioni di warfarin ed acenocumarolo?**

**R 4.** Sono le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di tali farmaci che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica. Le principali limitazioni sono rappresentate da:

- mantenimento dell'INR tra 2 e 3, che richiede un regolare monitoraggio della coagulazione;
- stretto indice terapeutico, per cui è essenziale un'attenta gestione e frequente aggiustamento del dosaggio e conoscenza delle possibili numerose interazioni farmacologiche ed alimentari;
- lento inizio d'azione: sono necessari da 3 a 6 giorni per raggiungere i livelli terapeutici;

- emivita particolarmente prolungata e complessità nella sospensione del farmaco prima di un intervento invasivo;
- aumento della sensibilità o della resistenza provocato da polimorfismi genetici;
- variabilità individuale nella risposta.

Nella pratica clinica tali limitazioni si traducono in sottoutilizzo degli AVK, inadeguata anticoagulazione e frequenti interruzioni del trattamento.

**D 5. Quali sono le principali caratteristiche dei NAO in confronto a warfarin?**

**R 5.** Sono riassunte nella **tabella sottostante**.

PROPRIETÀ	WARFARIN	NAO
Inizio effetto	Lento	Rapido
Posologia	Variabile	Fissa
Effetto dei cibi	Sì	No
Interazioni	Molte	Poche
Monitoraggio	Sì	No
Conclusione effetto	Lungo	Breve

**D 6. Quali sono le principali caratteristiche farmacologiche di rivaroxaban, apixaban, dabigatran confrontate con warfarin?**

**R 6.** Sono riassunte nella **tabella sottostante**<sup>1</sup>.

CARATTERISTICHE	WARFARIN	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
<b>Meccanismo d'azione</b>	Riduzione sintesi fattori coagulaz. vit.-K dipendenti	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta trombina
<b>Profarmaco</b>	No	No	No	Sì
<b>Biodisponibilità</b>	100%	60-80%*	60%	6%
<b>Somministrazione</b>	una volta/die	una volta/die	due volte/die	due volte/die
<b>Tempo effetto max</b>	4-5 giorni	2-4 ore	1-2 ore	1-3 ore
<b>Emivita</b>	40 ore	7-11 ore	12 ore	15 ore
<b>Clearance renale</b>	Nessuna	33%	25%	80%
<b>Monitoraggio</b>	Sì	No	No	No
<b>Interazioni</b>	Molteplici	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Citocr. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Glicoproteina-P

\*La biodisponibilità del rivaroxaban diminuisce al crescere della dose a causa della scarsa solubilità del farmaco; con una dose singola giornaliera di 20 e 10 mg la biodisponibilità è rispettivamente 60% e 80%.

### D 7. In base alle caratteristiche di rivaroxaban, apixaban, dabigatran quali sono i possibili vantaggi dei NAO sugli AVK nella gestione dei pazienti con FA non valvolare?

R 7. I possibili vantaggi dei NAO sugli AVK sono di seguito riportati.

- **Rapida insorgenza d'azione.** I NAO raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco 1-4 ore dopo la somministrazione orale. Il warfarin presenta invece un inizio d'azione lento, in quanto sono mediamente necessari alcuni giorni (3-6) per raggiungere il range terapeutico di PT-INR.
- **Effetto dose risposta prevedibile - Non necessità di monitoraggio dell'anticoagulazione.** L'effetto anticoagulante diretto dei NAO, entro certi limiti, è proporzionale alla loro concentrazione nel plasma. Molti farmaci ed alimenti sono in grado di interferire con il metabolismo dei farmaci AVK, così come i polimorfismi genetici, per cui sono richiesti frequenti aggiustamenti del dosaggio. A causa di queste possibili interferenze, è necessario un frequente monitoraggio della coagulazione per assicurare una risposta all'interno del range terapeutico. Molto minori sono invece le possibili interferenze alimentari e farmacologiche dei NAO, per cui, in generale, possono essere somministrati a dosi fisse, a precisi intervalli di tempo, senza periodico monitoraggio della coagulazione. La valutazione quantitativa dell'esposizione al farmaco e l'effetto anticoagulante possono tuttavia essere necessari in specifiche situazioni cliniche.
- **Emivita relativamente breve.** Rispetto al warfarin, la cui emivita plasmatica è di circa 40 ore, i NAO presentano una emivita relativamente breve (nel range di 7-15 ore), il che consente un rapido declino del livello del farmaco in presenza di evento emorragico e rappresenta un potenziale beneficio in caso di intervento invasivo, dal momento che può escludere la necessità di una terapia ponte.
- **Via di eliminazione.** A seconda del prodotto, i NAO presentano una prevalente eliminazione renale (dabigatran) o un metabolismo/eliminazione misti epatico/renale (rivaroxaban, apixaban), consentendo al medico di scegliere tra i tre prodotti per rispondere ad eventuali condizioni di comorbidità del paziente.
- **Minore incidenza di emorragie cerebrali maggiori.**

### D 8. Quali sono i possibili limiti dei NAO rispetto agli AVK nella gestione dei pazienti con FA non valvolare?

R 8. Pur riconoscendo l'innovatività dei NAO e una serie di possibili benefici clinici e vantaggi gestionali per i pazienti, esistono dubbi e

perplexità su un loro impiego esteso ed acritico. Di seguito sono riportati le potenziali limitazioni dei NAO.

- **Emivita relativamente breve.** In precedenza è stata sottolineata l'emivita relativamente breve dei NAO, cui consegue un rapido declino del livello ematico del farmaco. Se da un lato ciò rappresenta un potenziale beneficio in caso di necessità di intervento invasivo o di stato emorragico, dall'altro, in caso di scarsa aderenza/persistenza alla terapia, può aumentare il rischio di ictus o di embolia sistemica.
  - **Non necessità di monitoraggio periodico dell'anticoagulazione.** A differenza dei dicumarolici, i NAO non necessitano di essere monitorati in modo routinario, il che è senz'altro una caratteristica migliorativa della qualità di vita dei pazienti, ma può favorire la scarsa aderenza/persistenza alla terapia e, pertanto, costituire un potenziale rischio trombotico.
  - **Test di coagulazione non largamente disponibili.** Al presente, i comuni laboratori non dispongono (ancora largamente) dei test quantitativi per determinare la concentrazione dei NAO nel sangue. Per dabigatran i test di scelta sono: Tempo di Trombina diluito (diluted Thrombin Time, dTT) e Tempo di Ecarina (Ecarin Clotting Time, ECT); per rivaroxaban e apixaban, il test quantitativo ideale è la misura della attività Anti Fattore X attivato (Anti-FXa). Nei prossimi mesi questi test saranno disponibili nei laboratori dei maggiori ospedali.  
Per il dosaggio qualitativo dei farmaci (con risposta "presente" o "assente") si possono usare test già largamente disponibili presso tutti i laboratori: per dabigatran, Tempo di Trombina (TT), per rivaroxaban e apixaban Tempo di Protrombina (PT).
- Questi test non sono standardizzati e non possono dare un risultato quantitativo, ma, se negativi, possono escludere la presenza del farmaco nel sangue. Le condizioni in cui può essere utile il dosaggio ematico dei NAO per verificare se la terapia anticoagulante è stata condotta in modo certo o presunto sono: emorragia maggiore, tromboembolia, emergenza chirurgica, chirurgia o manovra invasiva in elezione in paziente con alterata funzionalità renale, funzione renale ai limiti, sospetto di alterazione acuta della funzione renale, sospetto di sovradosaggio o assunzione di grandi quantità di farmaco, estrema magrezza, estrema obesità, assunzione di farmaci potenzialmente interferenti, controllo della aderenza/persistenza (dubbia efficacia).
- **Assenza di antidoti o di procedure ben definite per invertire l'anticoagulazione in situazioni di emergenza.**  
La breve emivita dei NAO è condizione favorevole per affrontare un intervento chirurgico o una emorragia in quanto, già dopo poche ore

dall'ultima somministrazione, l'effetto del farmaco sulla coagulazione si riduce significativamente. Tuttavia, in caso di emergenza nelle prime ore dopo l'assunzione di un NAO, può porsi la necessità di ristabilire rapidamente la coagulabilità, ma per questi farmaci non esistono attualmente veri e propri antidoti. Sono state indicate procedure terapeutiche più o meno complesse di antagonismo, come la somministrazione di carbone entro due ore dall'assunzione dei NAO (per dabigatran), la dialisi (per dabigatran), la somministrazione di concentrato di complesso protrombinico a 3 o 4 fattori, oppure FVII attivato da solo. Sono in fase di completamento studi promettenti sull'utilizzo di un vero antidoto per dabigatran (anticorpo specifico) e di un falso substrato per rivaroxaban (Fattore Xa non funzionante). Data l'alta specializzazione di tali trattamenti ci si limita alla sola menzione rimandando a pubblicazioni più qualificate l'approfondimento dell'argomento.

- **Minore possibilità di verifica del grado di aderenza alla terapia.** L'impiego dei NAO, se da una parte semplifica la gestione dell'anticoagulazione, dall'altra limita notevolmente la possibilità di verificare oggettivamente, con il dato di laboratorio, il grado di aderenza/persistenza dei pazienti in terapia anticoagulante. Gli AVK, che prevedono periodici controlli dell'INR, permettono un maggiore controllo ed una occasione continua di educazione del paziente e di comprensione sul significato dell'anticoagulazione, elemento quest'ultimo di rimarchevole rilievo nel caso della fibrillazione atriale, spesso del tutto asintomatica<sup>2</sup>.
- **Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza renale.** La FA è una patologia che colpisce in prevalenza la popolazione di età avanzata, per cui è più probabile che i farmaci anticoagulanti siano prescritti a soggetti anziani, con funzionalità renale facilmente deteriorabile, diminuita escrezione renale del farmaco e conseguente aumentato rischio emorragico. Vi è quindi la necessità di un periodico controllo della clearance della creatinina, da misurare all'inizio del trattamento, poi almeno ogni 6 mesi e in condizioni cliniche che lascino prevedere un declino o un deterioramento della funzionalità renale (come ipovolemia, disidratazione, uso concomitante di alcuni medicinali, ecc.). In caso di clearance ai limiti può essere utile il dosaggio quantitativo dei NAO.
- **Aumento del rischio emorragico in caso di insorgenza di insufficienza epatica** I NAO sono di norma controindicati in pazienti con malattie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente rilevante. Negli studi clinici, tali farmaci non sono stati testati nei pazienti con insufficienza epatica ed enzimi epatici superiori 2-3 volte il limite massimo dei range di

normalità. Pertanto il loro impiego non è raccomandato in questa popolazione. Nel corso della terapia con NAO anche la funzionalità epatica deve essere monitorata attentamente.

- **Attenzione nei superobesi, nei soggetti di età > 80 anni e in caso di variazioni importanti del peso corporeo (<50 kg).** I dati di letteratura in questi gruppi di pazienti sono limitati.
- **Non associabilità con antiaggreganti piastrinici.** Attualmente non si dispone di dati sulla possibilità di associare antiaggreganti e NAO, anche se sono in corso studi per verificarne la razionalità in patologie in cui gli antiaggreganti sono autorizzati con gli AVK.
- **Costo più elevato rispetto agli AVK.** Il costo annuo del trattamento con AVK e NAO, calcolato dalla Regione Veneto, è riportato nella **tabella sottostante**. Come si può osservare, il costo sanitario annuo totale di un NAO supera di oltre il 350% quello del warfarin.

COSTO ANNUO (€)	Farmaco	Monitoraggio INR	Costo sanitario totale
NAO	803	--	803
Warfarin	14,8	160	174,8
Δ costo NAO-	788,2		
Δ costo sanitario totale NAO-warfarin			628,2

Alcuni studi internazionali, che si sono occupati dell'argomento valutando il costo sanitario globale della FA, affermano che il costo-efficacia incrementale dei NAO può essere favorevole se confrontato con i benefici clinici e gestionali complessivi correlati al loro impiego. Gli studi di farmacoeconomia sono di solito sponsorizzati dalle industrie che producono farmaci, con evidente rischio di conflitti di interesse, per cui sono necessari ulteriori valutazioni ed approfondimenti (possibilmente indipendenti), anche al fine di adeguare le valutazioni comparative ai singoli sistemi sanitari nazionali.

**D 9. Perché è importante che il MMG conosca le probabilità di insorgenza di ictus nel paziente con FA non valvolare prima di iniziare e nel corso di trattamento con anticoagulanti?**

**R 9.** La probabilità di insorgenza di ictus nella FA varia a seconda della presenza o assenza di altri fattori di rischio. Da ciò deriva che è molto importante che il MMG, a cui spetta in gran parte la gestione e il monitoraggio del paziente fibrillante

nel corso del tempo, sappia valutare correttamente il rischio di insorgenza di ictus al basale e nel corso del tempo, particolarmente ai fini di conseguenti segnalazioni allo specialista che imposta la terapia anticoagulante.

Numerose sono le scale di stratificazione del rischio tromboembolico descritte in letteratura; la più utile e più utilizzata è la CHA2DS2-VASc<sup>3</sup> (v. **tabella sottostante**), indicata come modello di riferimento delle principali linee guida internazionali sulla FA.

**Fattori di rischio tromboembolico e punteggio CHA2DS2-VASc**

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio
<b>C</b>	<b>Insufficienza cardiaca congestizia</b> con frazione eiezione ventricolo sinistro $\leq 40\%$ - Punteggio $\geq$ II NYHA	<b>1</b>
<b>H</b>	<b>Ipertensione arteriosa sistemica</b> per valori costantemente al di sopra di 140/90 mmHg o per ipertensione trattata	<b>1</b>
<b>A</b>	<b>Età <math>\geq 75</math> anni</b>	<b>2</b>
<b>D</b>	<b>Diabete mellito</b>	<b>1</b>
<b>S</b>	<b>Pregresso ictus/TIA/tromboembolismo arterioso</b>	<b>2</b>
<b>V</b>	<b>Patologie vascolari</b> (pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, placca aortica)	<b>1</b>
<b>A</b>	<b>Età compresa tra 65-74 anni</b>	<b>1</b>
<b>S</b>	<b>Sesso femminile</b>	<b>1</b>
	<b>PUNTEGGIO MASSIMO</b>	<b>9</b>

Con un punteggio uguale a 0 il paziente con FA è considerato a rischio tromboembolico basso; uguale a 1 il rischio è moderato/intermedio; uguale o superiore a 2 il rischio tromboembolico è alto.

**D 10. Perché è altrettanto importante che il MMG conosca il rischio emorragico del paziente con FA non valvolare in trattamento antitrombotico?**

**R 10.** Un evento emorragico è la complicanza più rilevante e temuta di una terapia anticoagulante e

può costituire un fattore limitante in un numero considerevole di pazienti che ne hanno necessità. La scala HAS-BLED è stata elaborata per valutare, in modo semplice e pratico, il rischio individuale di sanguinamento nel corso di un trattamento antitrombotico, permettendo di individuare eventuali fattori emorragici correggibili<sup>4</sup> (ad esempio, pressione arteriosa non controllata, impiego concomitante di antiplastrinici o FANS, ecc), appurando nel contempo la qualità dell'anticoagulazione.

## Fattori di rischio emorragico e punteggio HAS-BLED

Lettere (acronimo)	Fattori di rischio emorragico	Punteggio
<b>H</b>	<b>I</b> pertensione sistolica $\geq 160$ mmHg	<b>1</b>
<b>A</b>	<b>A</b> nomala funzionalità epatica e renale, per qualsiasi malattia epatica cronica (es. cirrosi), squilibri biochimici epatici (es. bilirubina $> 2x$ rispetto ai valori normali associata ad AST, ALT e ALP $> 3x$ rispetto ai limiti normali); dialisi cronica, trapianto renale, creatinina sierica $\geq 200$ mol/l	<b>1 + 1</b> 1 punto con un solo fattore, 2 punti se presenti entrambi
<b>S</b>	<b>P</b> regresso ictus	<b>2</b>
<b>B</b>	<b>S</b> anguinamento con ospedalizzazione o trasfusione e diminuzione di Hb $> 2$ g/dl	<b>1</b>
<b>L</b>	<b>I</b> NR labile con tempo medio trascorso nel range terapeutico $< 60\%$	<b>1</b>
<b>E</b>	<b>E</b> tà avanzata ( $> 65$ anni)	<b>1</b>
<b>D</b>	<b>F</b> armaci e alcool: assunzione di antiaggreganti o FANS e/o abuso di alcool	<b>1 + 1</b> 1 punto con un solo fattore, 2 punti se presenti entrambi

Una formale valutazione del rischio di sanguinamento è consigliata a tutti i pazienti con FA, e in quei con HAS-BLED  $\geq 3$ , sono necessari cautela e un periodico esame, così come è indispensabile, dall'altra parte, fare degli sforzi per correggere i fattori di rischio potenzialmente reversibili per il sanguinamento. HAS-BLED di per sé non deve essere utilizzato per escludere i pazienti dalla terapia anticoagulante, ma consente ai medici di valutare con cognizione il rischio di sanguinamento (piuttosto che basarsi su supposizioni) e, soprattutto, li fa riflettere sui fattori di rischio per correggere il sanguinamento<sup>5</sup>.

relativamente modesto (NNT per anno  $> 170$ )<sup>2</sup>. In termini di sicurezza, è dimostrato che le emorragie maggiori e/o clinicamente rilevanti sono in complesso meno frequenti con i NAO che con il warfarin, e ciò è dovuto soprattutto all'insorgenza di un minore numero di emorragie intracraniche, tanto che la significatività statistica scompare con l'esclusione delle evenienze emorragiche intracraniche<sup>2</sup>.

*Sugli eventi indesiderati dei singoli NAO e sulle interferenze farmacologiche con altri farmaci InfoFarma dedicherà un ulteriore prossimo approfondimento.*

#### D 11. Come è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza dei NAO nella profilassi dell'ictus in soggetti con FA?

**R 11.** Confrontando la nuova terapia sperimentale (apixaban, dabigatran e rivaroxaban) con la terapia standard (warfarin). In sintesi, la domanda fondamentale che i ricercatori si sono posti è la seguente: "i nuovi anticoagulanti orali sono almeno efficaci e sicuri quanto il warfarin nel prevenire eventi di ictus ed embolia sistemica nei soggetti con FA"? In base ai risultati di tali studi si può affermare che tanto l'inibitore orale diretto della trombina (dabigatran), quanto gli inibitori orali diretti del fattore Xa (apixaban e rivaroxaban), sono altrettanto efficaci del warfarin in pazienti con FA non valvolare ad aumentato rischio di ictus, o anche più efficaci, anche se il vantaggio reale è

#### D 12. Perché il MMG è stato escluso dalla possibilità di prescrivere i NAO?

**R 12.** L'introduzione alla prescrivibilità di nuove molecole a importante impatto clinico ed economico induce, di norma, le autorità sanitarie ad assumere un atteggiamento di prudenza, soprattutto in fase iniziale, onde poter valutare con chiarezza il profilo di beneficio/rischio del farmaco in esame e giustificare la spesa ad esso collegata. Come per altre molecole, (gli esempi sono numerosi: clopidogrel, incretine ecc), anche per i NAO si è voluto limitarne la prescrivibilità mediante la selezione dei pazienti e la compilazione di un piano terapeutico on-line da parte di specialisti in materia, e ciò sia per competenze cliniche sulla FA o, insieme a queste, anche per competenze nella gestione della terapia

anticoagulante orale (esperti dei Centri FCSA ). Esiste la convinzione che questo metodo possa raggiungere un duplice obiettivo: stretto monitoraggio del rischio/beneficio del trattamento anticoagulante e controllo della spesa farmaceutica.

Peraltro, l'attuazione del trattamento con i NAO si svolge secondo un percorso a prevalente sviluppo territoriale, dal momento che si riducono notevolmente i frequenti e routinari approcci specialistici, soprattutto di laboratorio, imposti dall'utilizzo degli AVK. Il MMG è notevolmente coinvolto nelle problematiche legate alla fibrillazione atriale. Spesso è il primo che attiva l'iter diagnostico in sospetto di fibrillazione atriale, ed è colui che mette in pratica attuazione la terapia anticoagulante orale. E' prassi quotidiana che lo specialista, generalmente cardiologo, prescriva l'anticoagulante orale, ma spenda poche parole per istruire il paziente, che invece si rivolge al suo medico di medicina generale.

Nella realtà di Verona i pazienti in fibrillazione atriale e in trattamento con vecchi anticoagulanti orali sono seguiti per circa l'80% dai MMG e il 20% dai centri FCSA. Inoltre, tra i pazienti seguiti dai MMG vi sono quelli più critici perché trattati a domicilio. Tutto questo lavoro è tuttavia poco visibile e qualitativamente non misurabile per l'assenza di dati sulla gestione della terapia anticoagulante orale. Qualità che dovrebbe essere valutata con il tempo dell'INR trascorso in range terapeutico (TTR) e la frequenza dei prelievi. Tali dati invece sono facilmente prodotti dai centri FCSA, in quanto i medici sono esperti in materia e in possesso di sistemi informatici idonei alla raccolta dei dati.

E' auspicabile che a breve anche la medicina di base venga dotata di un qualche sistema di raccolta dati al riguardo, per poter dimostrare la quantità e qualità del lavoro svolto in merito. Recentemente è stato reso scaricabile (gratuitamente) dal sito [www.inrpro.com](http://www.inrpro.com) un foglio excel che permette il calcolo del TTR.

In conclusione, con l'introduzione dei NAO è indubbio che la sorveglianza dei pazienti in terapia

con questi nuovi farmaci dovrà essere costituita da un insieme di attività (esami di laboratorio, scelta delle diverse posologie, informazione ed educazione dei pazienti, aggiornamento scientifico, controllo e trattamento delle complicanze, comportamenti da tenere in caso di variazione dello stato di salute, necessità di procedure chirurgiche o manovre invasive, ecc) che obbligheranno ad un approccio interdisciplinare ed alla individuazione di vari livelli decisionali.

Il MMG dovrà essere il coordinatore dell'attività complessiva. Non è tuttavia da escludere che, a breve scadenza, se il profilo di efficacia e sicurezza dei NAO sarà ben definito e favorevole per i pazienti, anche i MMG, correttamente formati, possano utilizzarli direttamente nella pratica clinica quotidiana.●

---

### Referenze bibliografiche

1. Da Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 536-40 doi: 10.1182/asheducation-2012.1.536
2. Considerazioni del Comitato Esecutivo della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) sul Concept Paper AIFA relativo ai nuovi farmaci anticoagulanti orali. In <http://www.sisetonline.com/commento-siset-aifa.pdf>
3. Lip GYH et al. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010; 123: 484-88
4. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-1100
5. AIFA - Concept Paper su Nuovi anticoagulanti orali. In: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/version\\_2012\\_09\\_24\\_cp\\_noacs\\_1.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/version_2012_09_24_cp_noacs_1.pdf)
6. De Caterina R et al. Improving Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation. *JACC* 2012; 59: 1413-25

**Autori:**

A Battaglia<sup>1</sup>

A Donzelli<sup>2</sup>

M Font<sup>3</sup>

1. MMG, Verona

2. Specialista in Igiene e in Scienza della Alimentazione Esperto di Sanità Pubblica. Milano.

3. Farmacista ULSS 20 Verona.

## SULFONILUREE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

### Rivalutazione critica di una metanalisi

La metanalisi di Phung e coll<sup>1</sup> ha rilevato un maggior rischio di eventi cardiovascolari in pazienti diabetici trattati con sulfoniluree. Tuttavia la metanalisi è gravata da molteplici errori di metodo. Una sua rivalutazione critica mostra in realtà che l' utilizzo delle sulfoniluree non risulta significativamente associato a una maggior mortalità, nè a un aumentato rischio di morte cardiovascolare, di infarto o di ictus nella letteratura sperimentale esaminata. Per tutti questi esiti, ad eccezione dell'ictus, l' esposizione a sulfoniluree si associa, all'opposto, a una tendenziale riduzione del rischio.

#### Introduzione

Per verificare se i diabetici trattati con sulfoniluree presentino un maggior rischio di eventi cardiovascolari rispetto a quelli trattati con altri ipoglicemizzanti orali Phung e coll. hanno sottoposto a metanalisi i risultati di 33 ricerche (11 RCT, 18 studi osservazionali di coorte e 4 studi caso-controllo)<sup>1</sup>. La conduzione di questa metanalisi si è però rivelata assai discutibile. Da una analisi effettuata sugli RCT inclusi in questa metanalisi emergono le seguenti obiezioni:

(vedi anche appendice ad InfoFarma 1, 2014 per approfondimenti).

#### 1. Aggregazione di dati osservazionali e di dati sperimentali

La Cochrane Collaboration sconsiglia in modo esplicito di sottoporre a "pooling misti" dati osservazionali e dati sperimentali, perché sono rispettivamente generati da ricerche caratterizzate da rischio di bias molto diverso<sup>2</sup>.

#### L' opportunità di eseguire o meno metanalisi di studi osservazionali è stata oggetto di lunghi dibattiti.

Alcuni autori sconsigliano di sottoporre a pooling studi diversi dagli RCT, perché la mancanza di randomizzazione comporta elevato rischio di distorsioni e possibilità di risultati aggregati 'biased'. Il grande vantaggio degli RCT è rappresentato dalla randomizzazione, che bilancia infatti in modo equo tutti i fattori prognostici e di confondimento in grado di influire sui risultati dei due bracci in modo indipendente dall' intervento studiato. In uno studio osservazionale ben condotto ogni causa di sbilanciamento viene prevista ex ante e l'analisi è programmata prevedendo aggiustamenti attraverso opportune tecniche statistiche: ma questi modelli matematici possono considerare solo le variabili note, per cui persiste il 'peccato originale' dei disegni osservazionali. In mancanza di randomizzazione resta infatti inalterato il rischio di distorsioni dovuto al contributo inaspettato di variabili sconosciute che sfuggono agli aggiustamenti.

**Tabella 1:** Risultati della metanalisi di Phung e coll<sup>1</sup>

Rischio relativo (IC 95%)	Morte CV	CV composito*	Infarto Miocardico	Stroke	Ricovero per cause CV
Tutti gli studi	1,27 (1.18-1.34)	1,10 (1.04-1.16)	1,11 (1.00-1.24)	1,09 (0.90-1.32)	1,22 (1.02-1.46)
RCT	1,22 (0.63-2.39)	0,98 (0.73-1.32)	0,88 (0.74-1.05)	1,14 (0.86-1.51)	0,79 (0.48-1.29)
Osservazionali	1,26 (1.18-1.34)	1,11 (1.05-1.18)	1,20 (1.06-1.36)	1,05 (0.81-1.36)	1,31 (1.08-1.54)
Osservazionali di coorte	1,26 (1.18-1.34)	1,11 (1.05-1.17)	1,16 (0.97-1.38)	1,05 (0.81-1.36)	1,31 (1.08-1.54)
Osservazionali caso-controllo	ND	1,22 (0.59-2.51)	1,30 (1.09-1.54)	ND	ND

\* comprende outcome diversi per i vari studi

La Cochrane Collaboration non sconsiglia in modo esplicito l'esecuzione di metanalisi di soli studi osservazionali, ma vincola l'opportunità di queste revisioni alla mancata disponibilità di dati sperimentali (RCT) o a situazioni in cui per ragioni da soppesare di volta in volta (esempio: quando l'outcome è rappresentato da rari eventi avversi) i disegni sperimentali non siano in grado di offrire informazioni sufficienti<sup>2</sup>. Una metanalisi dovrebbe, però, presentare in queste particolari circostanze risultati osservazionali e risultati sperimentali in analisi rigorosamente separate<sup>2</sup>

Un ulteriore problema legato alle metanalisi di studi osservazionali è costituito dalla eterogeneità dei vari disegni e dalla loro diversa propensione al bias. Ad esempio uno studio di coorte è strutturato in modo prospettico sulla rilevazione di un determinato esito in soggetti esposti o non esposti a un determinato fattore di rischio, mentre uno studio caso controllo è strutturato in modo retrospettivo sulla rilevazione di una pregressa esposizione al rischio in soggetti affetti o non affetti da un determinato esito. Una metanalisi di studi osservazionali dovrebbe presentare analisi rigorosamente separate per ciascuno di questi due disegni<sup>2</sup> sia per la

profonda diversità di approccio, sia per diversa propensione al bias associata ai diversi tipi di disegno. Per esempio -almeno per gli studi di etiologia- uno studio caso-controllo si considera più esposto a bias rispetto ad uno studio di coorte e, d'altra parte, uno studio di coorte basato sull'analisi di dati storici risulta molto più esposto al bias rispetto a uno studio di coorte basato sull'analisi di dati incidenti. Gli autori non hanno tenuto conto delle regole Cochrane, infatti non solo hanno inserito nello stesso pooling studi osservazionali e studi sperimentali ma hanno anche inserito nello stesso pooling studi osservazionali caratterizzati da disegni diversi (coorte e caso-controllo).

Trascuriamo per il momento la significatività statistica (fortemente condizionata dalla numerosità campionaria e strettamente collegata al concetto di 'precisione') e analizziamo la direzione dei risultati illustrati dagli autori per i singoli end-point. La **tabella 1** della metanalisi<sup>1</sup> confronta sotto forma di Risk Ratio i rischi di **morte cardiovascolare, di endpoint composito cardiovascolare, di infarto, di stroke e di ospedalizzazioni** associati all'utilizzo o meno di sulfoniluree. I risultati aggregati degli studi osservazionali indicano esiti sfavorevoli per tutti e cinque gli end-point. Gli studi sperimentali (RCT) indicano invece vantaggi per tre endpoint su cinque. Il risultato dell'aggregazione di tutti gli studi (studi RCT + studi osservazionali) depone a sfavore delle sulfoniluree, in quanto segnala un incremento del rischio per tutti e cinque gli end-point: ma è evidente che questo risultato "complessivo" è stato profondamente influenzato dal contributo informativo degli studi osservazionali.

**In quest'ottica non terremo in alcuna considerazione i risultati presentati dagli autori come frutto di pooling "mistri", ma limiteremo la nostra analisi ai risultati stratificati correttamente secondo la tipologia del disegno ("randomized controlled trial only", "cohort only", "case-control only") della Tabella 2.**

## **2. Risultati espressi in formati con diverso significato clinico sono stati considerati equivalenti**

Gli autori hanno eseguito l'aggregazione metanalizzando risultati di efficacia espressi indifferentemente in Hazard Ratio, Odds Ratio o Risk Ratio e presupponendo quindi implicitamente l'equivalenza clinica di queste tre misure. Dai dati pubblicati in web risulta che 45 confronti sono stati espressi in Risk Ratio, 24 in Odds Ratio e 74 in Hazard Ratio. I risultati espressi in Risk Ratio sono stati quasi tutti calcolati a partire dai dati grezzi degli RCT. Calcolare in sede metanalitica una misura di efficacia partendo da dati grezzi è una opzione legittima quando si tratti di studi randomizzati e controllati, perché la randomizzazione

offre garanzia assoluta sul bilanciamento iniziale dei bracci a confronto e -almeno in teoria- non comporta necessità di aggiustamenti per fattori di confondimento trial-specifici. Simile approccio non vale invece per i dati osservazionali. Piuttosto, in una metanalisi di studi osservazionali si devono utilizzare per l'aggregazione le misure di efficacia già aggiustate riportate di volta in volta dai singoli autori<sup>2</sup>. Ciò è consentito da particolari tecniche di pooling che implicano la necessità di avere a disposizione l'errore standard delle misure aggiustate. Phung e coll. hanno seguito correttamente questo percorso, ma solo al fine di sottoporre *erroneamente* a un unico pooling dati osservazionali e dati sperimentali.

**Per risolvere il problema del diverso formato che caratterizzava le misure di efficacia presentate dalle ricerche considerate dalla metanalisi, gli autori l'hanno semplicemente ignorato, utilizzando gli Odds Ratio e gli Hazard Ratio come fossero tutti Risk Ratio.**

Considerare il significato clinico di un Hazard Ratio 'equivalente' a quello di un Risk Ratio è una assunzione forte, ma da alcuni viene tollerata<sup>3</sup>. Il problema più grosso è invece considerare un Odds Ratio alla stessa stregua di un Risk Ratio: questo assunto non vale in presenza di analisi caratterizzate da eventi non rari (come appunto quelle pertinenti a esiti cardiovascolari), in cui per uno stesso risultato i valori delle due misure risultano molto diversi. In queste situazioni, infatti, i valori di Odds Ratio sopravvalutano in modo costante la dimensione dell'effetto espressa da un Risk Ratio<sup>2,3</sup>.

Pungh e coll. riconoscono i limiti associati a questa scelta ma li minimizzano affermando: "la maggior parte degli studi riporta Hazard Ratio e molto pochi Odds Ratio, per cui è improbabile che i nostri risultati siano sovrastimati". Questa affermazione è però falsa, in quanto gli studi che riportano i risultati in Odds Ratio sono solo i quattro studi caso-controllo considerati dalla metanalisi, ma gli autori hanno completamente ignorato il problema dell'interdipendenza tra i singoli confronti (che possono essere parecchi entro un singolo trial a più bracci) e li hanno utilizzati come fossero stati originati da trial indipendenti (per i commenti su questa procedura vedi oltre). **Infatti, le analisi usate nel pooling in veste di Odds Ratio non sono solo quattro, ma risultano in realtà 24 (vale a dire il 17% del totale). Ciò può aver ovviamente contribuito a ipertrofizzare i risultati pertinenti sia il pool "tutti gli studi" che quello "studi osservazionali" illustrati nella metanalisi dalla Tabella 1.**

## **3. Eccessiva valorizzazione dei risultati dagli studi osservazionali**

Gli autori sottolineano i potenziali vantaggi della letteratura osservazionale. La grande numerosità campionaria di questi studi (di solito più elevata rispetto a quella degli RCT) apporta infatti all'analisi una maggior potenza statistica, consentendo di rilevare con

maggior sicurezza differenze tra i due bracci non attribuibili al caso. Inoltre i follow-up di più lunga durata degli studi osservazionali consentono di intercettare con maggior efficacia esiti non rilevabili nei periodi di follow-up solitamente più brevi degli RCT. Un terzo vantaggio è la diversità del setting: gli studi sperimentali sono caratterizzati da casistiche selezionate e motivate, mentre gli studi osservazionali da casistiche miste e più pertinenti a condizioni reali. Gli svantaggi della letteratura osservazionale (vedi sopra) consistono però in una maggior propensione al bias e in un elevato rischio di interpretazioni distorte. Vediamo i primi due vantaggi.

Phung e coll. avrebbero buoni motivi per enfatizzare le virtù degli studi osservazionali solo se gli studi sperimentali considerati dalla metanalisi avessero prodotto *risultati nella stessa direzione ma in assenza della significatività statistica rilevata nelle analisi osservazionali*. Infatti, in questo scenario teorico, la letteratura sperimentale avrebbe offerto risultati gravati da una quantità non accettabile di errore beta (=oltre 20). **In realtà per importanti lacune della metanalisi (vedi oltre) i risultati riportati dagli autori per gli studi sperimentali non sono quelli veri**; qui basti ricordare che i risultati sperimentali sono meno soggetti a bias e sono pertanto molto più attendibili dei risultati offerti dalla letteratura osservazionale.

Circa la seconda virtù degli studi osservazionali enfatizzata dagli autori (la lunghezza del periodo di

follow-up di queste ricerche), ci sarebbero stati fondati motivi per enfatizzarla *qualora la lunghezza del follow-up negli RCT della metanalisi fosse palesemente insufficiente a intercettare gli eventi cardiovascolari studiati*. Tuttavia, nella maggior parte degli studi di intervento randomizzati e controllati, un periodo di due anni è sempre risultato sufficiente a intercettare i principali esiti cardiovascolari. In presenza di differenze reali tra i due bracci, la pendenza delle curve di sopravvivenza che esprimono l'andamento del fenomeno comincia, infatti, di solito a divergere con significatività statistica già dopo i primi 24 mesi di follow-up<sup>4</sup>. Per questo abbiamo condotto un'analisi per sottogruppi, con lo scopo di verificare per ogni end-point l'esistenza o meno di differenze importanti tra i risultati aggregati degli RCT caratterizzati da durata di follow-up inferiore a 2 anni e i risultati di quelli con durata di follow-up superiore o uguale a 2 anni (**Tabella 2**).

In questo tipo di analisi l'eventuale differenza tra i risultati rilevati nei due sottogruppi è espressa da un "test for interaction", in cui è testata l'ipotesi nulla "i risultati dei sottogruppi sono uguali". **Nel nostro caso la non significatività del test for interaction (dimostrata per tutti gli esiti) ha ragionevolmente escluso la presenza di un 'effetto sottogruppo', ossia che la durata del follow-up sia stata in grado di condizionare il risultato dell'analisi.**

**Tabella 2:** Risultati rilevati dalla nostra revisione e analisi per sottogruppi stratificati in base alla lunghezza del follow-up (solo RCT). RR (IC 95%)

	Risultati complessivi	Risultati rilevati con follow up < 2 anni	Risultati rilevati con follow-up ≥ 2 anni	Test for interaction (effetto di sottogruppo)
Morte	RR=0.98 (0.86-1.12)	RR=1.03 (0.54-1.95)	RR=0.98 (0.86-1.12)	P=0.89
Morte cardiovascolare	RR=0.95 (0.78-1.15)	RR=1.05 (0.47-2.32)	RR=0.94 (0.78-1.14)	P=0.79
Infarto miocardico	RR=0.84 (0.71-1.00)	RR=0.67 (0.20-2.21)	RR=0.84 (0.71-1.00)	P=0.70
Ictus	RR=1.05 (0.73-1.52)	RR=0.19 (0.02-1.67)	RR=1.13 (0.89-1.44)	P=0.11
Ricovero per cause cardiache	RR=0.64 (0.42-0.98)	RR=0.64 (0.42-0.98)	-	-

#### 4. Importanti endpoint sono stati trascurati o sottoriportati

Un'altra considerazione riguarda l'incompletezza della raccolta dei dati. Prima di tutto gli autori non hanno considerato l'esito "morte da tutte le cause", che era in realtà accessibile in tutti i dati pubblicati dai diversi RCT. La mortalità generale rappresenta in una analisi di safety- un'importantissima proxy di eventi avversi gravi<sup>5</sup> e quindi della "pericolosità" associata al trattamento. Se lo scopo della metanalisi era mettere in guardia sugli eventi avversi associati all'utilizzo delle

sulfoniluree, la mortalità generale rappresentava sicuramente il più importante esito. **Abbiamo raccolto, pertanto, i dati di mortalità riportati dai trial al fine di integrare il contributo della metanalisi: i nostri calcoli hanno dimostrato che non c'è differenza tra i due bracci in termini di mortalità generale [RR=0.98 (0.86-1.12)] (Tabella 2).**

Phung e coll. hanno anche ignorato i dati pubblicati di mortalità cardiovascolare riportati dallo studio di Kahan e, soprattutto, i dati di mortalità cardiovascolare riportati dallo studio UKPDS 33<sup>7</sup>. Gli autori dello studio UKPDS (un RCT caratterizzato da un follow-up

di 10 anni) hanno pubblicato in forma disaggregata il numero di decessi per infarto miocardico, morte improvvisa, stroke e arteriopatia periferica. Essendo i decessi *notoriamente* esiti mutuamente esclusivi, gli autori della metanalisi avrebbero potuto seguire la procedura da noi adottata sommando il numero di questi eventi per costruire a tavolino l'esito composito "morte cardiovascolare". La scelta d'inserire i **dati di Kahan e soprattutto dello studio UKPDS ha rovesciato la direzione dei risultati riportati da Phung e coll per la mortalità cardiovascolare:** dall'incremento di rischio segnalato dagli autori (+22%) si passa a una **riduzione di rischio pari al 5%**. Infine gli autori non hanno riportato i dati sulle ospedalizzazioni pubblicate da Giles<sup>8</sup> e anche questa omissione ha condizionato l'esito del pooling: inserendo i dati di Giles dalla riduzione non significativa del rischio segnalata dagli autori (-21%) si passa a una **riduzione significativa del rischio pari a -36% (Tabella 2).**

### 5. Ci sono importanti errori di metodo

Una prima considerazione riguarda l'esito "composito cardiovascolare". La definizione di questo esito varia da studio a studio e alcuni hanno considerato più di un "esito composito": in tal caso la scelta degli autori è caduta arbitrariamente su uno solo di essi, senza alcuna giustificazione addotta a sostegno. **Pertanto, riteniamo assolutamente inaffidabile l'interpretazione clinica dei risultati relativi a questo esito, che non verrà ulteriormente considerato nella nostra discussione.**

Una seconda considerazione riguarda la mancanza di correzioni per confronti multipli.

In diversi modi (di seguito sinteticamente descritti) gli autori hanno erroneamente trattato alla stregua di analisi indipendenti analisi che riguardavano in realtà - almeno in parte - gli stessi pazienti. Tale procedura comporta il rischio di un eccesso di errore alfa, ossia aumenta il rischio di considerare erroneamente "reali" risultati dovuti al caso. I casi d'infarto o di ictus "fatali" e "non fatali" non rappresentano esiti mutuamente esclusivi, perché un paziente può subire due infarti o due ictus, il primo non fatale e il secondo fatale. Ciononostante gli autori hanno costruito i due esiti a tavolino, sommando i casi fatali e non fatali riportati da ciascuno studio.

Un altro esempio è rappresentato dalle modalità con cui gli autori hanno gestito i dati estratti da trial che avevano utilizzato più di due bracci: ciascun confronto è stato considerato nel pooling alla stessa stregua del risultato di una ricerca indipendente. Questa anomalia riguarda anche e soprattutto le analisi eseguite sui risultati degli studi osservazionali. Per correggere gli errori commessi, almeno nella analisi degli studi sperimentali, abbiamo aggiustato i calcoli per il grado di reciproca interdipendenza tra i vari confronti.

**I nostri risultati (Tabella 2) hanno dimostrato che per nessun esito l'esposizione a sulfoniluree**

**comporta un aumento significativo del rischio. Al contrario per tutti gli esiti (ad eccezione dell'ictus) la direzione dell'effetto è sempre risultata a favore del trattamento con sulfoniluree.**

Circa i risultati sull'ictus segnaliamo un aumento non significativo del rischio pari solo a circa un terzo (+5%) rispetto a quello segnalato dalla metanalisi (+14%), ma per questo esito qualsiasi considerazione clinica è resa inaffidabile dalla presenza di publication bias, non dimostrato per tutti gli altri outcome considerati dalla ricerca.

Abbiamo ulteriormente verificato che nelle tabelle pubblicate nel web hanno riportato *non* il numero di pazienti randomizzati al trattamento, ma piuttosto il numero di pazienti che hanno iniziato il trattamento; la nostra analisi ha, pertanto, introdotto le necessarie correzioni.

La valutazione critica dei risultati osservazionali ha posto alla nostra revisione problemi diversi.

Il pooling degli studi di coorte riportato da Phung e coll. ha evidenziato, per esempio, un incremento significativo del rischio di morte cardiovascolare [RR=1.26 (1.18-1.34)] e di ospedalizzazioni [RR=1.31 (1.08-1.58)] e i risultati pertinenti agli studi caso-controllo hanno evidenziato un incremento significativo anche del rischio di infarto [RR=1.30 (1.09-1.54)]<sup>1</sup>. Questi dati aggregati sono senz'altro inquietanti, ma soffrono sicuramente degli errori metodologici sopra segnalati per la metanalisi degli studi RCT.

*Per esempio per l'esito "morte cardiovascolare" gli autori hanno estratto i dati da 9 studi di coorte, ma hanno inserito nel pooling un numero di confronti più che doppio (20) perché alcuni di questi studi avevano previsto più bracci.* Una correzione dei risultati per il grado di interdipendenza dei confronti multipli (largamente utilizzati nella metanalisi) sarebbe stata possibile avendo a disposizione almeno i tassi degli eventi rilevati in ciascun braccio dagli autori delle singole ricerche. Purtroppo solo una parte degli studi osservazionali ha pubblicato queste informazioni. **Per eseguire un pooling di studi osservazionali metodologicamente corretto occorrerebbe, perciò, contattare gli autori delle singole ricerche per recuperare queste informazioni, percorso assolutamente normale in una metanalisi, ma che Phung e coll non hanno evidentemente seguito.**

La pubblicazione di metanalisi come questa, inficiata da gravi problemi metodologici, sembra rispondere a fini commerciali piuttosto che a scopi scientifici, in un momento in cui le aziende produttrici puntano ad inserire nel trattamento di seconda linea del diabete di tipo 2 la nuova classe farmacologica delle incretine (con costo annuo 50-100 volte maggiore delle sulfoniluree, ma ad oggi con esiti *patient oriented tendenzialmente inferiori al placebo* vedi articolo pagina 15), contrariamente a quanto proposto da varie linee guida<sup>9-11</sup>. L'autore ha ricevuto finanziamento di

una ditta produttrice di “gliptine”, alla quale appartengono anche due dei coautori.

## Conclusioni

La metanalisi di Phung e coll é gravata da errori di metodo che rendono inattendibili le loro conclusioni. La nostra rielaborazione dei risultati sperimentali ha permesso di dimostrare che, rispetto ai farmaci di confronto, i soggetti esposti alle sulfoniluree:

- non incorrono in un maggior rischio di morte cardiovascolare (abbiamo anzi rilevato una riduzione non significativa del rischio pari al 5%, mentre il pooling degli RCT eseguito dagli autori segnala per questo end-point un aumento non significativo del 22%);
- non incorrono in un maggior rischio di morte da ogni causa (abbiamo rilevato per questo end-point una riduzione non significativa di rischio pari al 2%);
- presentano un rischio di infarto miocardico *minore* rispetto a quello rilevabile nei soggetti non esposti (-16%) con risultati *al limite della significatività statistica*;
- presentano un rischio di ospedalizzazioni da causa cardiovascolare *significativamente minore* rispetto a quello dei soggetti non esposti (-36%).

La metanalisi riporta per gli studi osservazionali risultati aggregati apertamente divergenti rispetto a quelli prodotti dalla revisione dei dati sperimentali: per gli studi di coorte un aumento significativo del rischio di morte cardiovascolare (+26%) e di ospedalizzazioni da causa cardiovascolare (+31%); per gli studi caso-controllo un incremento significativo anche del rischio di infarto (+30%).

**I dati pubblicati da Phung e coll ci hanno permesso di ricostruire e correggere i risultati prodotti nella metanalisi dal pooling dei dati sperimentali, ma non abbiamo potuto applicare la stessa procedura all'analisi critica dei risultati osservazionali in**

quanto i dati riportati dagli autori delle singole ricerche non erano sufficienti a consentire di calcolare il grado di interdipendenza tra i diversi confronti largamente utilizzati in questa metanalisi. Una metanalisi ben condotta con i contributi della letteratura osservazionale dovrebbe quindi coinvolgere anche gli autori delle singole ricerche, per recuperare dati non pubblicati indispensabili a una corretta impostazione delle procedure metanalitiche.

**In attesa di ulteriori sviluppi, riteniamo che ci si dovrebbe limitare a prendere atto dei risultati sperimentali, che nella nostra revisione non hanno assolutamente confermato l'incremento di rischio cardiovascolare associato all'uso delle sulfoniluree segnalato dagli autori<sup>1</sup>. Ciò non significa che non vi sia incertezza, allo stato delle conoscenze, sul possibile miglior trattamento farmacologico di**

**seconda linea in aggiunta agli interventi sullo stile di vita e a metformina. Ma tale incertezza andrebbe affrontata con RCT rigorosamente disegnati e indipendenti da interessi commerciali.**

**Nel frattempo, molti diabetici cui oggi si punta ad abbassare l'emoglobina glicata (HbA1c) a <7% (o <6,5%) con associazioni di due o più farmaci potrebbero essere gestiti in modo conservativo con sola metformina e modifiche dello stile di vita, accettando obiettivi di HbA1c tra 7,5 e 8% (o tra 8 e 9% in diabetici con multiple comorbidità e ridotta aspettativa di vita<sup>13</sup>). Si ricorda che due metanalisi di confronto tra RCT con target di HbA1c stringenti (media raggiunta 6,7%) o meno stringenti (media 7,5%) hanno dimostrato con i primi una mortalità totale e cardiovascolare in tendenza maggiori e un significativo aumento di ipoglicemie, senza vantaggi significativi neppure negli esiti microvascolari<sup>14,15</sup>. Vedi anche articolo a pagina 15. ●**

§ (per approfondimenti sul significato di queste misure vedi Appendice Sulphonylureas, Critical Appraisal, Tabelle A e B in *InfoFarma* 1, 2014).

## Riferimenti bibliografici:

- Phung OJ et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2013. DOI: 10.1111/dme.12232. (accesso del 10.12.2013)
- Higgins JPT and Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>. (accesso del 10.12.2013)
- Borenstein M et al. *Introduction to Meta-Analysis*. Wiley 2009 ISBN 978-0-470-05724-7.
- HOPE The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153
- Therapeutics Initiative – Evidence Based drug Therapy. Do Statins have a Role in Primary Prevention?. April - May - June 2003. In: <http://www.ti.ubc.ca/newsletter/do-statins-have-role-primary-prevention>. (accesso del 10.12.2013)
- Kahan SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group\* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53
- Giles TD et al. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2008; 14: 445-452.
- International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels, 2012. (accesso del 14.08.2013). In: [www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf)
- Nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete. Gruppo multidisciplinare sui farmaci per il diabete Regione Emilia-Romagna. Linee guida terapeutiche n.5. Aprile 2013.
- Diabetes Management in General Practice. Guidelines for type 2 diabetes. Eighteenth edition 2012/13. Diabetes Australia. [www.diabetesaustralia.com.au](http://www.diabetesaustralia.com.au) (accesso del 14.08.2013).
- Scirica BM. et al for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators : Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26.
- AGS Choosing Wisely Workgroup. American Geriatrics Society Identifies Five Things That Healthcare Providers and Patients Should Question. 2013. In (accesso del 20.01.2014) <http://www.americangeriatrics.org/files/documents/jgs12226.pdf>
- Boussageon R et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169
- Hemmingsen B et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials *BMJ* 2011;343:d68

## Autore:

M Font<sup>1</sup>A Battaggia<sup>2</sup>A Donzelli<sup>3</sup>1. Farmacista  
ULSS 20  
Verona.2. MMG,  
Verona3. Specialista  
in Igiene e  
in Scienza  
della  
Alimentazione  
Esperto di  
Sanità  
Pubblica.  
Milano.

## SICUREZZA CARDIOVASCOLARE DEI NUOVI ANTIDIABETICI

### Le incretine peggiorano lo scompenso cardiaco nel diabete?

Tre studi recenti post-marketing hanno valutato la sicurezza cardiovascolare di tre farmaci antidiabetici (gliptine), sitagliptin, vildagliptin e alogliptin. Il risultato di questi studi mostra che il controllo glicemico ottenuto attraverso questi farmaci non sembra in grado di apportare benefici complessivi ai pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare. Oltretutto, la riduzione dell'HbA1c ottenuta è stata molto modesta. L'aumento dei ricoveri per insufficienza cardiaca osservato in due studi e i risultati dello studio VIVID confermano un segnale preoccupante che fa ipotizzare per le incretine un effetto di classe.

#### Background

I requisiti per l'approvazione dei farmaci antidiabetici da parte delle principali agenzie regolatorie, EMA e FDA, si è basata sostanzialmente sulla dimostrazione della diminuzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) rispetto a placebo. Tuttavia, la sicurezza di questi farmaci, in particolare quella cardiovascolare (CV) è stata fortemente messa in discussione dopo la sospensione della commercializzazione di rosiglitazone. Dal 2008, l'FDA richiede ai produttori di farmaci antidiabetici di svolgere degli studi pre e post marketing per tutti i nuovi farmaci antidiabetici<sup>1</sup> allo scopo di valutare il rischio cardiovascolare, attraverso la misurazione degli eventi cardiovascolari maggiori accaduti: tuttavia, l'attenzione è stata soprattutto rivolta agli eventi aterosclerotici e molto meno all'insufficienza cardiaca (IC).

Malgrado alcune revisioni e metanalisi abbiano riportato benefici CV<sup>2,3</sup> per le gliptine (agonisti dei recettori GLP-1 e inibitori DPP-4), c'è ancora incertezza sulla loro sicurezza cardiovascolare; in fatti la maggioranza degli studi inclusi avevano una durata inferiore alle 52 settimane, includevano come gruppo controllo sia placebo che controlli attivi e non c'era una aggiudicazione prospettica degli eventi cardiovascolari. I risultati di recenti studi effettuati con tre diversi farmaci inibitori DPP-4 hanno sollevato dubbi sulla sicurezza CV di questi farmaci, suggerendo un possibile effetto negativo sull'insufficienza cardiaca nei pazienti diabetici.

Durante l'ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia, alcuni cardiologi hanno reso noto che la morte per insufficienza cardiaca è una delle principali complicanze letali del diabete, se non la più letale. Il problema è che questo fatto è largamente misconosciuto tra i medici, i ricercatori e le stesse autorità regolatorie che dovrebbero richiedere dai produttori di farmaci antidiabetici la rilevazione di outcome clinici rilevanti negli studi su pazienti diabetici. Infatti, molti trial su nuovi farmaci antidiabetici non includono l'insufficienza cardiaca (IC) come outcome a sé.

Nella revisione dei più importanti studi cardiovascolari che includevano anche pazienti diabetici, solo 7 di 12 studi con outcome cardiovascolari hanno riportato tra essi l'insufficienza cardiaca e solo 10 outcome su 24 negli studi su popolazione diabetica che considerano

outcome cardiovascolari hanno incluso l'IC. Inoltre, tra i 16 studi che sono attualmente in corso su farmaci antidiabetici, nessuno include l'IC come parte dell'outcome primario<sup>4</sup>.

#### I risultati di tre studi su sitagliptin, alogliptin e vildagliptin

##### 1. Studio SAVOR\_TIMI (pazienti diabetici con eventi e/o ad alto rischio CV)<sup>5,6</sup>

Si tratta di uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, su 16.492 pazienti con una diagnosi di diabete da almeno 10 anni, **che avevano avuto in precedenza eventi CV oppure che presentavano fattori di rischio cardiovascolare multipli**. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere **saxagliptin** oppure placebo e sono stati seguiti per poco più di 2 anni. Gli sponsor sono i produttori del farmaco. L'end point primario era costituito da morte CV, infarto miocardico o stroke ischemico. L'end point secondario era costituito di morte CV, infarto miocardico, stroke, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica o ricovero per insufficienza cardiaca.

Non sono state trovate differenze significative rispetto a placebo **se non per un significativo aumento dei ricoveri per insufficienza cardiaca (3,5% con saxagliptin e 2,8% con placebo p=0.007)**.

La HbA1c si è significativamente ridotta dello 0,2-0,3% rispetto al placebo, ma le ipoglicemie totali e quelle gravi sono significativamente aumentate, come pure le anomalie della funzione renale. I casi di pancreatite acuta o cronica e di cancro pancreatico non hanno mostrato differenze significative, mentre tra i rari casi di angioedema, 8 si sono verificati con saxagliptin e solo 1 con placebo (p=0.04). Vedi **tabella 1**.

Le conclusioni degli autori sono: "saxagliptin migliora il controllo glicemico, ma servono altri approcci per ridurre il rischio CV nei diabetici". L'**assenza di benefici di interesse** per il paziente, il **maggior rischio di scompenso cardiaco**, di alterazioni renali, d'ipoglicemie, e la tendenza quasi generale di tutti gli altri esiti nella direzione del danno (assieme alla mancanza di dati di sicurezza a lungo termine) si confrontano in modo paradossale con un costo superiore ai € 800 all'anno per paziente<sup>6</sup> (e più di 570 euro nella distribuzione per conto).

Tabella 1. Risultati studio SAVOR\_TIMI

Esito	Saxagliptin	Placebo	HR	p
Esito primario CV	7,30%	7,20%	1	0,99
Esito maggiore secondario	12,80%	12,40%	1,02	0,66
<b>Ricoveri per scompenso cardiaco</b>	<b>3,50%</b>	<b>2,80%</b>	<b>1,27</b>	<b>0,007</b>
Infarto cardiaco	3,20%	3,40%	0,95	0,52
Ictus ischemico	1,90%	1,70%	1,11	0,38
Raddoppio creatinina (o >6 mg/dl), dialisi o trapianto	2,20%	2,00%	1,08	0,46
Ricoveri per ipoglicemia	0,60%	0,50%	1,22	0,33
Morte CV	3,20%	2,90%	1,03	0,72
Morte da ogni causa	4,90%	4,20%	1,11	0,15

## 2. Studio EXAMINE (pazienti diabetici con IMA o angina instabile recenti)<sup>7,8</sup>

Questo studio, come quello precedente, è stato disegnato per escludere un eccesso di mortalità cardiovascolare a carico del farmaco antidiabetico, attraverso un disegno di non inferiorità e successivamente di superiorità, nell'assunzione che un miglior controllo glicemico comporti un beneficio cardiovascolare. Il margine di non inferiorità dell'end point primario composito è stato stabilito per HR di 1,3. Lo studio EXAMINE, randomizzato in doppio cieco, ha arruolato 5.380 pazienti diabetici, ricoverati dai 15 ai 90 giorni precedenti l'arruolamento, **per aver subito un infarto miocardico oppure per angina instabile**, e seguiti fino a 40 mesi con una media di 18 mesi. Si tratta di una popolazione ad alto rischio CV con un

tasso di eventi superiore al 11% nel periodo di 18 mesi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un nuovo farmaco della classe degli inibitori DPP-4, **alogliptin**, non ancora in commercio in Italia, oppure placebo. I risultati sono riportati nella **tabella 2**. La differenza media nei valori di HbA1c con alogliptin rispetto a placebo è stato di -0.36%. L'incidenza di effetti avversi quali ipoglicemia, cancro, pancreatite e inizio di dialisi è stata simile tra i due gruppi. In una valutazione post-hoc effettuata per valutare l'esito IC (non riportata nella pubblicazione dello studio), si è osservato un HR di 1,19, cioè un aumento del 19% non significativo del rischio di ricovero per IC per alogliptin rispetto a placebo<sup>8</sup>.

Tabella 2: Risultati studio EXAMINE

End Point	Alogliptin (N =2701)	Placebo (N =2679)	HR (95% CI)	p
end point primario*	305 (11.3)	316 (11.8)	0.96 (≤1.16)	0.32
Morte CV	89 (3.3)	111 (4.1)	0.79 (0.60-1.04)	0.10
IMA non fatale	187 (6.9)	173 (6.5)	1.08 (0.88-1.33)	0.47
Ictus non fatale	29 (1.1)	32 (1.2)	0.91 (0.55-1.50)	0.71
End point secondario <sup>§</sup>	344 (12.7)	359 (13.4)	0.95 (≤1.14)	0.26
Mortalità totale	153 (5.7)	173 (6.5)	0.88 (0.71-1.09)	0.23
Mortalità CV**	112 (4.1)	130 (4.9)	0.85 (0.66-1.10)	0.21

\*(morte CV, IMA non fatale, ictus non fatale)

§come end point primario+rivascolarizzazione per angina instabile entro le 24 ore del ricovero.

\*\*include le morti dell'end point primario più quelle accadute dopo un IM o ictus non fatale

## 3. Studio VIVID (pazienti diabetici con insufficienza cardiaca)<sup>9,10,11</sup>

Lo studio VIVID, non pubblicato finora, ha arruolato 254 pazienti diabetici, con valori medi di HbA1c di 7,8%, con **insufficienza cardiaca**. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere vildagliptin 50 mg/12 ore oppure placebo. I pazienti già trattati con una sulfonilurea ricevevano invece una dose di vildagliptin inferiore (50 mg/die). L'età media dei pazienti era di 63 anni. In quanto al grado d'insufficienza cardiaca, un 9,8% era di classe I NYHA; il 52,8% di classe II e il

37,4% di classe III. L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare in pazienti diabetici con insufficienza cardiaca, la non inferiorità di vildagliptin rispetto a placebo nella frazione di eiezione. L'end point era il cambiamento nella frazione di eiezione sinistra misurata attraverso ecocardiografia dopo 52 settimane di trattamento.

L'incremento della frazione di eiezione alla 52<sup>esima</sup> settimana è stato del 4,1% con vildagliptin e del 3,5% con placebo (p non significativa dimostrando la non-

inferiorità. Tuttavia, nei pazienti che assumevano vildagliptin si è osservato un significativo incremento rispetto al placebo del **volume diastolico finale** ventricolare e del **volume sistolico finale** ventricolare<sup>■</sup>, indicativi entrambi di un peggioramento della funzione diastolica e sistolica. La riduzione di HbA1c rispetto a placebo è stata di -0,62% ( $p < 0,001$ ).

**La mortalità cardiovascolare è stata di 5,5% con vildagliptin vs 3,2% con placebo. La mortalità totale 8,6% nel gruppo vildagliptin vs 3,2% nel gruppo placebo. Inoltre, si è osservato un peggioramento dell'insufficienza cardiaca in 22 pazienti del gruppo placebo e 23 nel gruppo vildagliptin.**

Il farmaco, approvato dall'EMA in Europa dal 2007, non risulta registrato ancora negli USA in quanto i requisiti di sicurezza richiesti dall'FDA per i farmaci antidiabetici, dopo il caso rosiglitazone, hanno portato alla ditta produttrice del farmaco a ritirare la richiesta di AIC all'agenzia americana<sup>10</sup>.

### Quale trattamento nei pazienti diabetici con rischio cardiovascolare?

Il risultato di questi studi mostra che nessuno dei tre farmaci è in grado di ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici con fattori di rischio cardiovascolari (oppure con pregressi eventi cardiovascolari). Il controllo glicemico intensivo, ottenuto attraverso i nuovi farmaci antidiabetici (che hanno prodotto una riduzione dell'HbA1c molto modesta rispetto a placebo), è forse in grado di diminuire i rischi microvascolari, ma non sembra in grado di apportare benefici cardiovascolari. Non è stato rilevato però alcun aumento dei casi di pancreatite.

I risultati ottenuti sull'outcome insufficienza cardiaca è un segnale preoccupante che fa supporre un effetto di classe il cui meccanismo non è ancora conosciuto. Questi risultati in definitiva, non hanno fornito una risposta chiara alla questione essenziale su quale sia il farmaco più adeguato da aggiungere quando non si raggiunge il target di HbA1c desiderato con la sola monoterapia con metformina<sup>12</sup>.

Per quanto riguarda i valori target di HbA1c da raggiungere nei pazienti diabetici con alto rischio cardiovascolare, valori tra 7 e 8%, sarebbero adeguati poiché intensificare il trattamento ipoglicemizzante può causare più danni che benefici<sup>14</sup>. In questi pazienti, l'approccio terapeutico più consigliabile è il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, dislipidemia, tabagismo)<sup>15</sup>.

Quanto alla questione se questi farmaci dovrebbero essere controindicati nei pazienti diabetici che presentano progressiva IC, le agenzie regolatorie non si

sono ancora pronunciate. L'utilizzo di farmaci che stimolano la secrezione d'insulina, come le gliptine (sia gli agonisti dei recettori GLP-1 che gli inibitori DPP-4), non sembrerebbe una scelta adeguata in pazienti con IC, dato che il problema in questi pazienti è la resistenza all'insulina (che, inoltre sembra essere il nesso primario fra diabete e IC)<sup>13</sup>. Due studi in corso (TECOS e GRADE), potranno fornire risposte più esaustive sulla sicurezza cardiovascolare degli inibitori DPP-4.

Lo studio GRADE<sup>16</sup>, finanziato dal National Institutes of Health, ha arruolato circa 5.000 pazienti con diabete di tipo II diagnosticata entro 5 anni e trattati con metformina, che saranno randomizzati a uno dei seguenti trattamenti: sulfoniluree (glimepiride), inibitori DPP4 (sitagliptin), agonisti GLP-1 (liraglutide) oppure insulina glargina. L'end point primario è il tempo al fallimento della terapia definito come  $HbA1c \geq 7\%$  (molto discutibile in base alla rivalutazione di target meno stringenti, in atto da parte di diverse Agenzie e Società scientifiche)<sup>15</sup>. Il periodo di osservazione va dai 4 ai 7 anni (media 4,8). I farmaci saranno confrontati per diversi outcome quali complicanze microvascolari, fattori di rischio cardiovascolare, eventi avversi, tollerabilità, qualità della vita e costo-efficacia<sup>11</sup>. La chiusura dello studio è stimata per agosto 2020

Lo studio TECOS<sup>17</sup> invece confronta sitagliptin verso placebo in pazienti diabetici con malattia cardiovascolare. L'end point primario è il tempo al primo evento cardiovascolare confermato (mortalità CV, infarto non fatale, ictus non fatale o ricovero per angina instabile). Tra gli end point secondari, il tempo a l'IC e il cambiamento nella funzione renale. ●

■ *Volume diastolico finale ventricolare: Quantità di sangue nel ventricolo immediatamente prima dell'inizio della contrazione cardiaca. Viene usato come misura della funzione diastolica.*

*Volume sistolico finale ventricolare: quantità di sangue nel ventricolo alla fine del periodo di eiezione cardiaca e immediatamente prima il rilassamento ventricolare, usato come misura della funzione sistolica.*

**Riferimenti bibliografici**

1. FDA. Guidance for industry: diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, 2008, available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
2. Monami M, Ahr B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:112-20.
3. White WB, Pratley R, Fleck P, et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:668-73.
4. Wood S: Heart Failure Is Killing Your Diabetes Patients,' Experts Warn at EASD. *MEDSCAPE* 23 sept 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/811716>. (accesso 03.01.2014).
5. Scirica BM. et al for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators : Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26.
6. NIFIC- Breaking news. N.3.1. ASL Milano. 2013
7. White WB et al for the EXAMINE Investigators: Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327-35.
8. Lisa Nainggolan. Withhold Gliptins From Diabetics With Heart Failure?. *Medscape*, 26 september 2013 <http://www.medscape.com/viewarticle/811705>. (accesso 03.01.2014).
9. Michael O'Riordan. Vildagliptin in HF Patients With Diabetes Meets Echo End Point, but Questions Remain. *Medscape*. May 28, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/804836>
10. Vildagliptin shows no adverse effect on ejection fraction in diabetic patients with HF . *European Society of Cardiology* 2013. <http://www.escardio.org/congresses/hf2013/congress-to-you/Pages/vildagliptin-shows-no-adverse-effect-ejection-fraction-diabetic-patients-with-heart-failure.aspx>. (accesso 02.01.2014).
11. Neale T :CV Safety of Vildagliptin in HF Unclear. *Medscape* May 26, 2013. (accesso 02.01.2014). <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/HFC/39416>. (accesso 02.01.2014).
12. Tucker ME: New Diabetes Trials Reassure but Don't Guide Gliptin Use. *Medscape Medical News*, September 06, 2013 <http://www.medscape.com/viewarticle/810555#1>. (accesso 02.01.2014).
13. Lisa Nainggolan. Diabetes Docs at EASD Digest SAVOR and EXAMINE. *MEDCAPE* 1st October 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/811921>. (accesso 10.01.2014).
14. Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ: The cardiovascular safety of diabetes drugs-insights from the rosiglitazone experience. *N Engl J Med* 2013; 369:1285-7.
15. Lisa Nainggolan. DPP-4 Inhibitors and Heart Failure in Diabetes: Be Vigilant. *MEDSCAPE* December 10, 2013 <http://www.medscape.com/viewarticle/817543>. (accesso 09.01.2014). <http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview>
16. A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes (GRADE). In: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01794143?term=GRADE&rank=1> (accesso 16.01.2014).
17. Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (MK-0431-082) (TECOS). In: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790205?term=TECOS&rank=1> (accesso 16.01.2014).

**Autori:**

A Salvador<sup>1</sup>  
 F Schievenin<sup>2</sup>  
 R Zimol<sup>3</sup>  
 M Font<sup>4</sup>

1. Specializzanda  
 in Farmacia  
 Ospedaliera,  
 Università di  
 Padova

2. Farmacista  
 ULSS 2 Feltre.

3. Farmacista  
 ULSS 22  
 Legnago.

4. Farmacista  
 ULSS 20  
 Verona.

## L'UTILIZZO DEI FARMACI EQUIVALENTI ANTIIPERTENSIVI NON E' OTTIMALE

*Le variazioni dei prezzi dei medicinali e la commercializzazione di farmaci generici rendono opportuno l'aggiornamento dei grafici di confronto dei prezzi delle principali classi terapeutiche, che semestralmente, fino al 2012, venivano pubblicati nel Prontuario Commentato di Dialogo sui Farmaci. A partire da questo numero, i vari grafici aggiornati saranno resi disponibili nei numeri di InfoFarma.*

*Nel corso del 2013 hanno perso il brevetto molte specialità medicinali a base di farmaci antiipertensivi, sostituite dai relativi generici. Questo articolo prende in esame due di tali classi di farmaci di maggior utilizzo nel territorio, quella degli ACE-inibitori (ACEI) e dei sartani, sia da soli che associati a diuretici. La maggior parte dei principi attivi di queste due classi ha perso il brevetto, tanto che solo 3 dei 13 principi attivi che costituiscono il gruppo degli ACEI (delapril, cilazapril e moexipril) e 2 dei 7 tra i sartani detengono ancora il brevetto (eprosartan e olmesartan).*

### Gli ACE-inibitori (ACEI)

L'analisi dei dati di utilizzo degli ACEI nella Regione Veneto, espressi in % di trattati, relativi ai primi 8 mesi del 2013 mostra che ramipril\* incide per il 58% dei trattati e rappresenta il 48% della spesa di questa classe di farmaci seguito da enalapril prescritto nel 16% dei trattati e con il 15% della spesa.

Gli unici 3 farmaci ancora con brevetto hanno determinato il 3% della spesa netta.

La prescrizione di zofenopril, ACEI senza brevetto e a maggior costo, è stata pari al 7% dei trattati determinando una spesa del 13%.

Da sottolineare che per la maggioranza degli ACEI è prevista una posologia che permette una singola assunzione al giorno e che principi attivi come ramipril, lisinopril ed enalapril presentano più indicazioni approvate rispetto a quelli più recenti e ancora con brevetto. La possibilità di incidere ulteriormente su questo gruppo sembrano complessivamente limitate.

### Associazione ACE-inibitori + diuretici

L'associazione con una maggior percentuale di trattati è ramipril + idroclorotiazide\* (HCTZ) (37% dei trattati, 19% della spesa), seguita da enalapril + HCTZ (16% dei trattati, 17% della spesa) e lisinopril + diuretico (9% dei trattati, 6% spesa).

Le associazioni ancora brevettate: delapril + indapamide, cilazapril + HCTZ, zofenopril + HCTZ, moexipril + HCTZ rappresentano il 29% dei trattati e il 26% della spesa.

Le associazioni con farmaci equivalenti a maggior costo (fosinopril, benazepril, enalapril e perindopril, tutte con diuretico) hanno determinato il 25% dei trattati e il 28% della spesa.

Le associazioni di ACEI + calcio-antagonisti, ancora con brevetto, hanno inciso per l'11% dei trattati e il 17% della spesa. Un possibile obiettivo potrebbe essere rappresentato dallo spostamento prescrittivo dalle specialità con brevetto e a costo più elevato verso prodotti a minor costo, il che consentirebbe una riduzione consistente della spesa.

### Sartani

Losartan\* rappresenta il principio attivo più utilizzato nel 21% dei trattati con sartani e il 15% della spesa di questa classe, seguito da valsartan nel 20% dei trattati e 10% della spesa. I due sartani ancora con brevetto (olmesartan, eprosartan) costituiscono tuttora il 36% della spesa (olmesartan il 35%) e il 21% dei trattati (perlopiù olmesartan, 20%).

Telmisartan, prescritto al 14% dei soggetti trattati con sartani, ha determinato il 25% della spesa di questa classe di farmaci, percentuale che dovrebbe diminuire dopo la genericazione di questo principio attivo avvenuta alla fine del 2013.

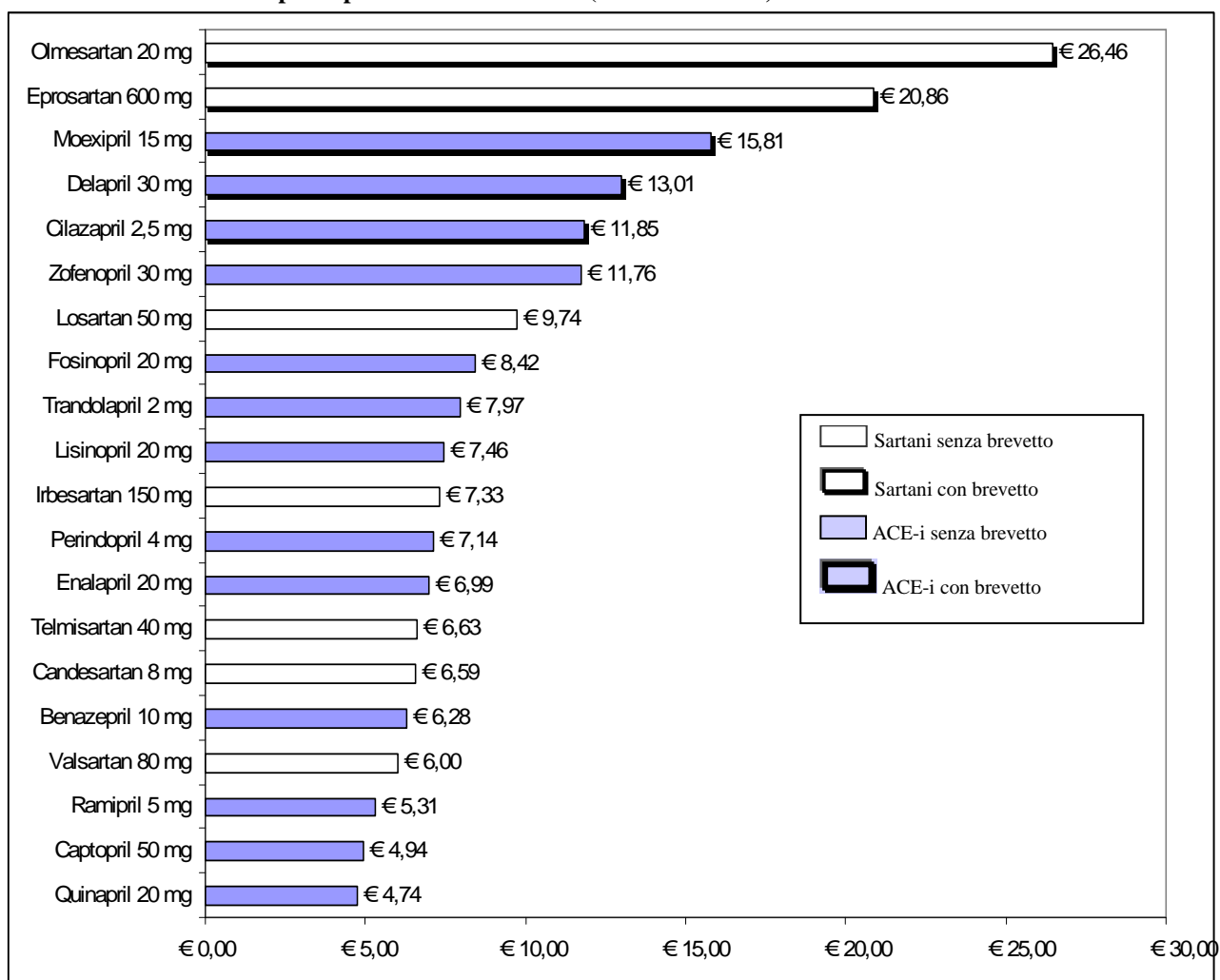
Un possibile obiettivo potrebbe essere la riduzione dell'utilizzo dei sartani con brevetto verso quelli senza brevetto a minor costo e lo spostamento della prescrizione di losartan, l'equivalente più costoso, verso i principi attivi di minor costo (vedi **grafico 1**).

### Sartani + Diuretici

Le associazioni più prescritte sono: valsartan + HCTZ (25% dei trattati con sartani+diuretici), losartan + HCTZ\* (18%) e irbesartan + HCTZ (16%), che hanno determinato una spesa rispettivamente del 12%, 8% e 27% di questo gruppo di prodotti (l'associazione irbesartan+HCTZ ha perso il brevetto a fine 2012).

Le associazioni di sartani con brevetto e diuretico (olmesartan+diuretico e/o amlodipina, eprosartan+diuretico, telmisartan+ diuretico) rappresentano ancora il 33% dei trattati e il 49% della spesa. A partire da gennaio 2014 è entrato in commercio come farmaco generico l'associazione telmisartan + HCTZ, prescritta nei primi 8 mesi del 2013 all'11% dei trattati con una spesa del 15%. Tuttavia questa associazione è, al momento in classe C, finché la risoluzione dei problemi brevettuali attualmente esistenti non premetterà la sua rimborsabilità come farmaco generico. Quindi non è ipotizzabile, al momento, un abbassamento dei costi dovuta alla genericazione di questa associazione. In questo gruppo terapeutico esistono pertanto ampi margini di miglioramento della spesa con un utilizzo maggiore delle associazioni senza brevetto e tra queste, quelle a minor costo.

Grafico 1: costo/mese dei principi attivi C09A e C09C (ACE-i e sartani)



### I costi relativi degli equivalenti ACEI e sartani

All'interno dei farmaci equivalenti, appartenenti, sia alla classe ACEI che ai sartani (sia da soli che associati a diuretici), esiste un'ampia variabilità di prezzi, ad esempio, si può notare nei grafici 1 e 2 come il prezzo di molti sartani da soli o associati sia inferiore a quello di altri ACE-inibitori da soli o associati.

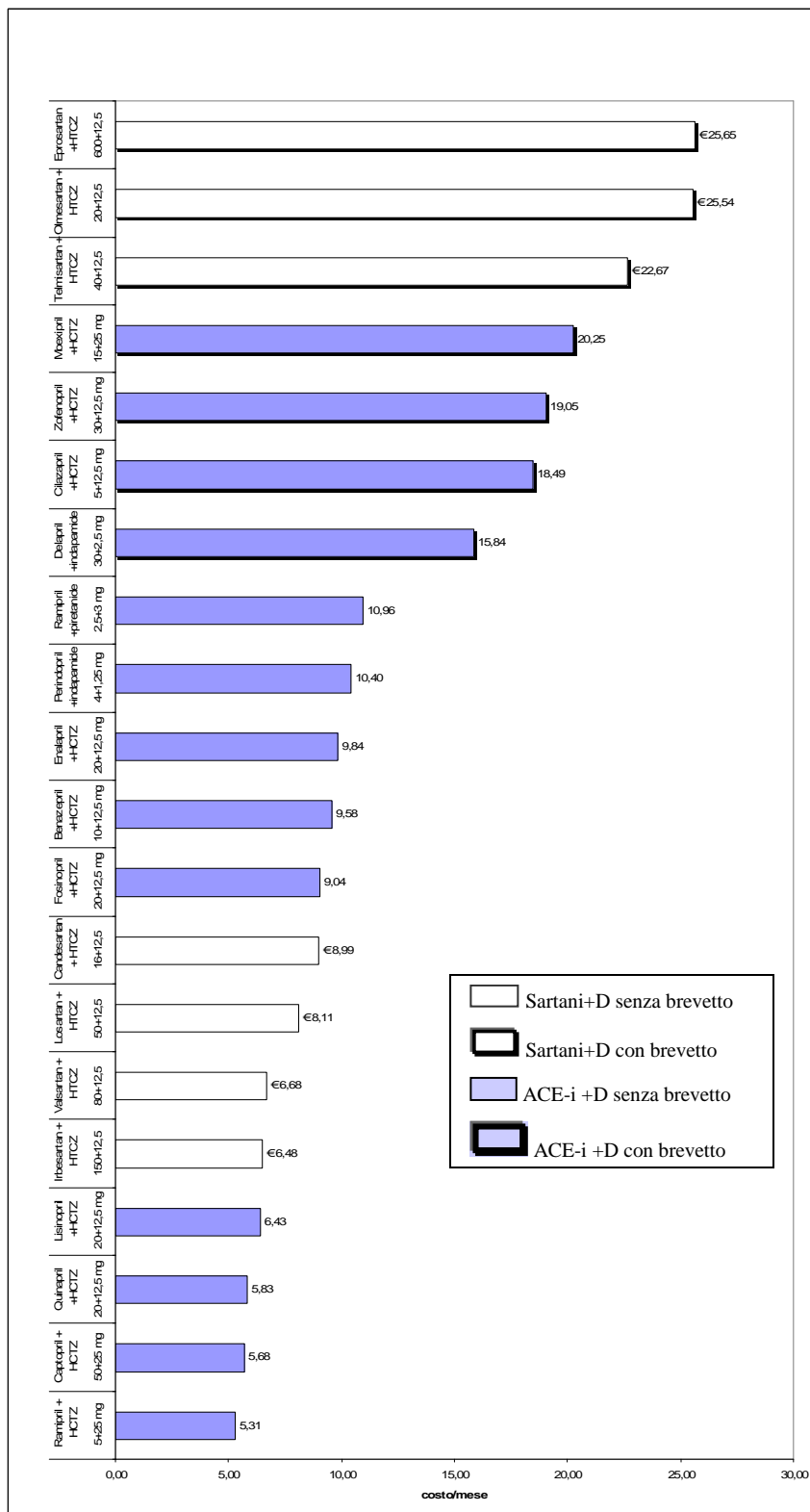
Per queste due classi, per le quali esiste una sovrapposibilità in termini di efficacia, si suggerisce un maggior utilizzo degli equivalenti e in particolare di quei principi attivi a minor costo.

\* Farmaci che hanno vinto la gara regionale 2012-2014 nelle Aziende Sanitarie della Regione Veneto.

In InfoFarma saranno disponibili i grafici per le seguenti classi terapeutiche:

- **Antiipertensivi** (ACE inibitori; ACE inibitori + diuretici; Sartani; Sartani+diuretici; Calcioantagonisti; Calcioantagonisti associati)
- **Antiasmatici** (cortisonici, beta agonisti, associazioni)
- **Farmaci per la BPCO**
- **Ipoglicemizzanti** (sulfoniluree, gliptine, altri ipoglicemizzanti)
- **Farmaci per l'osteoporosi**
- **Contraccettivi orali**
- **Oppioidi forti**
- **Antidemenza**
- **Triptani**

Grafico 2: costo/mese dei principi attivi



**Autore:**MR  
LuppinoFarmacista  
Azienda  
ULSS 20,  
Verona**AUMENTO DEL RISCHIO  
CARDIOVASCOLARE: REVISIONE  
EMA****Ranelato di stronzio****Farmaci che agiscono sulla mineralizzazione**Osseor<sup>®</sup>/STRODER  
Protelos<sup>®</sup>/SERVIER ITALIA  
Classe A nota 79**Lo scorso mese di Gennaio, il PRAC**

(*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), dell'EMA, aveva raccomandato la sospensione dell'uso del ranelato di stronzio, autorizzato nelle donne in post-menopausa e negli uomini per il trattamento dell'osteoporosi severa ad elevato rischio di fratture, a causa della conferma dell'aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi già evidenziato ad Aprile del 2013 (vedi *InfoFarma n 2-3, 2013, pagg. 41-42*)<sup>1</sup>. Il parere del PRAC (vedi Box), richiesto nel Maggio del 2013 dalla Commissione Europea<sup>1</sup>, non è stato confermato dal CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'EMA che, il 21 Febbraio, ha invece deciso di mantenere sul mercato il ranelato di stronzio che va riservato solo ai pazienti per i quali non esistono alternative terapeutiche<sup>2</sup>. Il farmaco, inoltre, non deve essere utilizzato nei soggetti con anamnesi di coronaropatie (per i quali, comunque, erano già state introdotte delle controindicazioni nell'Aprile 2013\*)<sup>2</sup>. Secondo il CHMP, in questo target di pazienti, al fine di minimizzare il rischio di eventi cardiovascolari gravi, è sufficiente valutare la funzionalità cardiaca prima di iniziare la terapia con il ranelato di stronzio e in seguito monitorarla ad intervalli regolari di 6-12 mesi<sup>2</sup>.

È evidente come la decisione del CHMP, supportata dal "parere di esperti che affermano che ci sia un gruppo di pazienti che potrebbe trarre beneficio dal medicinale"<sup>2</sup>, sia in netto contrasto con quanto pubblicato dal PRAC appena un mese fa<sup>1</sup> sia in merito al profilo di sicurezza, per il quale le ADR cardiovascolari gravi non sono gli unici eventi ad essere stati evidenziati, sia per quanto attiene al profilo di efficacia del ranelato di stronzio, definito modesto (vedi Box).

Il CHMP, tuttavia, rende noto che la sua decisione si è basata anche sull'analisi di uno studio<sup>2</sup> già riportato dal PRAC nell'Aprile del 2013, condotto su 7.500 donne in post-menopausa affette da osteoporosi, nel quale il ranelato di stronzio, confrontato a placebo, aveva dimostrato di incrementare significativamente sia il rischio di infarto del miocardio che di eventi tromboembolici (vedi *InfoFarma n 2-3, 2013, pagg.*

41-42). La valutazione da parte del CHMP dello studio ha rilevato che nelle donne senza anamnesi di cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, malattia cerebrovascolare o ipertensione non controllata non vi era evidenza di aumento del rischio cardiovascolare<sup>2</sup>. A questo proposito, però, il CHMP non fornisce alcun dato quantitativo su questa ulteriore analisi dello studio in questione ma tiene a precisare che demanda alla ditta produttrice del farmaco la conduzione di "ulteriori ricerche per dimostrare l'efficacia delle nuove misure" intraprese<sup>2</sup>.

Per quanto attiene all'efficacia del farmaco, il CHMP afferma genericamente che "i dati hanno mostrato un effetto nella prevenzione delle fratture, anche in pazienti ad alto rischio", non esplicitando anche in questo caso alcun dato aggiuntivo<sup>2</sup>.

**Box. Parere del PRAC pubblicato nel Gennaio 2014<sup>1</sup>.****Sicurezza**

- Viene messo in dubbio che le misure restrittive finora adottate siano in grado di ridurre il rischio cardiovascolare del ranelato di stronzio, soprattutto nel caso di terapie a lungo termine in pazienti anziani.
- Sulla base dei dati disponibili, su 1.000 pazienti trattati per 1 anno, rispetto a placebo, sono stati rilevati 4 casi in più di gravi eventi cardiaci (inclusi attacchi cardiaci) e 4 casi in più di eventi tromboembolici.
- Sono state evidenziate anche gravi eruzioni cutanee, alterazioni della coscienza, crisi convulsive, stati infiammatori del fegato e riduzione del numero delle cellule ematiche.

**Efficacia**

Il profilo di efficacia del farmaco è stato definito modesto, in quanto su 1.000 pazienti trattati in 1 anno, il ranelato di stronzio è stato in grado di prevenire circa 5 fratture non vertebrali, 15 nuove fratture vertebrali e 0,4 fratture dell'anca.

**\*Controindicazioni introdotte nel RCP di ranelato di stronzio introdotte nell'Aprile 2013:**

- a) cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica e/o cerebrovascolare accertate, in atto o pregresse; b) ipertensione non controllata.

1. EMA, 10 January 2014. PRAC recommends suspending use of Protelos/Osseor. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 10.01.2014).

2. EMA, 21 February 2014. European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 21.02.2014).

**Autori:**U Gallo<sup>1</sup>AM  
Grion<sup>2</sup>1,2:  
Dipartimento  
Interaziendale  
Assistenza  
Farmaceutica  
ULSS 16-  
Padova**DISTURBI DEL MOVIMENTO ACUTI E CRONICI****METOCLOPRAMIDE****Procinetici**Plasil<sup>®</sup>/SANOFI-AVENTIS (cpr 10 mg, sciroppo 1 mg/mL, fiale 10 mg)

Classe A/RR

**Il farmaco**

La metoclopramide è un derivato benzamidico, sviluppato nella metà degli anni '60, con struttura simile a quella della procainamide con la quale, tuttavia, non condivide gli effetti antiaritmici. In Italia, il farmaco è disponibile in formulazione orale o iniettabile ed è autorizzato sia per il trattamento di disturbi gastroenterologici (es. sindromi dispeptico-enterocolitiche) sia come antiemetico.

Le proprietà procinetiche di metoclopramide sono essenzialmente dovute alla sua azione antagonista nei confronti dei recettori dopaminergici D<sub>2</sub> e dei recettori serotoninergici 5-HT<sub>3</sub>, entrambi coinvolti nella stimolazione dei neuroni colinergici enterici. L'attività antiemetica del farmaco è invece da ascrivere alla sua capacità di attraversare con facilità la barriera ematoencefalica e di bloccare i recettori D<sub>2</sub> presenti nella trigger zone<sup>1</sup>.

**Metoclopramide e disturbi del movimento: il rischio**

L'inibizione dopaminergica di metoclopramide non si limita alla trigger zone ma, analogamente ai farmaci antipsicotici, interessa anche i neuroni del sistema nigro-striale notoriamente deputati alla regolazione e al controllo dei movimenti volontari. Il rischio di effetti neurologici a seguito dell'impiego di metoclopramide possono essere classificate in<sup>2,3</sup>.

- **reazioni extrapiramidali acute** (reazioni distoniche, acatisia, parkinsonismo);
- **reazioni extrapiramidali croniche** (discinesia tardiva).

Le **reazioni distoniche** acute determinano movimenti ripetitivi, crisi oculogire e assunzione involontaria di posizioni innaturali che vengono mantenute per tempi prolungati. Di solito si verificano entro le 72 ore dall'esposizione di metoclopramide e, generalmente, interessano i soggetti più giovani. L'incidenza di questa reazione interessa circa lo 0,2-6% degli assuntori ed è **dose-correlata**.

L'**acatisia** è una sindrome psicomotoria che si manifesta con irrequietezza e conseguente impossibilità da parte del soggetto di mantenere una posizione ferma o seduta. L'incidenza di acatisia da metoclopramide varia tra il 10 e il 25% e risulta **dipendente dalla via di somministrazione e dalla velocità di somministrazione** del farmaco. In particolare, la somministrazione endovenosa rapida (2 minuti) è

associata ad una più elevata frequenza di acatisia rispetto alle formulazioni orali o intramuscolari.

L'impiego a lungo termine di metoclopramide può determinare la comparsa di **sintomi parkinsoniani** quali la bradicinesia (difficoltà di iniziare un nuovo movimento del proprio corpo), tremore e rigidità. Questi sintomi, di solito, si risolvono entro 2-3 mesi dopo la sospensione del farmaco.

La **discinesia tardiva** rappresenta l'evento avverso più temibile in corso di terapia con metoclopramide in quanto, generalmente, **raramente si risolve con la sospensione del medicinale** e, al momento, **non sono disponibili terapie** per il suo controllo. Tale reazione, che presenta un'incidenza inferiore all'1%, si manifesta con movimenti involontari e ripetitivi del viso, della lingua e delle estremità. Secondo uno studio retrospettivo del 2008, **la metoclopramide sarebbe seconda solo all'aloiperidolo nell'indurre la comparsa di discinesia tardiva**<sup>4</sup>. Altre indagini hanno evidenziato che i fattori di rischio associati allo sviluppo di discinesia tardiva sono l'età avanzata, il sesso femminile e la durata del trattamento<sup>5</sup>.

**Metoclopramide e disturbi del movimento: gli studi e la posizione delle varie Agenzie regolatorie nel corso degli anni**

Gli effetti extrapiramidali di metoclopramide sono noti sin dal 1985 quando da un'analisi della segnalazione spontanea in UK, effettuata nel periodo 1967-82, Bateman e coll. segnalavano per il farmaco un tasso di distonia e discinesia pari a 28,6 casi/1 milione di prescrizioni<sup>6</sup>. Successive indagini epidemiologiche evidenziarono invece una prevalenza di disturbi del movimento ben più elevata (1:500). Ciononostante, a livello globale, l'impiego di metoclopramide è aumentato nel corso degli anni, complice il ritiro del procinetico cisapride avvenuto in USA nell'anno 2000 per i noti effetti pro-aritmici.

Nel marzo del 2004 uno studio multicentrico caso-controllo coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, ha evidenziato, in **età pediatrica**, un importante incremento del rischio di insorgenza di problemi neurologici in seguito a somministrazione di metoclopramide, anche se assunta per pochi giorni per il trattamento del vomito in corso di episodi influenzali (OR 210; IC<sub>95%</sub> 63-733)<sup>7</sup>. Sulla base di tali evidenze, confermate da una successiva revisione delle segnalazioni spontanee effettuate dall'allora Commissione Unica del Farmaco, in Italia l'impiego del farmaco è stato controindicato nei soggetti con età inferiore ai 16 anni<sup>8</sup>.

Nello stesso anno, la Food and Drug Administration (FDA), pubblicava un'indagine retrospettiva nella quale si evidenziava la comparsa di discinesia tardiva negli anziani a seguito di un utilizzo prolungato di metoclopramide. Tale rischio è risultato particolarmente elevato nelle donne e nei soggetti con età ≥70 anni<sup>9</sup>. Qualche anno dopo, la stessa FDA,

seguita dall'Agencia canadese (Health Canada), provvedeva a pubblicare un "boxed warning" nel quale si evidenziava l'incremento di effetti extrapiramidali associati all'utilizzo prolungato di metoclopramide e veniva richiesto alle Ditte produttrici un rafforzamento delle avvertenze presenti nel foglietto illustrativo in merito a tali rischi<sup>10,11</sup>.

Nel 2012, l'Agencia francese Afssaps, inviava a medici e farmacisti una DDL (*Dear Doctor Letter*) nella quale veniva stabilito il divieto di utilizzo di metoclopramide in età pediatrica. Contemporaneamente Afssaps provvedeva ad inoltrare all'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) una richiesta di rivalutazione del profilo rischio/beneficio del farmaco<sup>12</sup>.

### *Le nuove limitazioni per l'impiego di metoclopramide*

A seguito del riesame, in data 25.10.2013, l'EMA ha provveduto a pubblicare specifiche raccomandazioni allo scopo di ridurre il rischio di effetti neurologici indesiderati, differenziate per fasce di età, come di seguito riportato<sup>13</sup>:

1. **Pazienti pediatrici (0-1 anno):** la metoclopramide è controindicata nei neonati e **non deve essere utilizzata in alcuna circostanza.**
2. **Pazienti pediatrici (1-18 anni):** l'impiego del farmaco viene limitato **esclusivamente come terapia di seconda linea** per il trattamento di *nausea e vomito postoperatori* (solo via e.v.) e nella *prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia* (solo via orale e e.v.). **La dose massima giornaliera è di 0,5 mg/Kg di peso corporeo.**
3. **Pazienti adulti:** le nuove indicazioni per l'uso sono state limitate al *trattamento nel breve termine di nausea e vomito, inclusi quelli associati a chemio/radioterapia, interventi chirurgici ed emicrania*. Il farmaco deve essere assunto per **non più di 5 giorni alla dose massima giornaliera di 30 mg** per tutte le vie di somministrazione. La metoclopramide **non deve essere più utilizzata in condizioni croniche** come gastroparesi, dispepsia e malattia da reflusso gastro-esofageo, né come coadiuvante nelle procedure chirurgiche e radiologiche.

Inoltre, l'EMA ha provveduto a fornire ulteriori raccomandazioni in merito alla **somministrazione per via e.v.**, specificando che questa **deve avvenire in forma di bolo lento** (in un intervallo temporale di almeno 3 minuti), per minimizzare il rischio di reazioni avverse.

Infine, è stato deciso il **ritiro delle forme farmaceutiche ad alto dosaggio** (supposte da 20 mg, formulazioni liquide orali con concentrazione >1 mg/mL, formulazioni iniettabili con concentrazione >5 mg/mL). In data 22.01.2014, tutte le succitate disposizioni sono state recepite dall'AIFA con una specifica *Nota Informativa Importante*<sup>14</sup>.

## REAZIONI CUTANEE GRAVI

### CAPECITABINA

#### Citostatici

Xeloda®/ROCHE, Generici vari (cpr 150- 500 mg)  
Classe A/PHT/RNRL

#### *Il farmaco*

La capecitabina è una fluoropirimidina carbammato, non citotossica, che agisce come **precursore somministrabile per via orale della forma citotossica 5-fluorouracile (5-FU)**. La trasformazione del pro-farmaco in 5-FU avviene ad opera della timidina fosforilasi, enzima maggiormente espresso nelle cellule neoplastiche rispetto ai tessuti normali. Come tale, il farmaco inibisce la timidina sintetasi e di conseguenza interferisce con la corretta sintesi del DNA<sup>1</sup>.

In Italia, il farmaco è autorizzato in terapia adiuvante nel carcinoma del colon (stadio III), nel trattamento del carcinoma del colon-retto metastatico, del carcinoma gastrico (in associazione a un regime a base di platino) e della mammella.

#### *Comparsa di reazioni cutanee gravi: il rischio*

È noto da tempo che, in analogia al 5-FU, anche la somministrazione di capecitabina determina la comparsa di manifestazioni cutanee non gravi come l'eritroderma palmo-plantare (o "sindrome mano-piede") in un'elevata percentuale di pazienti (53-57%)<sup>2</sup>.

Tuttavia, in questi ultimi anni, diversi case-report hanno recentemente associato la somministrazione di capecitabina anche alla comparsa di **gravi forme di tossicità cutanea** quali la **sindrome di Stevens-Johnson (SJS)** e la **necrolisi epidermica tossica (TEN)**. Queste manifestazioni, pur presentandosi con una frequenza molto bassa (2 casi/milione di abitanti/anno), sono **associate a morbilità e mortalità significative (35% nella TEN)**<sup>2</sup>. La SJS è stata descritta per la prima volta da Stevens e Johnson nel 1922 come una sindrome mucocutanea in due giovani ragazzi mentre la TEN, nota anche con l'eponimo di *sindrome di Lyell*, è stata descritta appunto da Alan Lyell nel 1956<sup>3</sup>. Entambi le sindromi si manifestano con una **fase acuta** caratterizzata da **sintomi aspecifici** quali iperpiressia, bruciore agli occhi e difficoltà nella deglutizione. Tipicamente questi sintomi precedono, di pochi giorni, le **manifestazioni cutanee** caratterizzate da arrossamento più o meno diffuso, formazione di bolle che, rompendosi, danno luogo ad ampie aree essudanti e lesioni erosive alle mucose (occhi, cavo orale e genitali). La differenza tra le due sindromi riguarda, essenzialmente, **l'entità del distacco cutaneo: nella SJS questo è inferiore al 10% mentre nella TEN è superiore al 30%**. Quest'ultima condizione mette l'individuo colpito in una situazione

analoga a quelle di un “*grande ustionato*” per la potenziale comparsa di shock ipovolemico e successiva disfunzione multiorgano. Non meno importanti sono le conseguenze, che possono manifestarsi anche dopo diverso tempo dalla risoluzione delle manifestazioni dermatologiche, quale ipo-iperpigmentazione cutanea e complicazioni oculari<sup>4</sup>.

I meccanismi patogenetici della SJS/TEN non sono tuttora ben chiariti anche se è assodato da tempo il coinvolgimento del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) nel presentare il farmaco (aptene) sulla superficie dei cheratinociti, con conseguente attivazione dei linfociti T citotossici e innesco dell'apoptosi cellulare<sup>5</sup>.

Numerosi farmaci, oltre carbamazepina, sono stati associati alla potenziale comparsa di SJS/TEN tra i quali si ricorda l'**allopurinolo**, **alcuni antibiotici** (sulfamidici, beta-lattamici, tetracicline e chinoloni), **anticonvulsivanti** (es. fenitoina, fenobarbitale e carbamazepina) e FANS (soprattutto oxicami)<sup>6</sup>.

### Capecitabina e SJS/TEN

In questi ultimi anni sono stati pubblicati in letteratura alcuni case-report che hanno associato l'uso di capecitabina alla comparsa di gravi manifestazioni cutanee. Nel 2008 un case report evidenziava la comparsa di SJS, successivamente risoltasi, in una donna di 63 anni affetta da carcinoma mammario trattata con capecitabina alla dose di 2.500 mg/mq/die<sup>7</sup>. Un altro case-report ha descritto la comparsa di TEN in un maschio afroamericano affetto da carcinoma del colon e trattato con capecitabina 825 mg/mq/die. Dopo il terzo ciclo il paziente ha manifestato una TEN risoltasi dopo 12 giorni previa sospensione della terapia, idratazione “aggressiva” e somministrazione di immunoglobuline<sup>8</sup>.

Alla luce della gravità delle reazioni osservate, sia pur con una bassa frequenza, la Ditta produttrice, in accordo con le principali Agenzie regolatorie, ha deciso di diffondere un warning recepito in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con una specifica “*Nota informativa importante*” nella quale si sensibilizzano gli operatori sanitari al riconoscimento dei sintomi sopraccitati in corso di terapia con capecitabina, al fine di consentire la tempestiva sospensione del farmaco<sup>9</sup>. Infatti, un **immediato riconoscimento dei sintomi correlati alla SJS/TEN** e l'avvio di un **adeguato trattamento medico** sono elementi **indispensabili per consentire una significativa riduzione della mortalità** associata a questa pericolosa reazione avversa. ●

1. Micromedex 2.0, Truven Health Analytics. [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com) (accesso del 02.02.2014).
2. The long and the short of movement disorders with metoclopramide. Australian Adverse Drug Bulletin, 2009. [www.tga.gov.au/hp/aadrb-0910.htm#a2](http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0910.htm#a2) (accesso del 02.02.2014).
3. Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. Expert Rev Endocrinol Metab 2010; 5: 653-62.

4. Kenney C et al. Metoclopramide, an increasingly recognized cause of tardive dyskinesia. J Clin Pharmacol 2008; 48: 379-84.
5. Sewell DD, Jeste DV. Metoclopramide-associated tardive dyskinesia. An analysis of 67 cases. Arch Fam Med 1992; 2: 271-78.
6. Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapiramidal reactions with metoclopramide. BMJ 1985; 291: 930-32.
7. Istituto Superiore di Sanità. Sicurezza dei farmaci in pediatria. [www.iss.it](http://www.iss.it) (accesso del 02.02.2014).
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Il trattamento del vomito in età pediatrica: bilancio tra rischi e benefici. BIF 2009;. [www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/inserito\\_bif5\\_2007.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/inserito_bif5_2007.pdf) (accesso del 02.02.2014).
9. Shaffer D et al. Tardive dyskinesia risks and metoclopramide use before and after U.S. market withdrawal of cisapride. J Am Pharm Assoc 2004; 44: 661-65.
10. FDA Requires Boxed Warning and Risk Mitigation Strategy for Metoclopramide-Containing Drugs Agency warns against chronic use of these products to treat gastrointestinal disorders. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm149533.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm149533.htm) (accesso del 02.02.2014).
11. Health Canada. Metoclopramide: stronger warnings on risk of abnormal muscle movements. Disponibile al sito: [www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/13627a-eng.php](http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/13627a-eng.php). (accesso del 02.02.2014).
12. Afsaps. Contre-indication des spécialités à base de métoclopramide (Pimpéran® et génériques) chez l'enfant et l'adolescent et renforcement des informations sur les risques neurologiques et cardiovasculaires - Lettre aux professionnels de santé. <http://ansm.sante.fr> (accesso del 02.02.2014).
13. European Medicines Agency. EMA recommends changes to the use of metoclopramide. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146614.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146614.pdf) (accesso del 02.02.2014).
14. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota informativa importante su metoclopramide. [www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-metoclopramide-22012014](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-metoclopramide-22012014) (accesso del 02.02.2014).
15. Micromedex 2.0, Truven Health Analytics. [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com) (accesso del 09.02.2014).
16. Gilbar P. Palmar-plantar erythrodysesthesia. J Oncol Pharm Practice, 2003; 9:137-50.
17. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis): historical considerations. Dermatologica Sinica, 2013; 31:169-74.
18. Harr T, french LE. Toxic epidermal necrolysis ans Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J of Rare Diseases, 2010 ; 5:39. [www.ojrd.com/content/5/1/39](http://www.ojrd.com/content/5/1/39) (accesso del 09.02.2014).
19. Correia O, Delgado L, Ramos JP et al. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. Arch Dermatol, 1993; 129:466-8.
20. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication Use and the Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. N Engl J Med, 1995; 333:1600-8.
21. Sendur MA, Kilickap S. Stevens-Johnson syndrome after treatment with capecitabine. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2008; 20(2):202-3.
22. Matos-Fernandez N, Ruiz Y, Rodriguez J et al. Toxic epidermal necrolysis, an unusual adverse effect of capecitabine. Cancer Therapy, 2008; 6:271-4.
23. AIFA. Nota informativa importante su capecitabina. [www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-xeloda-capecitabina-13122013](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-xeloda-capecitabina-13122013) (accesso del 09.02.2014).

**Autore:**F  
SchieveninFarmacista  
ULSS 2,  
Feltre.

# Sintesi normativa in ambito sanitario

**G.U. dal 16.12.2013 al 15.02.2014 e Normativa regionale****Normativa Nazionale****Prescrizione nuove specialità medicinali Komboglyze® (saxagliptin/metformina) e Lyxumia® (lixisenatide)**

Con Determinazione AIFA del 20.11.2013 è stato stabilito il **regime di rimborsabilità** e il **prezzo** di vendita delle specialità medicinali **Komboglyze® (saxagliptin/metformina)** e **Lyxumia® (lixisenatide)** indicate per il trattamento di pazienti con **diabete mellito tipo 2**. Tali specialità ai fini della fornitura sono soggette a **prescrizione medica limitativa (RRL)**, mentre ai fini della rimborsabilità risultano essere in **classe A PHT con diagnosi e Piano Terapeutico (PT web based) redatto dai centri autorizzati alla prescrizione dei medicinali antidiabetici individuati dalla Regione Veneto (DGR 641/2013)**.

Analogamente alle altre incretine/inibitori DPP-4, i medici specialisti dovranno compilare on-line all'indirizzo AIFA

[www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio):

- una **scheda contenente i criteri di eleggibilità e i dati clinici**;

- un **PT web based da rinnovarsi semestralmente**;

- una **scheda di follow up** a 6, 12, 18, 24 mesi, obbligatoria per il rinnovo del PT.

Sul sito dell'AIFA sono disponibili le **schede cartacee** da utilizzare in tutti i casi in cui non sia temporaneamente disponibile il Registro web.

- Determinazione del 20.11.2013 in G.U. n. 279 del 28.11.2013 e G.U. n. 283 del 03.12.2013
- Nota Servizio Farmaceutico Regione Veneto prot. 36581 del 28.01.2014

**Prescrizione ranelato di stronzio (Osseor® e Protelos®). Aggiornamento**

E' stata pubblicata in G.U. la Determinazione AIFA che **abolisce l'obbligo di prescrizione con diagnosi e piano terapeutico (PT)** per le specialità medicinali a base di **ranelato di stronzio (Osseor® e Protelos®)**.

Risulta inoltre modificato il regime di fornitura **da RR (ricetta ripetibile) a RRL (ricetta ripetibile limitativa redatta da centri ospedalieri o specialisti – reumatologo, internista, geriatra, endocrinologo)**.

La prescrizione a carico del SSN deve essere effettuata nel rispetto della **Nota AIFA 79**. Ranelato di stronzio, non essendo inserito in PHT, è erogabile esclusivamente in distribuzione convenzionata o in

distribuzione diretta attraverso le strutture sanitarie pubbliche, limitatamente al primo ciclo di terapia dopo dimissione da ricovero ospedaliero o da visita specialistica.

La Regione Veneto, considerate le oggettive difficoltà di accesso al farmaco che si prospettano per i pazienti che ora dovranno recarsi **dallo specialista ogni 2 mesi** (anziché ogni 6), al fine di assicurare la continuità terapeutica dei pazienti già in trattamento, considera **validi**:

1. **I PT semestrali redatti a seguito della Determinazione AIFA 13 settembre 2013**, fino al raggiungimento della loro naturale scadenza;
2. **le prescrizioni emesse su ricetta SSN da parte del MMG sulla base dei PT di cui al punto 1.**

Parallelamente, a seguito di una **revisione su ranelato di stronzio** che ha evidenziato un **profilo benefico/rischio non più favorevole** (problemi cardiaci, coaguli di sangue o ostruzione di vasi sanguigni, gravi reazioni cutanee, alterazioni della coscienza, convulsioni, infiammazione del fegato, riduzione del numero di cellule del sangue), **l'EMA ha raccomandato la sospensione del medicinale in attesa della valutazione finale prevista per fine febbraio 2014**.

Pertanto, il Servizio Farmaceutico Regionale invita le Aziende ULSS e Ospedaliere a comunicare ai propri **specialisti di valutare attentamente l'opportunità di iniziare/continuare la terapia con ranelato di stronzio dopo aver considerato le alternative terapeutiche disponibili**.

- Determina AIFA del 13.09.2013 in G.U. n. 220 del 19.09.2013
- Determina AIFA del 12.12.2013 in G.U. n. 295 del 17.12.2013
- Nota Servizio Farmaceutico Regione Veneto prot. 570252 del 31.12.2013
- Nota Servizio Farmaceutico Regione Veneto prot. 65402 del 13.02.2014

**Legge 648/96**

- A partire dal 30.01.2014 l'**Allegato 3** alla Legge 648/96, contenente nuove indicazioni terapeutiche relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura nel trattamento delle **neoplasie e patologie ematologiche, è integrato con l'aggiunta delle seguenti indicazioni al medicinale bendamustina**: "trattamento di prima linea dei linfomi indolenti a cellule B, in associazione a rituximab;

trattamento di prima linea dei linfomi mantellari limitatamente ai pazienti di età  $\geq 65$  anni, in associazione a rituximab”.

- A partire dal 30.01.2014 il medicinale **idro cortisone (Plenadren)** è escluso dall’elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 mentre il medicinale **metirapone (Metopirone)** è inserito

nell’elenco per l’indicazione “trattamento dei pazienti con sindrome di Cushing”.

- Determine del 10.01.2014 e 22.01.2014 in G.U. n. 23 del 29.01.2014

## Normativa Regionale

### Approvazione documento “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto”

Il Decreto del Segretario Regionale per la Sanità n. 148 del 02.12.2013, approva il documento “**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto**” e individua i **Centri Regionali autorizzati alla prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali**.

Il Segretario inoltre decreta di fare salvi eventuali accordi interaziendali circa la prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali esclusivamente per i pazienti già in trattamento e comunque fino a che le esigenze di quest’ultimi non consentano loro di rivolgersi ai Centri autorizzati.

I Centri autorizzati sono incaricati di mettere in atto controlli sulla distribuzione dei farmaci antiretrovirali, affinché vengano erogati farmaci sufficienti a soddisfare un fabbisogno di 2 mesi di terapia o 3 mesi solo nel caso in cui il bimestre dovesse arrecare disagio al paziente.

- Decreto del Segretario della segreteria regionale per la Sanità n. 148 del 02.12.2013 in Bur n. 112 del 24.12.2013

### Dispositivi per l’autocontrollo e la gestione di soggetti affetti da diabete mellito

Sono stati rideterminati i prezzi di rimborso a carico del SSR delle **strisce** per la rilevazione estemporanea della glicemia nel diabete mellito al netto dell’IVA che può essere del 22% o agevolata del 4%. Più precisamente viene applicata l’IVA del 22% ai dispositivi erogati a pazienti con malattia diabetica temporanea, e per contro l’IVA agevolata del 4% ai dispositivi erogati a pazienti con malattia diabetica permanente.

**Strisce reattive per il monitoraggio della glicemia.**

**Farmacie rurali sussidiate con fatturato annuo fino a € 387.342,87:**

- Prezzo di rimborso al netto di IVA dal 01.02.2014 al 30.11.2014 € **0,510**
- Prezzo di rimborso al netto di IVA dal 01.12.2014 € **0,470**.

**Tutte le altre farmacie:**

- Prezzo di rimborso al netto di IVA dal 01.02.2014 al 30.11.2014 € **0,495**
- Prezzo di rimborso al netto di IVA dal 01.12.2014 € **0,460**.

DGR n.43 del 28.01.2014

### Erogazione a carico del SSR di testosterone iniettabile per il trattamento dell’ipogonadismo grave maschile

E’ stata pubblicata la DGR di modifica e integrazione della DGR n. 3144 del 09.10.2007 che stabiliva l’erogazione a carico del SSR di farmaci a base di testosterone in formulazione gel per il trattamento dell’ipogonadismo grave maschile.

Il nuovo provvedimento stabilisce la rimborsabilità a carico del SSR anche dei medicinali a base di testosterone undecanoato nella forma farmaceutica iniettabile trimestralmente. Tali medicinali sono prescrivibili da parte dello specialista endocrinologo o dello specialista urologo con documentate competenze andrologiche.

La DGR inoltre conferma anche per il testosterone iniettabile, il percorso distributivo già individuato, attraverso l’ULSS di appartenenza mediante distribuzione diretta e registrazione nominativa, dopo presentazione di un programma terapeutico riportante la diagnosi di ipogonadismo grave rilasciato da uno degli specialisti succitati.

- DGR n. 2637 del 30.12.2013 in Bur n. 14 del 04.02.2014

### Malattie rare: modifica del percorso di dispensazione mensile dei dietetici

E’ stata pubblicata la DGR che modifica il percorso per l’erogazione dei **prodotti dietetici** a favore delle **persone con malattia metabolica congenita**. Il nuovo percorso, **in vigore dal 1 aprile 2014**, si articola come segue:

- i **dietetici per fini medici speciali** costituiti principalmente da miscele di amminoacidi o altri **alimenti a formulazione nutrizionale particolare**, che possono rappresentare l’unica fonte di nutrimento per le persone a cui sono destinate, e **dietetici con funzione di integratori** delle singole diete, saranno **erogabili da parte delle Farmacie Ospedaliere e/o Servizi Farmaceutici territoriali** dell’ULSS di residenza,

esclusivamente sulla base della **prescrizione** rilasciata dai **Centri accreditati per le malattie metaboliche congenite**, attraverso il **PTP (piano terapeutico personalizzato)** redatto all'interno del sistema informativo del **Registro delle Malattie Rare**.

**L'erogazione di tali alimenti non è più assoggettata quindi a limitazioni di spesa mensile**, dipendendo unicamente dalla prescrizione medica personalizzata, **senza necessità di ulteriori autorizzazioni**.

**L'erogazione dei prodotti** avverrà secondo l'organizzazione interna della Farmacia Ospedaliera e/o dei Servizi Farmaceutici territoriali dell'ULSS di residenza del paziente, **indicativamente ogni 2 mesi**.

**L'elenco dei prodotti dispensabili** è riportato nell'**Allegato A** alla DGR. Il Coordinamento Regionale Malattie Rare provvederà all'aggiornamento dell'elenco con cadenza trimestrale o qualora se ne ravvisi la necessità.

- i **dietetici "ipo/aproteici"**, inclusi nel *Listino Regionale Dietetici per le malattie metaboliche congenite* e **ricompresi nelle categorie di "pasta, pane e alimenti affini, farine, complementari"**, saranno erogabili, entro **tetti di spesa mensili pro-capite determinati per età e gruppi di patologia**, riportati nell'**Allegato B** alla DGR. La loro **dispensazione** continuerà ad attuarsi attraverso le **farmacie aperte al pubblico**, mediante l'utilizzo dei **moduli mensili personalizzati stampati dall'ULSS** di appartenenza dell'assistito e inviati a domicilio, secondo il percorso già in atto.

- DGR n. 2638 del 30.12.2013 in Bur n. 14 del 04.02.2014

### **Gestione intra-regionale della prescrizione ed erogazione di farmaci prescritti dai centri autorizzati a pazienti non residenti**

La Nota del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale del 05.02.2014 tratta la **prescrizione ed erogazione di farmaci prescritti dai centri autorizzati a pazienti non residenti**.

**L'erogazione di tali farmaci** deve essere effettuata **dalla struttura presso la quale il paziente riceve l'approfondimento diagnostico e clinico** ed in cui è seguito per il follow up, compreso il monitoraggio dell'efficacia delle terapie in corso, gli eventuali aggiustamenti posologici o cambiamenti terapeutici, nella piena applicazione della presa in carico del paziente.

La consegna del farmaco, che non può superare di volta in volta i **3 mesi di terapia**, deve coincidere di norma con la visita di controllo e deve consentire la prosecuzione della terapia fino alla successiva visita. Nei casi in cui le visite di controllo siano programmate con periodicità superiore ai 3 mesi, la consegna del

farmaco deve avvenire senza prevedere la tariffazione di prestazioni aggiuntive da parte dell'Azienda erogante.

**In casi eccezionali, in cui il paziente faccia specifica richiesta documentata** di poter ritirare il farmaco presso l'ULSS di residenza, per oggettive rilevanti motivazioni di natura logistica, il Servizio Farmaceutico dell'ULSS in cui insiste il Centro Prescrittore prende **accordi** con il Servizio Farmaceutico dell'ULSS di residenza per soddisfare le esigenze del paziente.

Il farmaco erogato deve essere addebitato in **File F**. Tenuto conto della sempre più frequente organizzazione regionale in reti **Hub & Spoke**, i Centri prescrittori devono mettere in atto **azioni concertate** con le ULSS di riferimento per area territoriale, **finalizzate a governare l'appropriatezza e la spesa farmaceutica**. Il DG dell'Area Sanità e Sociale raccomanda le seguenti **azioni**:

- I medici sono tenuti a privilegiare a parità di efficacia e sicurezza, il farmaco che presenta **costo più basso**;
- I centri che prescrivono farmaci a alto costo devono **pianificare attentamente la spesa** dell'anno entrante;
- Le direzioni aziendali dei centri prescrittori devono **valutare tali previsioni, analizzarle con le ULSS territoriali** di riferimento, per pianificare congiuntamente volumi e spesa;
- Le direzioni aziendali dei centri prescrittori devono **monitorare attentamente il File F** al fine di evidenziare eventuali sforamenti rispetto alla spesa preventivata;
- Tali previsioni saranno monitorate per garantire **eventuali aggiustamenti dei tetti di spesa farmaceutica** tra Aziende;
- Le direzioni aziendali delle ULSS devono **vigilare in modo sistematico sull'appropriatezza prescrittiva**, evidenziando gli eventuali usi che appaiono impropri. Qualora le informazioni desumibili dal File F non siano sufficienti, l'ULSS può richiedere documentazione clinica;
- Le Aziende eroganti e le Aziende territoriali di riferimento sono tenute a organizzare **incontri periodici** per analizzare le prescrizioni e gli eventuali sforamenti;
- A fronte dello specifico **carico di attività connesso alla distribuzione dei farmaci**, potranno essere definiti **accordi tra le ULSS a copertura dei costi sostenuti**. ●

- Circolare del DG dell'Area Sanità e Sociale prot. 50670 del 05.02.2014

## NALMEFENE

**Codice ATC** N07BB - Farmaci per la dipendenza dall'alcol

**Selinero**<sup>®</sup> - Lundbeck

7 compresse 18 mg prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 47,6

14 compresse 18 mg prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 95,2

**Data dell'autorizzazione europea** : 25 febbraio 2013. **Data AIC**: 27 maggio 2013

**Classificazione ai fini della fornitura**: RR - Medicinale soggetto a prescrizione medica

**Classificazione ai fini della rimborsabilità**: C(nn) Farmaco non ancora valutato ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione.

### Indicazioni:

Riduzione del consumo di alcol in pazienti adulti con dipendenza da alcol e livelli di consumo ad elevato rischio (secondo l'OMS: > 60 grammi/giorno uomini, > 40 grammi/giorno donne), senza sintomi fisici da sospensione e che non richiedono interventi immediati di disintossicazione. Il trattamento deve essere iniziato solo in pazienti che continuano ad avere un livello di consumo ad elevato rischio due settimane dopo la valutazione iniziale. Il farmaco va assunto al bisogno: una compressa ogni giorno qualora il paziente avverta il rischio di bere, preferibilmente 1 a 2 ore prima della manifestazione abituale della pulsione. Se il paziente assume la bevanda alcolica dimenticandosi del nalmefene, deve prenderne una compressa appena possibile. Il farmaco va sempre prescritto ed utilizzato congiuntamente ad un supporto psicosociale continuativo, mirato all'aderenza al trattamento ed alla riduzione del consumo di alcol.

### Posologia e modalità di somministrazione:

La dose massima al giorno di nalmefene è di 18 mg (una compressa). Il prodotto può essere assunto con o senza cibo. Non è previsto un adeguamento della dose per i pazienti con una lieve o moderata compromissione epatica o renale. Le compresse devono essere ingerite intere. La risposta del paziente al trattamento e la necessità di continuare la farmacoterapia sono da valutare con regolarità. L'RPC invita alla cautela se il nalmefene viene prescritto per oltre un anno.

### IL NOSTRO GIUDIZIO

Il nalmefene, assunto al bisogno, presenta un effetto leggermente superiore al placebo nel ridurre il bisogno di assunzione di alcol da parte di soggetti alcolodipendenti. Se, sul piano dell'efficacia, la differenza tra trattati con nalmefene e placebo appare, in generale, statisticamente significativa, sul piano clinico mostra di essere poco rilevante. La riduzione percentualmente elevata (anche del 50-60%) del ricorso all'alcol da parte dei pazienti dei gruppi nalmefene negli studi clinici, è confondente se non è confrontata con la riduzione, pur essa elevata, osservata nei gruppi placebo, sottoposti al solo intervento psicosociale di supporto. Le azioni psicosociali, individuali o di gruppo, sono particolarmente importanti, da attuare possibilmente in stretta collaborazione con l'ambiente familiare del soggetto. Nalmefene non è stato finora confrontato con acamprosato o naltrexone, che attualmente sono i farmaci di riferimento per tentare di mantenere una condizione di astinenza. Gli effetti avversi di nalmefene sono frequenti e talora gravi. Il costo del farmaco è piuttosto elevato.

### Background

L'alcolodipendenza è una patologia cronica conseguente a consumo continuativo o periodico di quantità elevate di alcol. Si caratterizza per comportamenti ossessivi di ricerca compulsiva di bevande alcoliche e per assuefazione e tolleranza. Si manifesta con alterazioni comportamentali, fisiche e psichiche, i cui effetti interferiscono pesantemente con la salute della persona e la vita lavorativa, relazionale e sociale. L'alcol agisce su diverse regioni del SNC, compreso il sistema dei recettori degli oppioidi  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , che ne mediano gli effetti piacevoli e gratificanti. Il trattamento della dipendenza da alcol prevede una terapia farmacologica (naltrexone, acamprosato) e psicosociale per la gestione dei sintomi da astinenza e la prevenzione delle recidive. In Italia, gli alcolodipendenti sono stimati in oltre 1 milione e, di essi, solo 68.000 sono in carico ai servizi socio-sanitari; l'1% ha un'età inferiore a 19 anni. Nalmefene (metil-naltrexone), molto simile per struttura ed attività al naltrexone, contrasta gli effetti dell'assunzione di alcol mediante un'attività antagonista sui recettori  $\mu$  e  $\delta$  ed agonista parziale sui recettori  $\kappa$ .

### Efficacia

Il dossier di valutazione clinica del nalmefene si basa su tre studi policentrici in doppio cieco contro

placebo, randomizzati, condotti su quasi 2.000 pazienti con diagnosi di alcoldipendenza. In due di essi, ESENSE 1 ed ESENSE 2, identici nel disegno, in doppio cieco, randomizzati, è stata valutata l'efficacia del trattamento con nalmefene per sei mesi in adulti di età superiore a 18 anni alcol dipendenti. Un terzo studio, denominato SENSE, ha valutato l'efficacia del farmaco nel corso di un anno di trattamento, anche se l'obiettivo principale era di studiarne il grado di tollerabilità/sicurezza. Sono stati previsti due **end point primari**: variazione, a 24 settimane rispetto al basale, del numero mensile di giorni di heavy drinking di alcol (uomini > 60 g/die; donne > 40 g/die); variazione, a 24 settimane rispetto al basale, del consumo totale di alcol (media giornaliera di alcol in g/die in un mese) (Vedi **Glossario** nell'appendice, *InfoFarma* 1, 2014). Il trattamento con nalmefene (o placebo) è stato attuato insieme ad intervento psicosociale finalizzato a favorire l'aderenza alla terapia ed alla riduzione del consumo di alcool. Tra momento di screening e di randomizzazione dei pazienti era previsto un periodo di 4 settimane di solo sostegno psicosociale. La determinazione dell'effetto di nalmefene rispetto a placebo è stata valutata sia nella popolazione totale (che presentava i criteri di inclusione allo screening), che in quella target post-hoc a livello di rischio più elevato di assunzione di alcol alla randomizzazione (vale a dire, senza i soggetti che avevano ridotto il consumo di alcol con il solo intervento psicosociale).

Le percentuali di pazienti che hanno interrotto prematuramente il trattamento sono state piuttosto elevate, variando da 30% a 48% a seconda dei gruppi e degli studi. Le principali motivazioni delle interruzioni sono state gli eventi avversi tra i trattati con nalmefene e la revoca del consenso tra i sottoposti a placebo.

Alla conclusione degli studi, nella popolazione totale di pazienti arruolati le differenze nel numero medio mensile di giorni a consumo elevato di alcol (heavy drinking) tra i gruppi nalmefene e gruppi placebo sono risultate rispettivamente: a sei mesi e a 1 anno in ESENSE 1, **-2,3**; in ESENSE 2, **-1,7**; in SENSE, **-0,9** e **-1,6**. Tra gruppi nalmefene e placebo la differenza nel numero di giorni a consumo elevato di alcol è pertanto di piccola entità, variando da valori medi mensili inferiori a 1 (SENSE) a superiori di poco a 2 (ESENSE 1). Se valutata sulla popolazione target alla randomizzazione, la differenza nel numero medio mensile di giorni heavy drinking tra gruppi nalmefene e gruppi placebo è stata, rispettivamente: **-3,7** in ESENSE 1; **-2,7** in ESENSE 2; **-3,6** in SENSE a 1 anno (Vedi **Tabelle 1 e 2** nella forma estesa dell'articolo in appendice *InfoFarma* 1, 2014). Le differenze, osservate in gruppi di pazienti a maggiore rischio di assunzione di alcol alla

randomizzazione, sono leggermente superiori a quelle viste nella popolazione totale e, anche se significative sul piano statistico, valutate nell'arco di un mese, rappresentano un risultato modesto sul piano clinico. **In altri termini, la differenza nel numero di giorni a consumo elevato di alcol è di piccola entità, variando tra gruppi nalmefene e placebo da valori medi mensili inferiori a 1 (SENSE) a superiori di poco a 2 (ESENSE 1).**

Risultati simili si osservano relativamente all'altro end point primario dei tre studi, consumo medio totale mensile di alcol (in grammi/die), la cui differenza nella popolazione totale arruolata, dopo 6 mesi di trattamento con nalmefene o placebo, è risultata pari rispettivamente a **-4,9** g in ESENSE 2; **-11** g in ESENSE 1; **-3,5** g (-6,5 dopo 1 anno) in SENSE. In questo studio, ai 6 mesi di trattamento; non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra gruppi per nessuno dei due end point, che ai 12 mesi invece sono apparsi significativamente ridotti ( $p < 0,05$ ) nei soggetti con almeno un livello di rischio di high drinking. (vedi **Tabella 2** dell'articolo in appendice *InfoFarma* 1, 2014).

### Sicurezza

Negli studi clinici effettuati, gli eventi avversi frequentemente osservati e insorti in più del 5% dei tratti con nalmefene sono stati: vertigini, nausea, affaticamento, cefalea, nasofaringiti, disturbi del sonno, insonnia, vomito, iperidrosi, riduzione dell'appetito, sonnolenza e tachicardia. Gli eventi avversi più comuni insorti nello studio SENSE in una percentuale almeno doppia nei soggetti trattati con nalmefene rispetto a quelli sottoposti a placebo, sono stati: nausea, insonnia, vertigini, vomito, affaticamento, riduzione dell'appetito. Nausea, insonnia, vomito, vertigini si sono manifestati in forma seria in più del 10% dei pazienti in trattamento con nalmefene.

In totale, gli arresti del trattamento per effetti indesiderati gravi hanno riguardato il 10,5% dei soggetti dei gruppi nalmefene rispetto al 3,8% di quelli dei gruppi placebo. Disturbi psichici, quali stati confusionali, allucinazioni o stati dissociativi, spesso all'inizio del trattamento, sono stati osservati nel 3% dei pazienti del gruppo nalmefene, tre volte in più rispetto al gruppo placebo.

Il meccanismo di azione del nalmefene è simile a quella del naloxone: effetto antagonista sui recettori oppioidi. Pertanto sono da escludere al trattamento con tale farmaco i pazienti trattati con oppioidi, ad esempio, a scopo antalgico, o in terapia sostitutiva degli oppioidi, a causa del pericolo di una crisi di astinenza improvvisa o non disassuefatti da una dipendenza da oppioidi. Nei soggetti con insufficienza epatica lieve o moderata, la concentrazione ematica di nalmefene è risultata

rispettivamente 1,5 e 2,9 volte maggiore rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Non esistono dati riguardanti l'uso di nalmefene in pazienti con grave insufficienza epatica, una complicanza possibile dell'alcoldipendenza.

**Costo**

Al prezzo attuale, l'assunzione di 3 cpr alla settimana per un anno determinerebbe un costo, a carico del paziente, superiore ai 1.000 €

**Visto dagli altri:**

**Pharma-Selecta (Olanda).** *L'assenza di confronto diretto con il naltrexone significa che non vi è alcun fondamento per considerare il nalmefene quale*

*farmaco di riferimento. Di conseguenza, al momento, il nalmefene non deve essere utilizzato nel trattamento dell'alcoldipendenza.* (Nr 16 Nalmefene; effectief tegen alcohol- of gebakken lucht? Pharm Sel 2012; 28: 87-89)

**La Revue Prescrire (Francia).** *Quando un farmaco viene preso in considerazione in pazienti alcol dipendenti è cosa migliore utilizzare quelli già testati* (Rev Prescrire 2014 ; 34 (363): 6-9).●

**Riferimenti bibliografici:**

Sono riportati nella forma estesa dell'articolo, in allegato a InfoFarma 1, 2014.

**NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) COMMERCIALIZZATE NEL 2013**

Nel 2013 InfoFarma ha documentato 22 Nuove entità terapeutiche (NET) entrate in commercio l'anno scorso, includendo i tre nuovi anticoagulanti orali per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, documentati in questo numero. Le due tabelle sotto riassumono le caratteristiche principali delle altre 12 NET.

Da questo numero, InfoFarma documenterà unicamente i profili dei farmaci territoriali.

**Net nel territorio:**

<b>Dienogest</b>	<b>Visanne®</b> Bayer 28 cpr 2 mg €56 (pvp) Ricetta : <b>Rnr</b> Classe C	Trattamento dell'endometriosi. <i>Associato ad etinilestradiolo è stato commercializzato come contraccettivo orale (vedi Infofarma n°1 2013)</i>
<b>Linagliptin</b>	<b>Trajenta®</b> Boehinger Ingelheim 28 cpr 5 mg €58,81 (pvp) Ricetta <b>Rrl</b> Classe A <b>PHT</b> PT web based	In monoterapia oppure in associazione ad altri antidiabetici, trattamento del diabete mellito di tipo 2. <i>Associato a metformina è stato documentato su Infofarma n°4 2013</i>
<b>Stiripentolo</b> <b>Farmaco orfano</b>	<b>Diacomit®</b> 60 cps o 60 buste di 250 mg €180* 60 cps o 60 buste di 500 mg €360* Ricetta: <b>Rr</b> (10 volte in 6 mesi) uso specialistico in ospedale Classe C	In associazione con clobazam e valproato, terapia aggiuntiva delle crisi tonico-cloniche refrattarie al trattamento con clobazam e valproato in pazienti con epilessia mioclonica severa dell'infanzia (SMEI, sindrome di Dravet)
<b>Vaccino antimeningococco gruppo B</b>	<b>Bexsero®</b> Novartis sosp 1 siringa 0,5 ml €146,67 (pvp) Ricetta: <b>Rr</b> Classe C (nm)	Immunizzazione attiva di soggetti di età ≥ a due mesi contro la malattia meningococcica invasiva causata da <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B.

## Net in ospedale:

Principio attivo	Specialità Ditta	Indicazioni
<b>Bosutinib</b> <b>Farmaco orfano</b>	<b>Bosulif®</b> Pfizer  28 cpr 100 mg €2.056,98 (pvp) 28 cpr 500 mg €8.227,91 (pvp) Ricetta: Rnrl Classe C (nn)	Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate.
<b>Collagenasi Clostridium histolyticum</b>	<b>Xiapex®</b> Auxilium UK Limited  1fl 0,9 mg intralesione. €750,01 (prezzo ex-factory) Ricetta: <b>OSP</b> Classe H	Trattamento della contrattura di Dupuytren in pazienti adulti con corda palpabile.
<b>Immunoglobuline umane anti-epatite B</b>	<b>Keyvenb®</b> Kedrion  500 UI 10 ml €175,00(prezzo ex-factory) 2500UI 50 ml €875,00  Ricetta: <b>Osp</b> Classe H	- Immunoprofilassi dell'epatite B.  - Profilassi recidive dell'infezione da virus dell'epatite B dopo trapianto di fegato per insufficienza epatica indotta da virus dell'epatite B.
<b>Pertuzumab</b>	<b>Perjeta®</b> Roche  1 fl flac. 420 mg 14 ml € 6.683,20 (pvp) Ricetta: Osp Classe C (nn)	In associazione a trastuzumab e docetaxel, trattamento carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, in persone non trattate in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.
<b>Ruxolitinib</b> <b>Farmaco orfano</b>	<b>Jakavi®</b> Novartis  60 cpr 20 mg €7.407,05 (pvp) 60 cpr 15 mg €7.407,05 (pvp) 60 cpr 5 mg €3.703,53 (pvp) Ricetta: Osp Classe C(nn)	Trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale.
<b>Tofamidis meglumina</b> <b>Farmaco orfano</b>	<b>Vyndaqel®</b> Pfizer  30 caps 20 mg €16.750 (prezzo ex-factory) Ricetta: Rrl Classe C	Trattamento dell'amiloidosi da transtiretina in pazienti adulti affetti da polineuropatia sintomatica di stadio 1 al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica
<b>Vandetanib</b>	<b>Caprelsa®</b> AstraZeneca  30 cpr 100 mg €1.833,33 30 cpr 300 mg €5.000 Ricetta: Rnrl Classe H	Trattamento carcinoma midollare della tiroide aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico

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

C(nn)-farmaco in classe C la cui rimborsabilità non è stata ancora negoziata.

**Autore:**

R Zimol

Farmacista  
ULSS 21,  
Legnago.**REVOCHE E SOSPENSIONI  
in G.U. dal 01.12.2013 al 31.01.2014****REVOCA PER RINUNCIA DELLA DITTA****DIIDROERGOTOSSINA**

Alcaloidi della segale cornuta – C04AE01

**Hydergina® DEFIANTE FARMACEUTICA S.A.**50 cpr **1,5 mg**os gtt 1 **mg/ml** 45 ml

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

**DIXIRAZINA**

Antipsicotici – N05AB01

**Esucos® LABORATORIO FARMACEUTICO SIT**25 cpr **10 mg**25 cpr **25 mg**

Classe A RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

**RITIRO PER MOTIVI DI SICUREZZA:****METOCLOPRAMIDE**

Procinetici – A03FA01

**Plasil® SANOFI AVENTIS**os gtt **4 mg/ml** 20 ml

Classe C RR

NDR: vedi pag X

**RICLASSIFICAZIONI****in G.U. dal 01.12.2013 al 31.01.2014****DARUNAVIR****Prezista® JANSSEN CILAG SPA**30 cpr riv **800 mg****Riclassificazione** (G.U. n. 300 del 23.12.2013)Dalla classe **C** RNRL (infettivologo) alla classe **H** RNRL (infettivologo)**RNRL:** medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (infettivologo)**OMALIZUMAB****Xolair® NOVARTIS FARMA**sc 1 siringa **75 mg** 0,5 mlsc 1 siringa **150 mg** 1 ml**Riclassificazione** (G.U. n. 08 del 11.01.2014)Dalla classe **H** OSP alla classe **A** RRL (pneumologo, allergologo, immunologo) PT AIFA e PHT**RRL:** medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (pneumologo, allergologo, immunologo)**NDR:** La Regione Veneto ha ritenuto che l'erogazione di tale farmaco vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta poiché nella scheda tecnica del prodotto è riportato "il trattamento deve essere effettuato esclusivamente da un operatore sanitario" (circolare n. 65208 del 13.02.2014).**GENERICI****in commercio dal 16.12.2013 al 13.02.2014****NUOVI PRINCIPI ATTIVI:****MOMETASONE**

Corticosteroidi – R01AD09

**Mometasone Furoato SANDOZ®**spray nasale **50 mcg/erog** 60 dosi € 15,00spray nasale **50 mcg/erog** 140 dosi € 23,00

Classe C RR

**LIMECICLINA**

Tetracicline – J01AA04

**Lineciclina ACTAVIS®**28 cps **408 mg** € 6,67

Classe A RR

**NUOVA ASSOCIAZIONE DI PRINCIPI ATTIVI:****TELMISARTAN/IDROCLOROTIAZIDE**

Antagonisti dell'angiotensina II, associazioni – C09DA07

**Telmisartan/Idroclorotiazide DOC GENERICI®, EG®**28 cpr **40 mg + 12,5 mg** € 11,7228 cpr **80 mg + 12,5 mg** € 11,7228 cpr **80 mg + 25 mg** € 11,72

Classe C RR

**NDR:** L'associazione telmisartan/idroclorotiazide è stata classificata in fascia C per problemi brevettuali; il generico contenente solo telmisartan è invece in classe A.**NUOVO DOSAGGIO:****LORMETAZEPAM**

Derivati benzodiazepinici – N05CD06

**Lormetazepam GENETIC SPA®**30 cpr **2 mg** - € 9,30

Classe C RR (validità ricetta limitata a 30 gg)

**NUOVA FORMULAZIONE:****ACETILCISTEINA**

Mucolitici – R05CB01

**Acetilcisteina DOC GENERICI®**30 buste **600 mg** € 8,50Classe **C RR****ALOPERIDOLO**

Antipsicotici– N05AD01

**Aloperidolo PENZA®**os gtt 1 fl 2 **mg/ml** 15 ml € 3,00Classe **C RR**os gtt 1 fl 2 **mg/ml** 30 ml € 1,86Classe **A RR****MODIFICA REGIME DI FORNITURA****in G.U. dal 01.12.2013 al 03.02.2014****COLESTIRAMINA****Questran®** BRISTOL-MYERS SQUIBB12 buste **4 g****Dispensazione** (G.U. n. 27 del 03.02.2014)Dalla classe A-RR alla classe A-RR **Nota 13**

NDR: Le resine sequestranti gli acidi biliari erano già state inserite all'interno della Nota AIFA 13 a novembre 2012 come trattamento di 3° livello in aggiunta alle statine nelle dilipidemie familiari quali l'ipercolesterolemia familiare monogenica e la disbetalipoproteinemia. Tali condizioni sono state confermate nell'ultima Nota AIFA 13 in vigore dal 10 aprile 2013.

**DONEZEPIL**

Tutte le specialità e confezioni

**Dispensazione** (G.U. n. 296 del 18.12.2013)Dalla classe A **RNRL** (neurologo, geriatra, psichiatra) alla classe A **RRL** (neurologo, geriatra, psichiatra)**MEMANTINA****Ebixa®** LUNDBECK28 cpr riv **20 mg**56 cpr riv **20 mg**os soluz **5 mg/erogazione****Dispensazione** (G.U. n. 296 del 18.12.2013)Dalla classe A **RRL** (**su ricetta rilasciata dallo specialista esperto nella gestione della demenza**) alla classe A **RRL** (**neurologo, geriatra, psichiatra**)

NDR: E' stata uniformata la classificazione ai fini della fornitura dei medicinali anticolinesterasici quali donezepil, rivastigmina, galantamina e memantina, che presentavano delle differenze tra i diversi principi attivi. Tali farmaci ora sono tutti soggetti a **prescrizione medica ripetibile limitativa** vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti quali **neurologo, geriatra e psichiatra**.

**OMEGA POLIENOICI****Esapent®** PFIZER**Eskim®** SIGMA TAU**Seacor®** SPA (SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI)20 cps **1 g****Dispensazione** (G.U. n. 27 del 03.02.2014)Dalla classe A-RR **Nota 13** alla classe A-RR **Nota 13 e Nota 94**

NDR: Secondo la Nota 94 la prescrizione di tali farmaci è a carico del SSN limitatamente all'indicazione "prevenzione della morte improvvisa dopo infarto del miocardio".

**RANELATO DI STRONZIO****Osseor®** STRODER**Protelos®** SERVIE' ITALIA28 buste **2 g****Dispensazione** (G.U. n. 295 del 17.12.2013)Dalla classe A **Nota 79 RR PT AIFA** alla classe A **Nota 79 RRL** (reumatologo, internista, geriatra, endocrinologo)

cfr vedi pagg 22

**DABIGATRAN****Pradaxa®** BOEHRINGER INGELHEIM**Dispensazione** (G.U. n. 300 del 23.12.2013)

- Nell'indicazione "*Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio*".

10 e 30 cps **75 mg**10, 30, 60 cps **110 mg**Dalla classe A **RNRL** (**ematologo, ortopedico**) alla classe A **RRL** (**ortopedico, fisiatra**)

- Nell'indicazione "*Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare con uno o più dei seguenti fattori di rischio:*"

- *Precedente ictus, attacco ischemico transitorio o embolia sistemica (ES)*

- Frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 %
- Insufficienza cardiaca sintomatica, ≥ Classe 2 della classificazione della New York Heart Association (NYHA)
- Età ≥ 75 anni
- Età ≥ 65 anni associata con una delle seguenti condizioni: diabete mellito, coronaropatia o ipertensione”

60 cps **150 mg**

10, 30, 60 cps **110 mg**

Dalla **classe A RRL** (medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-**cardiologo, internista, neurologo, geriatra, ematologi che lavorano nei centri di trombosi ed emostasi**)

alla classe **A RRL** (medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di **centri ospedalieri o di specialisti individuati dalle Regioni**).●

## Variazioni delle indicazioni terapeutiche

in G.U. o recepite da comunicato stampa EMA e/o da Nota Informativa Importante dal 01.12.2013 al 31.01.2014

Pur variando le indicazioni terapeutiche, i farmaci soggetti a Nota limitativa rimangono a carico del SSN per le indicazioni riportate nella Nota stessa.

<b>APIXABAN</b>	<b>Finora:</b>	<b>Da adesso in poi:</b>
<p><b>Antitrombotici – B01AF02</b>  <b>Eliquis®</b> BRISTOL MYERS-SQUIBB                      10, 20 e 60 cpr riv <b>2,5 mg</b>                      Classe A RRL PHT PT web based</p>	<p>Prevenzione degli eventi tromboembolici venosi (TEV) in pazienti adulti sottoposti a chirurgia di sostituzione elettiva dell'anca o del ginocchio*.</p> <p>*Per questa indicazione il medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa ripetibile (RRL) vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti quali ortopedico e fisiatra</p>	<p><b>L' indicazione precedente.</b></p> <p><b>Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (NVAF) con uno o più dei fattori di rischio quali un precedente ictus o attacco ischemico (TIA), età ≥ 75 anni, ipertensione, diabete mellito, insufficienza cardiaca sintomatica (Classe NYHA ≥ II).</b></p> <p>E' stata classificata in classe A RRL anche la confezione da 60 cpr riv 5 mg. <b>Quest'ultima presenta solo la nuova indicazione.</b></p>
<b>BEVACIZUMAB</b>	<b>Finora:</b>	<b>Da adesso in poi:</b>
<p><b>Antineoplastici – L01XC07</b>  <b>Avastin®</b> ROCHE                      ev 1 fl <b>25 mg/ml</b> 4 ml                      ev 1 fl <b>25 mg/ml</b> 16 ml                      Classe H OSP</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- carcinoma metastatico del colon e del retto (in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine);</li> <li>- carcinoma mammario metastatico come prima linea ( in combinazione con paclitaxel);</li> <li>- carcinoma mammario metastatico come prima linea (in combinazione con capecitabina), nei pazienti per i quali una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata.</li> <li>- carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamo cellulare come prima linea (in aggiunta a chemioterapia a base di platino)</li> <li>- carcinoma renale avanzato e/o metastatico come trattamento di prima linea (in combinazione con interferone alfa-2a).</li> </ul>	<p><b>Le indicazioni precedenti.</b></p> <p><b>In combinazione con carboplatino e paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio III B, III C e IV, secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) in pazienti adulti.</b></p>

<p><b>METOCLOPRAMIDE</b>  <b>Procinetici- A03FA01</b>                  Tutte le specialità                  ev im 6 fl 5 fl <b>5 mg/ml</b> 2 ml  <b>Classe A RR</b></p> <p>ev im 10 fl <b>5 mg/ml</b> 2 ml                  scir 1fl <b>1 mg/ml</b> 120 ml                  24 o 30 cpr <b>10 mg</b>                  spray nasale <b>10 mg/erogaz</b> 2 ml                  spray nasale <b>20 mg/erogaz</b> 4 ml  <b>Classe C RR</b></p> <p>20 cpr eff o buste <b>5 mg</b>  <b>Classe C OTC</b></p>	<p><b>Finora:</b>  <u>Medicina generale:</u> disturbi gastrici da medicinali come antimitotici, antibiotici, chemioterapici, digitalici, morfina ecc;                  -vomito da stati acidotici ed iperazotemici;                  -cefalee digestive, e disturbi digestivi del periodo mestruale;                  -disturbi digestivi psicosomatici;  <u>Gastroenterologia:</u> gastriti, sindromi dispeptico-enterocolitiche, coadiuvante nelle ulcere gastriche e duodenali                  -spasmi del piloro, disturbi da ptosi gastrica;                  -discinesie e calcolosi biliari, disturbi digestivi nei cirrotici;                  -postumi di colecistectomia e gastrectomia;                  -dispepsia funzionale e gastroparesi di varia origine (es. neuropatia diabetica)  <u>Chirurgia e anestesiologia:</u> nausea e vomiti da anestetici o post-operatori.  <u>Radiologia:</u> manifestazioni gastriche dei mal da raggi e della cobaltoterapia;                  -nella esplorazione radiologica dell'apparato digerente.</p>	<p><b>Da adesso in poi**:</b>  <b>Adulti:</b> prevenzione e trattamento a breve termine di nausea e vomito, inclusi quelli associati a chemioterapia, radioterapia, interventi chirurgici ed emicrania. La durata massima raccomandata è di 5 giorni.                  • <b>Pazienti pediatrici</b> (1-18 anni) come terapia di seconda linea:                  -nel trattamento di nausea e vomito postoperatori accertati (solo via endovenosa)                  -nella prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia (solo via orale ed endovenosa).                  In Italia già dal 2004 l'uso di metoclopramide è controindicato al di sotto dei 16 anni (vedi Infofarma n. 6/2013 pag 23-24, sezione "Novità sulle Reazioni Avverse").</p>
<p><b>METRONIDAZOLO</b>  <b>Antiprotozoari - P01AB01</b>  <b>Flagyl® ZAMBON ITALIA</b>                  20 cpr <b>250 mg</b>  <b>Classe A RR</b></p>	<p><b>Finora:</b>                  Uretriti e vaginiti sintomatiche da Trichomonas vaginalis.</p>	<p><b>Da adesso in poi:</b>                  L' indicazione precedente.                  Eradicazione dell'Helicobacter pylori (nell'ambito di un appropriato protocollo terapeutico).</p>
<p><b>TIOCOLCHICOSIDE</b>  <b>Miorilassanti ad azione centrale - M03BX05</b>                  Tutte le specialità                  im <b>2 mg/ml</b> 2 ml                  20 cps <b>4 mg</b>                  10 cpr orodispers <b>8 mg</b>  <b>Classe C RR</b></p>	<p><b>Finora:</b>                  • Trattamento di esiti spastici di emiparesi, malattia di Parkinson e parkinsonismo da medicinali, con particolare riguardo alla sindrome neurodislettica                  • Lombo-sciatalgie acute e croniche, nevralgie cervico-brachiali, torcicolli ostinati, sindromi dolorose post-traumatiche e post-operatorie</p>	<p><b>Da adesso in poi**:</b>                  Trattamento adiuvante delle contratture muscolari dolorose associate a patologie acute della colonna, negli adulti e adolescenti di età &gt; 16 anni.                  Tiocolchicoside non deve essere usata per il trattamento a lungo termine di patologie croniche.                  La durata del trattamento non deve superare i 7 giorni consecutivi per le forme orali e i 5 giorni per quelle intramuscolari.</p>

\*\* Le nuove indicazioni sono state estrapolate da quanto riportano all'interno dei due documenti.

## COSA ATTENDERCI NEL 2014?

### I risultati più innovativi della ricerca per l'anno in corso secondo *Nature*

*Nature*, 2014; 505: 13.

“What to expect in 2014.” E' il titolo di un articolo pubblicato sulla prestigiosa ed autorevole rivista *Nature* di gennaio, in cui compare un quadro sintetico delle ricerche scientifiche più importanti a livello internazionale.

Energia e cosmologia sono i campi in cui si prevedono importanti sviluppi: così, ad esempio, nell'ambito della ricerca sul cosiddetto carbone pulito, sarà avviato in Canada un impianto pilota da 1,17 miliardi di dollari per la cattura e lo stoccaggio dell'anidride carbonica; le cellule fotovoltaiche potrebbero avere costi ancora più ridotti grazie all'utilizzo di un nuovo materiale per costruirle, la perovskite, (frutto della ricerca di Annamaria Petrozza, del Center for nano science and technology dell'Istituto italiano di tecnologia di Milano, ed Henry Snaith, ricercatore dell'Università di Oxford); la navicella Rosetta dell'ESA, l'agenzia spaziale europea, dovrebbe effettuare il primo atterraggio su una cometa.

Ma è nel campo della ricerca biomedica che *Nature* prevede i risultati più interessanti. Di seguito li elenchiamo.

#### Nuovi farmaci antineoplastici

In ambito farmaceutico, grande interesse è rivolto ai risultati di uno studio su due anticorpi concorrenti che aiutano il sistema immunitario del paziente a combattere il cancro. I farmaci in questione - nivolumab e il lambrolizumab - agiscono bloccando le proteine che impediscono alle cellule T di una persona di attaccare le neoplasie. Nei primi studi tali farmaci hanno indotto nei pazienti una risposta migliore rispetto all'ipilimumab, una terapia simile lanciata nel 2011 per trattare il melanoma in stadio avanzato.

#### Terapia anti-AIDS

Nel 2013, due gruppi di ricerca hanno evidenziato che “anticorpi fortemente neutralizzanti”, in grado di colpire una vasta gamma di variabili HIV, hanno eliminato rapidamente nelle scimmie virus HIV-correlati. Nel 2014 questa terapia sarà sperimentata in pazienti sieropositivi e i risultati sono attesi nel prossimo autunno.

Inoltre, la guarigione l'anno scorso di un bambino affetto da HIV alla nascita, potrebbe portare a studi più ampi sulla terapia utilizzata: alte dosi di farmaci antiretrovirali somministrati dopo il parto.

#### Devices neuronali ed attività motoria

Nominato dal *Scientific American* tra i 20 più importanti scienziati al mondo, Miguel Nicolelis è un neuroscienziato brasiliano della Duke University di Durham (North Carolina). Pioniere nel dimostrare che il cervello ha capacità evolute che vanno al di là del corpo, nel 2013 dimostra che è possibile raccogliere i segnali cerebrali generati da una scimmia, che traduce i segnali in comandi per un braccio meccanico, capace di eseguire gli stessi movimenti dell'arto. Il passo successivo è quello di costruire gambe robotiche in grado di camminare seguendo i comandi dati dalla scimmia. I successi dei suoi esperimenti sull'animale sono trasferiti all'uomo, tanto da superare eventuali impedimenti fisici. Scrive *Nature* che un individuo tetraplegico potrebbe tirare il calcio d'inizio ai prossimi mondiali di calcio in Brasile grazie all'esoscheletro che indosserà.

Nel frattempo, sono attuate ricerche in persone con paralisi finalizzate a ricollegare il cervello direttamente alle zone colpite, piuttosto che agli arti o a esoscheletri robotici.

#### Rigenerazione con cellule staminali

Un team giapponese inizierà quest'anno i primi trial clinici utilizzando cellule staminali pluripotenti, anche se non c'è da attendersi risultati a breve. La società di biotecnologie Advanced Cell Technology, (Santa Monica, California) ha affermato che presenterà i risultati di due studi su iniezione di cellule della retina di origine staminale negli occhi di circa 30 persone affette da una delle due forme di cecità degenerativa non curabile.

#### Sequenziatore DNA in miniatura

Dopo decenni di sviluppo, nel 2014 arriverà sul mercato una tecnologia, nota come “nanoporo biologico”, in grado di sequenziare rapidamente il DNA. Oxford Nanopore Technologies (Oxford, UK) intende fornire i primi dati su un sequenziatore delle dimensioni di una piccola scheda di memoria, che sarà inviato a scienziati per essere sottoposto a test. Si assicura che tale dispositivo è in grado di leggere parti di DNA più lunghe rispetto a quelle lette da altre tecniche (ad esempio, potenzialmente utili a sequenziare campioni misti di DNA batterico), e di evidenziare i risultati in tempo reale.

**FARMACI CON UN BILANCIO BENEFICIO/RISCHIO NEGATIVO:****Il bilancio della *Revue Prescrire***

La redazione della *Revue Prescrire* ha effettuato una revisione di quei farmaci che presentano un bilancio di benefici inferiore a quella dei potenziali rischi per i pazienti, definendo in questo modo un elenco di medicinali la cui prescrizione andrebbe evitata. Secondo il giudizio di *Prescrire*, indipendentemente dalla posizione dei regolatori, tali medicinali non conviene prescriverli anche tenuto conto che, in molti casi, esistono alternative più efficaci e/o più sicure. Tra questi prodotti, sono compresi alcuni nuovi citostatici di recente introduzione in commercio, ipoglicemizzanti come gli agonisti DPP-4, farmaci

per l'osteoporosi quali denosumab, teriparatide, ranelato di stronzio. In merito a questo ultimo farmaco, si attende a breve la posizione EMA sul suo ritiro oppure sulla revoca della sospensione alla commercializzazione recentemente proposta dal PRAAC (vedi novità sulle reazioni avverse).

Vedi articolo completo su

[www.prescrire.org/fr/3/31/49160/0/NewsDetails.aspx](http://www.prescrire.org/fr/3/31/49160/0/NewsDetails.aspx)  
[pxwww.prescrire.org](http://pxwww.prescrire.org)

**BASTA SPENDERE IN VITAMINE E SUPPLEMENTI MINERALI****Conclusioni sulla base di tre articoli (e un editoriale) di *Annals of Internal Medicine***

In base ai risultati di due studi e di una revisione sistematica, pubblicati nel numero del 17 dicembre di *Annals of Internal Medicine*, gli autori dell'editoriale (dal titolo eloquente "*Enough is enough*"), concludono affermando che i supplementi a base di beta-carotene, vitamina E e, probabilmente, di vitamina A ad alte dosi, sono pericolosi. Altri antiossidanti quali l'acido folico, le vitamine del gruppo B e i supplementi multivitaminici e minerali sono inefficaci per prevenire mortalità o morbilità causate dalle principali malattie croniche. Ad eccezione dei supplementi di vitamina D, dove la ricerca sarebbe ancora opportuna per chiarire il rapporto beneficio/rischio (specie nelle persone con

deficit), l'opportunità di avviare o continuare studi sperimentali per accertare l'efficacia preventiva di altre vitamine e minerali attualmente non ha più senso. Pur non potendo del tutto escludere la possibilità di apportare benefici o danni minimali (oppure benefici o danni più consistenti su determinati sottogruppi di popolazione), gli autori dell'editoriale ritengono chiusa la questione sull'utilità dei supplementi vitaminici e minerali in adulti correttamente alimentati, e pertanto non dovrebbero essere più usati per la prevenzione di malattie croniche. Quando è troppo è troppo... *Annals of Internal Medicine*, 2013; 159: 850-1. (numero del 17 dicembre 2013)

**PROGETTO ECRAN (European Research Communication Needs Awareness) PER MIGLIORARE LA CONOSCENZA DEI CITTADINI EUROPEI SULLA RICERCA CLINICA.**

[www.ecranproject.eu](http://www.ecranproject.eu)

La Commissione Europea ha finanziato nel 2012 il progetto ECRAN per migliorare la conoscenza dei cittadini europei sulla ricerca clinica e favorire la loro partecipazione negli studi clinici indipendenti e multinazionali. Sebbene fosse già disponibile qualche materiale, mancava un'iniziativa che promuovesse con diversi strumenti l'informazione indipendente sulla ricerca clinica, in particolare a livello europeo.

Il progetto ECRAN ha pertanto sviluppato materiali e strumenti comunicativi, incluso un film animato

disponibile in 23 lingue, e un sito web in sei lingue, con alcune parti tradotte in 23 lingue. Tutti gli strumenti sono disegnati in maniera semplice e intuitiva.

Tutti gli strumenti sono liberamente disponibili in diverse lingue per rendere la ricerca medica facile da capire, spiegando tutto quello che il cittadino deve sapere per prendere parte all'importante processo dei trial clinici. ●