

**GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA**

**Questo giorno** martedì 27 **del mese di** dicembre  
**dell' anno** 2011 **si è riunita nella residenza di** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA  
**la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:**

1) Saliera Simonetta	Vicepresidente
2) Bianchi Patrizio	Assessore
3) Bortolazzi Donatella	Assessore
4) Gazzolo Paola	Assessore
5) Lusenti Carlo	Assessore
6) Marzocchi Teresa	Assessore
7) Melucci Maurizio	Assessore
8) Mezzetti Massimo	Assessore
9) Muzzarelli Gian Carlo	Assessore
10) Peri Alfredo	Assessore
11) Rabboni Tiberio	Assessore

Presiede la Vicepresidente Saliera Simonetta  
attesa l'assenza del Presidente

**Funge da Segretario l'Assessore** Muzzarelli Gian Carlo

**Oggetto:** ADOZIONE DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE AGGIORNATO A NOVEMBRE 2011, AI  
SENSI DELLA DGR 1540/2006

**Cod.documento** GPG/2011/2225

**Num. Reg. Proposta: GPG/2011/2225**

**LA GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA**

Visto l'art. 36 della Legge regionale 29 dicembre 2006, n. 20, "Legge finanziaria regionale adottata a norma dell'articolo 40 della legge regionale 15 novembre 2001, n. 40 in coincidenza con l'approvazione del bilancio di previsione per l'esercizio finanziario 2007 e del bilancio pluriennale 2007-2009" che, occupandosi degli strumenti per il contenimento della spesa farmaceutica ospedaliera, stabilisce che:

- la Regione, avvalendosi della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), adotti un Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), contenente l'elenco dei principi attivi di medicinali da utilizzarsi nelle Aziende del Servizio Sanitario Regionale, in regime di degenza, nella continuità assistenziale ospedale-territorio e in tutte le articolazioni dell'erogazione diretta previste dalla normativa nazionale;
- nel rispetto di quanto stabilito dal Prontuario regionale, in ogni ambito provinciale sono formulati dei Prontuari Terapeutici Provinciali, elaborati da apposite Commissioni Provinciali ed adottati dalle Aziende sanitarie interessate, contenenti gli elenchi dei principi attivi selezionati all'interno del Prontuario Terapeutico Regionale medesimo e vincolanti per la prescrizione e la somministrazione nelle proprie strutture;

Vista la propria deliberazione n. 1540 del 6 novembre 2006 che disciplina nel dettaglio l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle Aziende sanitarie e degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della regione Emilia-Romagna;

Dato atto che la citata deliberazione 1540/2006 ha disposto che il Prontuario terapeutico Regionale:

- sia elaborato e periodicamente aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco,
- sia adottato annualmente con Deliberazione di Giunta regionale,
- sia aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- sia vincolante per l'operatività delle Commissioni terapeutiche Provinciali nell'aggiornamento dei Prontuari Terapeutici Provinciali nella parte relativa ai farmaci, in

quanto i PTP possono contenere solo farmaci che siano già inseriti all'interno del PTR, operando selezioni sulla base delle esigenze e necessità proprie del livello locale;

Preso atto dell'avvenuta integrazione delle Commissioni terapeutiche provinciali in tre Commissioni terapeutiche di area vasta, del conseguente graduale passaggio dai Prontuari Terapeutici Provinciali ai Prontuari di area vasta e, pertanto, del carattere vincolante del PTR per l'operatività delle Commissioni di area vasta;

Vista la propria deliberazione n. 490 dell'11 aprile 2011 di nomina dei componenti della Commissione regionale del Farmaco fino al 31 marzo 2013;

Vista la propria deliberazione n. 1334 del 13 settembre 2010 con la quale è stato adottato il PTR aggiornato a giugno 2010;

Dato atto che:

- la Commissione Regionale del Farmaco ha lavorato, nel secondo semestre dell'anno 2010 e fino a novembre 2011, per l'aggiornamento del Prontuario Terapeutico Regionale nel rispetto dei principi e dei criteri di valutazione dei farmaci enunciati nella deliberazione 1540/2006 e nel regolamento della Commissione stessa, approvato con deliberazione di Giunta regionale n.2129/2010, come emerge dai verbali delle riunioni della CRF stessa effettuate da luglio 2010 a novembre 2011, agli atti della Segreteria Amministrativa della Commissione, presso il Servizio Politica del farmaco - Direzione Sanità e Politiche sociali della Regione Emilia-Romagna;
- gli aggiornamenti del PTR di cui al capoverso che precede sono stati recepiti con determinazioni del Responsabile del Servizio Politica del Farmaco e l'ultimo aggiornamento, relativo al mese di novembre, è stato recepito con Determinazione n. 16041 del 9 dicembre 2011;

Valutato pertanto necessario procedere all'adozione del PTR aggiornato al mese di novembre 2011, allegato al presente atto deliberativo;

Dato atto che il PTR allegato è composto da un elenco di farmaci e centoquarantatre documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna ([www.saluter.it](http://www.saluter.it)), nella sezione dedicata ai farmaci;

Vista la propria deliberazione n. 2416 del 29.12.2008 recante "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e successive modifiche;

Visto il parere allegato;

Su proposta dell'Assessore alle Politiche per la Salute

A voti unanimi e palesi

DELIBERA

1. di adottare, per le motivazioni espresse in premessa e che qui si intendono integralmente riportate, il Prontuario Terapeutico Regionale, allegato su supporto informatico al presente atto deliberativo come parte integrante e sostanziale;
2. di dare atto che il PTR allegato è composto da un elenco di farmaci e centoquarantatre documenti contraddistinti da numerazione progressiva;
3. di dare atto che il PTR è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna ([www.saluter.it](http://www.saluter.it)), nella sezione dedicata ai farmaci.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Mariella Martini, Direttore generale della DIREZIONE GENERALE SANITA' E POLITICHE SOCIALI esprime, ai sensi dell'art. 37, quarto comma, della L.R. n. 43/2001 e della deliberazione della Giunta Regionale n. 2416/2008, parere di regolarità amministrativa in merito all'atto con numero di proposta GPG/2011/2225

data 22/12/2011

IN FEDE

Mariella Martini

omissis

---

L'assessore Segretario: Muzzarelli Gian Carlo

---

Il Responsabile del Servizio  
Segreteria e AA.GG. della Giunta  
Affari Generali della Presidenza  
Pari Opportunita'

Allegato

PTR AGGIORNATO AL MESE DI NOVEMBRE 2011

Indice degli elaborati

- 1) Elenco farmaci inseriti in Prontuario terapeutico regionale (aggiornato a novembre 2011)
- 2) Confronto tra amfotericine liposomiali e i nuovi antifungini sistemici Voriconazolo e Caspofungin
- 3) Trattamento di alcune forme di iperuricemia in assenza dal mercato di urato di ossidasi estrattiva e considerando la ristrettezza dell'indicazione terapeutica dell'urato ossidasi ricombinante
- 4) Insulina Glargine: uso dell'analogo dell'insulina a lunga durata d'azione nella terapia del diabete mellito
- 5) Glitazoni: uso dei tiazolidinedioni nella terapia del diabete mellito
- 6) Pareri relativi a: "Indicazioni neurologiche dell'Ig vena" e "Ribavirina"
- 7) Usi appropriati di farmaci steroidei e betastimolanti a lunga durata d'azione per via inalatoria
- 8) Scheda di valutazione del farmaco Levosimendan
- 9) Scheda di valutazione del farmaco Tenecteplase (revisione maggio 2004)
- 10) Scheda di valutazione del farmaco Drotrecogin alfa (Xigris)
- 11) Documento relativo al farmaco Adalimumab (revisione settembre 2004)
- 12) Scheda di valutazione del farmaco Glatiramer
- 13) Scheda di valutazione del farmaco Palivizumab
- 14) Scheda di valutazione del farmaco Teriparatide (Forsteo)
- 15) Piano terapeutico per la prescrizione di farmaci della nota Aifa n. 78: colliri antiglaucoma
- 16) Piano terapeutico per la prescrizione di adrenalina autoniettabile
- 17) Scheda di valutazione del farmaco Entacapone (Comtan)
- 18) Criteri di interpretazione della nota n. 13 dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA)
- 19) Parere relativo a: "Diffformità delle indicazioni autorizzate di generici rispetto alle specialità medicinali di marca"
- 20) Scheda di valutazione del farmaco Aripiprazolo (revisione novembre 2011)
- 21) Scheda di valutazione del farmaco Pegfilgrastim (revisione settembre 2005)
- 22) Scheda di valutazione del farmaco Stronzio Ranelato (revisione marzo 2008)
- 23) Scheda di valutazione del farmaco Temozolomide
- 24) Parere relativo a: "Prescrizioni di Clopidogrel a carico del Servizio sanitario regionale per pazienti con un nuovo episodio di sindrome coronarica acuta"
- 25) Scheda di valutazione del farmaco Cinacalcet (revisione novembre 2007)

- 26) Documento relativo all'associazione di Ezetimibe con Simvastatina
- 27) Documento relativo all'associazione di Rosiglitazone con Metformina
- 28) L'ipertensione arteriosa polmonare: indicazioni al trattamento con Bosentan e modalità del trattamento - Revisione del percorso prescrittivo così come previsto dalla Direzione sanità e politiche sociali con la circolare n.23/2005 [documento cancellato con Determina n.16462 del 23 dicembre 2008]
- 29) Scheda di valutazione del farmaco Tiotropio
- 30) Farmaci oppiacei per somministrazione transdermica
- 31) Scheda di valutazione del farmaco Imiquimod
- 32) Documento relativo a Insulina detemir
- 33) Scheda di valutazione del farmaco Palonosetron
- 34) PRIE-R: raccomandazioni sulla terapia adiuvante del tumore della mammella
- 35) PRIE-R: raccomandazioni su farmaci innovativi (Bevacizumab, Cetuximab) [documento cancellato con determina n. 5300 del 21 maggio 2010 e superato dai documenti n. 100 e 101]
- 36) Parere relativo a: "Richiesta di inclusione nel Prontuario terapeutico regionale del farmaco gabesato mesilato"
- 37) Scheda di valutazione del farmaco Palifermin
- 38) Documento relativo a: terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ad elevato dosaggio e in associazione ad ezetimibe - indicazioni sull'utilizzo di acidi grassi omega-3
- 39) Scheda di valutazione del farmaco Omalizumab [documento cancellato con Determina n.46 del 15 gennaio 2009]
- 40) Scheda di valutazione del farmaco Alglucosidasi alfa (revisione luglio 2007)
- 41) Scheda di valutazione del farmaco Carmustina wafer
- 42) Documento relativo a: farmaco Rituximab nel trattamento dell'artrite reumatoide
- 43) Scheda di valutazione del farmaco Rasagilina
- 44) Piano terapeutico per la prescrizione di inibitori della fosfodiesterasi 5
- 45) Scheda di valutazione del farmaco Posaconazolo
- 46) Scheda di valutazione del farmaco Tolcapone
- 47) Piano terapeutico per la prescrizione di entacapone, entacapone-levodopa-cabidopa, rasagilina
- 48) Scheda di valutazione del farmaco Tigeciclina
- 49) Documento relativo a: Infliximab nella colite ulcerosa
- 50) Scheda di valutazione del farmaco Ertapenem
- 51) Scheda di valutazione del farmaco Erlotinib
- 52) Scheda di valutazione del farmaco Entecavir
- 53) Scheda di valutazione del farmaco Daptomicina (revisione aprile 2008)
- 54) Scheda di valutazione del farmaco Deferasirox (revisione luglio 2008)
- 55) Documento relativo a: Topiramato nella profilassi dell'emicrania
- 56) Criteri di applicazione della nota Aifa n. 85 e Piano terapeutico



- 57) Utilizzo dei cannabinoidi nel trattamento sintomatico della sclerosi multipla
- 58) Scheda di valutazione del farmaco Ziconotide
- 59) Scheda di valutazione del farmaco Paracalcitolo
- 60) Documento relativo a: indirizzi clinico-organizzativi per la diagnosi e il trattamento del disturbo da deficit attentivo con iperattività (DDAI/ADHD) in età evolutiva e Piano terapeutico
- 61) Scheda di valutazione del farmaco Lepirudina (revisione gennaio 2008)
- 62) Documento relativo a: Sunitinib nel trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) [documento cancellato con determina n. 13277 del 16 novembre 2010 e superato dal documento n. 116]
- 63) Documento relativo a: il trattamento del diabete mellito di tipo 2, i farmaci antidiabetici orali (revisione giugno 2008)
- 64) Piano terapeutico per la prescrizione di glitazoni nel trattamento del diabete di tipo 2 [allegato B alla determina n. 2018/2008 - documento cancellato con determina n. 2830 del 16 marzo 2011]
- 65) Documento relativo a: Adalimumab nella malattia di Crohn
- 66) Documento relativo a: revisione della scheda di technology assessment degli analoghi dell'insulina ad azione prolungata Glargine e Detemir
- 67) Documento relativo a: Sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (revisione dicembre 2008)
- 68) Scheda di valutazione del farmaco Lantano carbonato
- 69) Scheda di valutazione del farmaco Sevelamer
- 70) Scheda per valutare l'eleggibilità alla prescrizione del farmaco Drotrecogin alfa attivato (Xigris®)[documento cancellato con determina 15152 del 21 novembre 2011]
- 71) Raccomandazioni del panel regionale, coordinato dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale, per l'uso di: 1) Drotrecogin alfa attivato 2) Proteina C nativa )
- 72) Scheda di prescrizione del farmaco Deferasirox
- 73) Scheda di valutazione del farmaco Pemetrexed
- 74) Scheda di valutazione del farmaco Abatacept
- 75) Scheda di valutazione del farmaco Maraviroc
- 76) Scheda di valutazione del farmaco Telbivudina
- 77) Documento relativo a: il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare e scheda di prescrizione
- 78) Scheda di valutazione del farmaco panitumumab
- 79) Documento relativo a: Bevacizumab per il trattamento delle neoplasie renali [documento cancellato con determina n. 13277 del 16 novembre 2010 e superato dal documento n. 116]
- 80) Parere relativo a: Dipiridamolo + Acido acetilsalicilico
- 81) Scheda di valutazioni del farmaco Tetrabenazina
- 82) Scheda di valutazioni del farmaco Idromorfone
- 83) Scheda di valutazioni del farmaco Fondaparinux
- 84) Motivazione della non inclusione dell'associazione buprenorfina e naloxone
- 85) Scheda del farmaco lapatinib

- 86) Raccomandazioni sull'uso del farmaco Pemetrexed nel tumore del polmone (Gruppo regionale farmaci oncologici)
- 87) Raccomandazioni sull'uso del farmaco Bevacizumab nel tumore del polmone (Gruppo regionale farmaci oncologici) [luglio 2009]
- 88) Documento relativo a: "Parere Crf sui farmaci (Ranibizumab, Pegaptanib, Bevacizumab) per il trattamento della Degenerazione maculare legata all'età (Dmle)"
- 89) Scheda di valutazione del farmaco Dabigatran
- 90) Scheda di valutazione del farmaco Rivaroxaban
- 91) Scheda di valutazione del farmaco Argatroban
- 92) Scheda di valutazione del farmaco Etravirina
- 93) Scheda di valutazione del farmaco Paliperidone
- 94) Linee guida terapeutiche: "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" (ottobre 2009)
- 95) Scheda di valutazione del farmaco Ivabradina e Piano terapeutico regionale (febbraio 2010 - revisione ottobre 2011)
- 96) Scheda di valutazione del farmaco metilnaltrexone
- 97) Linee guida terapeutiche n. 2: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici"
- 98) Criteri di scelta sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (Nilotinib e Dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a Imatinib
- 99) Raccomandazioni d'uso: "Tumore mammario metastatico (I linea di terapia): Bevacizumab" (revisione luglio 2011)
- 100) Raccomandazioni d'uso: "Tumore del colon-retto metastatico - Parte A: Bevacizumab"
- 101) Raccomandazioni d'uso: "Tumore del colon-retto metastatico - Parte B: Cetuximab"
- 102) Scheda di valutazione del farmaco Prasugrel
- 103) Linee guida terapeutiche: "Trattamento della epatite cronica B nell'adulto con particolare riferimento agli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC)"
- 104) Scheda di valutazione del farmaco Racecadotril
- 105) Scheda di valutazione del farmaco Ustekinumab
- 106) Linee guida terapeutiche: "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave: il posto in terapia di Ustekinumab"
- 107) Scheda di valutazione di: Ormone Paratiroideo
- 108) Scheda di valutazione del farmaco Rufinamide (luglio 2010)
- 109) Scheda di valutazione del farmaco Sugammadex (luglio 2010)
- 110) Modello di Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) per farmaci antimicotici sistemici [revisione novembre 2010]
- 111) Scheda di valutazione del farmaco Liraglutide (settembre 2010)
- 112) Scheda di valutazione del farmaco Saxagliptin (settembre 2010)
- 113) Scheda di valutazione dell'Acido zoledronico (settembre 2010)
- 114) Scheda di valutazione del farmaco Dronedarone e Piano terapeutico regionale (aggiornamento marzo 2011)

- 115) Raccomandazioni d'uso: "Tumore del polmone (Non Small Cell Lung Cancer) localmente avanzato o metastatico - Gefitinib, I e II linea di terapia" [revisione luglio 2011]
- 116) Raccomandazioni d'uso: "Farmaci biologici per il trattamento del tumore renale metastatico o non operabile in tutte le linee di terapia" [ottobre 2010 - revisione novembre 2010]
- 117) Documento relativo a: "Medicinali biosimilari del Filgrastim" (ottobre 2010)
- 118) "Moduli regionali di richiesta per il trattamento con Somatropina (Nota AIFA 39)" (ottobre 2010)
- 119) Documento relativo a: "Medicinali biosimilari dell'eritropoietina" (novembre 2010)
- 120) Documento relativo a: "Piano terapeutico regionale per la prescrizione dei farmaci per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario" (novembre 2010)
- 121) Scheda di valutazione del medicinale Sapropterina (novembre 2010)
- 122) Raccomandazioni d'uso: "Mieloma multiplo - Doxorubicina liposomiale dopo almeno una linea di terapia" (2010)
- 123) Scheda di valutazione del farmaco Ranolazina e Piano terapeutico regionale (dicembre 2010)
- 124) Romiplostim e modello di Richiesta Motivata Personalizzata [revisione luglio 2011]
- 125) Parere sulle indicazioni autorizzate per i medicinali generici del Clopidogrel (gennaio 2011)
- 126) Linee guida terapeutiche n. 2: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto - il posto in terapia del Tocilizumab" (marzo 2011)
- 127) Scheda di valutazione del medicinale Canakinumab (marzo 2011)
- 128) Percorso regionale di diagnosi e terapia della sclerosi multipla (maggio 2011)
- 129) Documento regionale di indirizzo per gli usi appropriati di ACE-inibitori e sartani (maggio 2011)
- 130) Scheda di valutazione del medicinale Febuxostat (aprile 2011)
- 131) Raccomandazioni d'uso: "Tumore del polmone. Metastatico e non operabile - Erlotinib, II linea di terapia" (luglio 2011)
- 132) Raccomandazioni d'uso: "Tumore gastrico. Metastatico e non operabile - Trastuzumab, I linea di terapia" (luglio 2011)
- 133) Scheda di valutazione del medicinale Alitretinoina (luglio 2011)
- 134) Scheda di valutazione del medicinale Paclitaxel Albumina (luglio 2011)
- 135) Raccomandazioni d'uso: "Azacitidina nelle sindromi mielodisplastiche, I linea di terapia" (settembre 2011)
- 136) Raccomandazioni d'uso: "Vinflunina nel carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico, II linea di terapia" (settembre 2011)
- 137) Raccomandazioni d'uso: "Aprepitant nella prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi" (settembre 2011)
- 138) Scheda di valutazione del medicinale Docetaxel (settembre 2011)

- 139) Scheda di valutazione del medicinale Lapatinib (settembre 2011)
- 140) Scheda di valutazione del medicinale Ofatumumab (settembre 2011)
- 141) Documento relativo a: "C1-inibitore (C1-Inh) e Icatibant" (settembre 2011)
- 142) Raccomandazioni evidence-based: "Romiplostim, Eltrombopag nella porpora trombocitopenica immunitaria (PTI) idiopatica" (ottobre 2011)
- 143) Linee guida terapeutiche n. 2: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto - Il posto in terapia di certolizumab e golimumab" (giugno 2011)
- 144) Scheda di valutazione del medicinale Roflumilast (ottobre 2011)
- 145) Scheda di valutazione del medicinale Degarelix (ottobre 2011)
- 146) Scheda di valutazione del medicinale Tadalafil (novembre 2011)
- 147) Scheda di valutazione del medicinale Velaclucerasi alfa (novembre 2011)
- 148) Scheda di valutazione del medicinale Rotigotina (novembre 2011)
- 149) Scheda di valutazione del medicinale Idursulfasi (novembre 2011)



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale del Farmaco

# Prontuario Terapeutico Regionale

**stesura a**

**approvato con Determina del Responsabile del Servizio Politica del Farmaco n° 16041 del 09/12/2011**

# **Prontuario Terapeutico Regionale**

**stesura a**

**approvato con Determina del Responsabile del Servizio Politica del Farmaco n° 16041 del 09/12/2011**

segreteria scientifica e redazione:

**CReVIF**

Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci

Dipartimento di Farmacologia - Università di Bologna

Via Irnerio 48 - 40126 Bologna

Telefono: 800 019793

Fax: 051 248862

Posta elettronica: [crevif.farmacologia@unibo.it](mailto:crevif.farmacologia@unibo.it)

Internet: <http://www.crevif.it>

segreteria amministrativa:

Servizio Politica del Farmaco

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Regione Emilia-Romagna

Posta elettronica: [segrpfm@regione.emilia-romagna.it](mailto:segrpfm@regione.emilia-romagna.it)





# SOMMARIO

## LEGENDA 6

PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE	7
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo ..... 7
B	Sangue e organi emopoietici ..... 15
C	Sistema cardiovascolare ..... 21
D	Dermatologici ..... 27
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali ..... 31
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali ..... 35
J	Antimicrobici generali per uso sistemico ..... 39
Vaccino vivo della febbre gialla	45
L	Farmaci antineoplastici e immunomodulatori ..... 47
M	Sistema muscolo-scheletrico ..... 55
N	Sistema nervoso ..... 57
P	Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti ..... 65
R	Sistema respiratorio ..... 67
S	Organi di senso ..... 69
V	Vari ..... 73
APPENDICI	75
Appendice 1. Elenco dei farmaci con richiesta motivata personalizzata (RMP) .....	75
Appendice 2. Elenco dei gruppi terapeutici per i quali le Commissioni Provinciali del Farmaco sono invitate a scegliere un numero più ristretto di principi attivi.....	76
Appendice 3. Elenco dei farmaci di fascia C inclusi nel PTR .....	79
Appendice 4. Elenco dei farmaci ad esclusiva erogazione tramite distribuzione diretta (DD) ....	85
INDICE ALFABETICO DEI PRINCIPI ATTIVI	87

# LEGENDA

abbreviazioni utilizzate nel PTR

## Classi di concedibilità o altre abbreviazioni contenute nella stessa colonna

A	concedibile SSN
C	non concedibile SSN
H	concedibile SSN solo da strutture ospedaliere
est	farmaco reperibile all'estero
gal	medicinale galenico
m.p.	materia prima

N.B. Il regime di fornitura viene specificato solo per i principi attivi in classe di concedibilità H al fine di distinguere i farmaci utilizzabili solo in ambiente ospedaliero o struttura a esso assimilabile (ex OSP1) da quelli vendibili anche in ambiente extra ospedaliero (ex OSP2).

## Vie di somministrazione

ev	endovenosa
epidurale	epidurale
id	intradermica
im	intramuscolare
inal	inalatoria
intracaver	intracavernosa
intratec	intratecale
ivas	intravasale
loc	locale
nas	nasale (sistemica)
os	orale
rett	rettale
sc	sottocutanea
sl	sublinguale
td	transdermica
trach	endotracheale
vesc	intravescicale

## Note

DocCRF	Documento approvato dalla Commissione Regionale del farmaco per l'aggiornamento del PTR
DocCPF	Contributo della Commissione Provinciale del farmaco
Lett. Minsal	Dear Doctor Letter (Ministero della Salute o AIFA)
PT	Piano terapeutico
PT-AIFA	Piano terapeutico AIFA
PT-RER	Piano terapeutico regionale
Registro ADHD	Registro Nazionale ADHD presso l'Istituto Superiore di Sanità
RMP	Richiesta motivata personalizzata
Scheda AIFA	Scheda di monitoraggio AIFA
Scheda AIFA online	Scheda di monitoraggio AIFA online
Scheda PRI-ER	Scheda di indirizzo prodotta dal gruppo operante all'interno del programma Ricerca e Innovazione (PRI-ER)
<u>DD</u>	Esclusiva erogazione in distribuzione diretta

# PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

## A Apparato gastrointestinale e metabolismo

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **A01 Stomatologici**

#### **A01A Stomatologici**

##### A01AB Antimicrobici per il trattamento orale locale

A01AB03	Clorexidina	loc	C
A01AB09	Miconazolo	loc	C

### **A02 Antiacidi, antimeteorici e antiulcera peptica**

#### **A02A Antiacidi**

##### A02AD Associazioni e complessi fra composti di alluminio, calcio e magnesio

§	A02AD01	Magnesio idrossido + Algeldrato	os	A
§	A02AD02	Magaldrato	os	A

#### **A02B Antiulcera peptica**

##### A02BA Antagonisti dei recettori H2

\$	A02BA02	Ranitidina	os, ev	A/48, A/48
\$	A02BA03	Famotidina	os, ev	A/48, A/48
\$	A02BA04	Nizatidina	os, ev	A/48, H OSP

##### A02BB Prostaglandine

A02BB01	Misoprostolo	os	A/1
---------	--------------	----	-----

##### A02BC Inibitori della pompa acida

#	A02BC01	Omeprazolo	os, ev	A/1+48, H OSP
#	A02BC02	Pantoprazolo	os, ev	A/1+48, H OSP
#	A02BC03	Lansoprazolo	os	A/1+48
#	A02BC04	Rabeprazolo	os	A/48

#	A02BC05	Esomeprazolo	os, ev	A/1+48, H OSP	
	<u>A02BX</u>	<u>Altri antiulcera peptica</u>			
	A02BX02	Sucralfato	os	A	
<b>A03      <i>Antispastici procinetici e anticolinergici</i></b>					
<b>A03A      <i>Antispastici e anticolinergici sintetici</i></b>					
	<u>A03AX</u>	<u>Altri anticolinergici sintetici</u>			
	A03AX	Floroglucinolo + Meglucinolo	os	C	
	A03AX12	Floroglucinolo	ev, im	A, A	
	A03AX13	Dimeticone <sup>1</sup>	os	C	
<b>A03B      <i>Belladonna e derivati, non associati</i></b>					
	<u>A03BA</u>	<u>Alcaloidi della belladonna, amine terziarie</u>			
	A03BA01	Atropina	ev, im, sc	A-C, A-C, A-C	
	<u>A03BB</u>	<u>Alcaloidi della belladonna semisintetici, composti ammonici quaternari</u>			
	A03BB01	Butilscolamina	ev, im	A, A	
	A03BB05	Cimetropio bromuro	ev, im	A, A	
<b>A03F      <i>Procinetici</i></b>					
	<u>A03FA</u>	<u>Procinetici</u>			
§	A03FA01	Metoclopramide	os, ev, im	C, A, A	
§	A03FA03	Domperidone	os, rett*	C, C	[*LettMinsal uso pediatrico]
<b>A04      <i>Antiemetici e antinausea</i></b>					
<b>A04A      <i>Antiemetici e antinausea</i></b>					
	<u>A04AA</u>	<u>Antagonisti della serotonina (5HT3)</u>			
\$	A04AA01	Ondansetron	os, im, ev	A, A-H OSP, A-H OSP	
\$	A04AA02	Granisetron	os, ev	A, A	
\$	A04AA03	Tropisetron	os, ev	A, A	
\$	A04AA05	Palonosetron	ev	H OSP	[DocPTR n.33]
	<u>A04AD</u>	<u>Altri antiemetici</u>			
	A04AD12	Aprepitant	os	H RRL	RMP [DocPTR n.137]
<b>A05      <i>Terapia biliare ed epatica</i></b>					
<b>A05A      <i>Terapia biliare</i></b>					
	<u>A05AA</u>	<u>Preparati a base di acidi biliari</u>			
#	A05AA	Acido tauroursodesossicolico	os	A/2	
#	A05AA02	Acido ursodesossicolico	os	A/2	
<b>A06      <i>Lassativi</i></b>					
<b>A06A      <i>Lassativi</i></b>					

<sup>1</sup> limitatamente all'uso in indagini radiografiche ed endoscopiche del tratto gastrointestinale

<u>A06AA</u>	<u>Emollienti</u>			
A06AA01	Paraffina liquida	os	C	
<u>A06AB</u>	<u>Lassativi di contatto</u>			
§ A06AB02	Bisacodile	os	C	
A06AB06	Senna foglie (glucosidi A e B)	os	C	
§ A06AB08	Picosolfato sodico	os	C	
<u>A06AD</u>	<u>Lassativi ad azione osmotica</u>			
\$ A06AD04	Magnesio solfato	os	m.p.	
# A06AD11	Lattulosio	os, rett	A, H RNRL	
# A06AD12	Lattitolo	os	A	
A06AD15	Macrogol 4000	os	C	
\$ A06AD17	Sodio fosfato acido + Disodio fosfato	os	C	
A06AD65	Macrogol 3350 + Sodio bicarbonato + Sodio cloruro + Potassio cloruro	os	C	
A06AD65	Macrogol 4000 + Sodio solfato anidro + Sodio bicarbonato + Sodio cloruro + Potassio cloruro	os	C	
A06AD65	Macrogol 4000 + Sodio solfato anidro + Sodio bicarbonato + Sodio cloruro + Potassio cloruro + Dimeticone	os	C	
<u>A06AG</u>	<u>Clismi</u>			
A06AG01	Sodio fosfato monobasico bibasico	rett	C	
<u>A06AH</u>	<u>Antagonisti dei recettori oppioidi periferici</u>			
A06AH01	Metilnaltrexone bromuro	sc	A/90	[DocPTR n.96]
<u>A06AX</u>	<u>Altri lassativi</u>			
A06AX01	Glicerolo	rett	C	
<b>A07</b>	<b><i>Antidiarroici, antiinfiammatori e antimicrobici intestinali</i></b>			
<b>A07A</b>	<b>Antimicrobici intestinali</b>			
<u>A07AA</u>	<u>Antibiotici</u>			
A07AA02	Nistatina	os	A	
A07AA06	Paromomicina	os	A	
A07AA07	Amfotericina B	os	C	
A07AA09	Vancomicina	os	A	
A07AA11	Rifaximina	os	A	
<u>A07AC</u>	<u>Derivati imidazolici</u>			
A07AC01	Miconazolo	os	A	
<u>A07BA</u>	<u>Preparati a base di carbone</u>			
A07BA01	Carbone attivo	os	C	[limitatamente all'uso come antidoto]
<b>A07D</b>	<b>Antipropulsivi</b>			
<u>A07DA</u>	<u>Antipropulsivi</u>			
A07DA03	Loperamide	os	C	
<b>A07E</b>	<b>Antiinfiammatori intestinali</b>			

	<u>A07EA</u>	<u>Corticosteroidi per uso topico</u>			
&	A07EA02	Idrocortisone	rett	A	
&	A07EA06	Budesonide	os	A	
&	A07EA07	Beclometasone	os, rett	A, A	
	<u>A07EC</u>	<u>Acido aminosalicilico ed analoghi</u>			
	A07EC01	Sulfasalazina	os	A	
	A07EC02	Mesalazina (5-ASA)	os, rett	A, A	
	<u>A07XA</u>	<u>Altri antidiarroici</u>			
	A07XA04	Racecadotril	os <sup>1</sup>	C	[DocPTR n.104]
	<b>A09</b>	<b><i>Digestivi, inclusi gli enzimi</i></b>			
	<b>A09A</b>	<b>Digestivi, inclusi gli enzimi</b>			
	<u>A09AA</u>	<u>Preparati a base di enzimi</u>			
	A09AA02	Pancrelipasi	os	A	
	<b>A10</b>	<b><i>Farmaci usati nel diabete</i></b>			
	<b>A10A</b>	<b>Insuline e analoghi</b>			
	<u>A10AB</u>	<u>Insuline e analoghi, ad azione rapida</u>			
#	A10AB01	Insulina umana HM neutra	sc	A	
#	A10AB01	Insulina umana	sc	A	
§	A10AB04	Insulina lispro	sc	A	
§	A10AB05	Insulina aspart	sc	A	
§	A10AB06	Insulina glulisina	sc	A	
	<u>A10AC</u>	<u>Insuline e analoghi, ad azione intermedia</u>			
\$	A10AC01	Insulina umana isofano HM	sc	A	
\$	A10AC01	Insulina umana isofano	sc	A	
\$	A10AC01	Insulina-zinco umana HM sosp. composta	sc	A	
	<u>A10AD</u>	<u>Insuline e analoghi, ad azione intermedia e ad azione rapida associate</u>			
	A10AD01	Insulina umana + insulina umana isofano	sc	A	
Ⓞ	<u>A10AD</u>	<u>Analoghi delle insuline ad azione intermedia e ad azione rapida, associati</u>			
	<u>A10AE</u>	<u>Insuline e analoghi, ad azione lunga</u>			
#	A10AE01	Insulina-zinco umana HM sosp. cristallina	sc	A	
#	A10AE01	Insulina-zinco umana sosp. cristallina	sc	A	
#	A10AE04	Insulina glargine	sc	A	[DocPTR n.4] [DocPTR n.66]
#	A10AE05	Insulina detemir	sc	A	[DocPTR n.32] [DocPTR n.66]
	<b>A10B</b>	<b>Ipoglicemizzanti</b>			[DocPTR n.63]
	<u>A10BA</u>	<u>Biguanidi</u>			
	A10BA02	Metformina	os	A	

<sup>1</sup> l'inclusione in PTR è da intendersi limitata alla formulazione in granulato per sospensione orale.

<u>A10BB</u>	<u>Sulfonamidi, derivati dell'urea</u>				
§ A10BB01	Glibenclamide	os	A		
§ A10BB07	Glipizide	os	A		
§ A10BB08	Gliquidone	os	A		
§ A10BB09	Gliclazide	os	A		
§ A10BB12	Glimepiride	os	A		
<u>A10BD</u>	<u>Associazioni di ipoglicemizzanti orali</u>				
\$ A10BD02	Metformina + Clorpropamide	os	A		
\$ A10BD02	Metformina + Glibenclamide	os	A		
A10BD05	Metformina + Pioglitazone	os	A		
A10BD07	Sitagliptin + Metformina <sup>DD</sup>	os	A RRL	PT-AIFA	[Scheda AIFA online]
A10BD08	Vildagliptin + Metformina <sup>DD</sup>	os	A RRL	PT-AIFA	[Scheda AIFA online]
<u>A10BG</u>	<u>Tiazolidinedioni</u>				
A10BG03	Pioglitazone	os	A		[DocPTR n.5]
<u>A10BH</u>	<u>Inibitori della dipeptil peptidasi 4 (DPP-4)</u>				
A10BH01	Sitagliptin <sup>DD</sup>	os	A RRL	PT-AIFA	[Scheda AIFA online]
A10BH02	Vildagliptin <sup>DD</sup>	os	A RRL	PT-AIFA	[Scheda AIFA online]
A10BH03	Saxagliptin <sup>DD</sup>	os	A RRL	PT	[DocPTR n.112]
<u>A10BX</u>	<u>Altri ipoglicemizzanti</u>				
A10BX02	Repaglinide	os	A		
A10BX04	Exenatide <sup>DD</sup>	sc	A RRL	PT-AIFA	[Scheda AIFA online]
A10BX07	Liraglutide <sup>DD</sup>	sc	A RRL	PT	[DocPTR n.111]
<b>A11</b>	<b>Vitamine</b>				
Φ <b>A11B</b>	<b>Polivitaminici, non associati</b>	<b>ev, im</b>	<b>C, C</b>		
<b>A11C</b>	<b>Vitamine A e D, incluse le loro associazioni</b>				
<u>A11CA</u>	<u>Vitamina A, non associata</u>				
A11CA01	Retinolo	os, im	C,C		
<u>A11CB</u>	<u>Vitamine A e D in associazione</u>				
A11CB	Complesso vitaminico uso pediatrico	os	C		
A11CB	Retinolo + Colecalciferolo	os, im	C, C		
<u>A11CC</u>	<u>Vitamina D e analoghi</u>				
A11CC01	Ergocalciferolo	os, im	A, A		
A11CC02	Diidrotachisterolo	os	A		
A11CC03	Alfacalcidolo	os	A		
A11CC04	Calcitriolo	os, ev	A, H OSP		
A11CC05	Colecalciferolo	os, im	A		
A11CC06	Calcifediolo	os	A		
<b>A11D</b>	<b>Vitamina B1, sola o in associazione con vitamina B6 e B12</b>				
<u>A11DA</u>	<u>Tiamina (vitamina B1), non associata</u>				

A11DA01	Tiamina	os, im	C, C		
<b>A11G</b>	<b>Acido ascorbico (vit. C), comprese le associazioni</b>				
<u>A11GA</u>	<u>Acido ascorbico (vit. C), non associato</u>				
A11GA01	Acido ascorbico	ev, im	C, C		
<b>A11H</b>	<b>Altre preparazioni di vitamine, non associate</b>				
<u>A11HA</u>	<u>Altri preparati di vitamine, non associate</u>				
A11HA01	Nicotinamide	os, im	C, C		
A11HA02	Piridossina	os, ev, im	C, C, C		
A11HA03	Tocoferolo	os, ev	C, est		
A11HA08	Tocofersolano	os	H RR		RMP
<b>A12</b>	<b>Integratori minerali</b>				
<b>A12A</b>	<b>Calcio</b>				
<u>A12AA</u>	<u>Calcio</u>				
A12AA03	Calcio gluconato	ev	C		
A12AA04	Calcio carbonato	os	A		
A12AA20	Calcio lattogluconato + Calcio carbonato	os	A		
<u>A12AX</u>	<u>Calcio, associazione con altri farmaci</u>				
A12AX	Calcio carbonato + Colecalciferolo	os	A		
<b>A12B</b>	<b>Potassio</b>				
<u>A12BA</u>	<u>Potassio</u>				
A12BA01	Potassio cloruro	os	A		
<b>A16</b>	<b>Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo</b>				
<b>A16A</b>	<b>Altri farmaci apparato gastrointestinale e del metabolismo</b>				
<u>A16AA</u>	<u>Aminoacidi e derivati</u>				
A16AA01	Levocarnitina	os, ev, im	A/8, C, C		PT-AIFA
A16AA04	Mercaptamina <sup>DD</sup>	os	A		
A16AA05	Acido carginico <sup>DD</sup>	os	A		
<u>A16AB</u>	<u>Enzimi</u>				
# A16AB02	Imiglucerasi <sup>2</sup>	ev	H RR		
A16AB03	Agalsidasi alfa	ev	H RR		
A16AB04	Agalsidasi beta	ev	H RR		
A16AB05	Laronidasi	ev	H RR		
A16AB07	Alglucosidasi alfa	ev	H OSP		RMP [DocPTR n.40]
# A16AB10	Velaglucerasi alfa	ev	H RR		[DocPTR n.147]
<u>A16AX</u>	<u>Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo</u>				
A16AX03	Sodio fenilbutirrato <sup>DD</sup>	os	A		

<sup>2</sup> La sovrapposibilità terapeutica rispetto alla velaglucerasi alfa è relativa alla malattia di Gaucher di tipo I.



A16AX04	Nitisinone	os	est	
A16AX06	Miglustat <sup>DD</sup>	os	A	
A16AX07	Sapropterina <sup>DD</sup>	os	A	[DocPTR n.121]



## B Sangue e organi emopoietici

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo Φ non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **B01 Antitrombotici**

#### **B01A Antitrombotici**

##### B01AA Antagonisti della vitamina K

B01AA03	Warfarin sodico	os	A
B01AA07	Acenocumarolo	os	A

##### B01AB Eparinici

B01AB01	Eparina	ev, im, sc	A-H OSP, A, A
B01AB02	Antitrombina III umana	ev	H OSP
§ B01AB04	Dalteparina	sc	A-H OSP
§ B01AB05	Enoxaparina	sc, ivas	A, A
§ B01AB06	Nadroparina	sc	A
§ B01AB07	Parnaparina	sc	A
§ B01AB08	Reviparina	sc	A-H OSP

##### B01AC Antiaggreganti piastrinici. esclusa l'eparina

B01AC04	Clopidogrel	os	A-H OSP	[DocPTR n.24] [DocPTR n.125]
B01AC05	Ticlopidina	os	A	
B01AC06	Acido acetilsalicilico	os	A	
B01AC06	Lisina acetilsalicilato	os	A	
B01AC07	Dipiridamolo	ev	C	[uso diagnostico]
B01AC09	Epoprostenolo	ev	C-H RRL-H OSP	[DocPTR n.77]
B01AC11	Iloprost	ev, inal <sup>DD</sup>	C, A-H RRL	[DocPTR n.77]
B01AC13	Abciximab	ev	H OSP	
§ B01AC16	Eptifibatide	ev	H OSP	
§ B01AC17	Tirofiban	ev	H OSP	
B01AC21	Treprostinil	sc	H RRL	[DocPTR n.77] [Uso riservato ai soli pazienti resistenti alle altre terapie disponibili]
B01AC22	Prasugrel	os	A	PT- RER [DocPTR n.102]

<u>B01AD</u>	<u>Enzimi</u>				
B01AD01	Streptokinasi	ev	H OSP		
B01AD02	Alteplasi	ev	H OSP		
B01AD04	Urokinasi	ev	H OSP		
B01AD11	Tenecteplase	ev	H OSP		[DocPTR n.9]
B01AD12	Proteina C umana	ev	H OSP		[DocPTR n.71]
<u>B01AE</u>	<u>Inibitori diretti della trombina</u>				
B01AE02	Lepirudina	ev	H OSP	RMP	[DocPTR n.61]
B01AE03	Argatroban	ev	H OSPL		[DocPTR n.91]
B01AE06	Bivalirudina	ev	H OSP		
B01AE07	Dabigatran <sup>DD</sup>	os	A	RNRL	[DocPTR n.89]
<u>B01AX</u>	<u>Altri antitrombotici</u>				
B01AX05	Fondaparinux sodico	sc	A		[DocPTR n.83]
B01AX06	Rivaroxaban	os	A <sup>DD</sup> -C		[DocPTR n.90]
<b>B02</b>	<b>Antiemorragici</b>				
<b>B02A</b>	<b>Antifibrinolitici</b>				
<u>B02AA</u>	<u>Aminoacidi</u>				
B02AA02	Acido tranexamico	os, ev, im	A, A, A		
<u>B02AB</u>	<u>Inibitori delle proteasi</u>				
B02AB02	Alfa 1-antitripsina	ev	H OSP		
B02AB03	Proteina plasmatica umana antiangioedema	ev	A	PT	
<b>B02B</b>	<b>Vitamina K ed altri emostatici</b>				
<u>B02BA</u>	<u>Vitamina K</u>				
B02BA01	Fitomenadione	os, im	A, A		
<u>B02BB</u>	<u>Fibrinogeno</u>				
B02BB01	Fibrinogeno umano liofilizzato	ev	A	PT	
<u>B02BC</u>	<u>Emostatici locali</u>				
Φ B02BC30	Associazione di emostatici locali	loc	H OSP-C		
<u>B02BD</u>	<u>Fattori della coagulazione del sangue</u>				
B02BD	Complesso protrombinico umano	ev	A	PT	
B02BD02	Fattore VIII	ev	A	PT	
B02BD02	Moroctocog alfa	ev	A	PT	
B02BD03	Complesso protrombinico antiemofilico umano attivato	ev	A	PT	
B02BD04	Fattore IX	ev	A	PT	
B02BD05	Fattore VII	ev	A	PT	
B02BD08	Eptacog alfa (attivato)	ev	H OSP		
B02BD09	Nonacog alfa	ev	A	PT	
<u>B02BX</u>	<u>Altri emostatici per uso sistemico</u>				
B02BX04	Romiplostim	sc	H RR		[DocPTR n.124],[DocPTR n.142] , [Scheda AIFA online]

B02BX05	Eltrombopag	os	H RR	[DocPTR n.142], [Scheda AIFA online]
<b>B03</b>	<b>Farmaci antianemici</b>			
<b>B03A</b>	<b>Preparati a base di ferro</b>			
<u>B03AA</u>	<u>Ferro bivalente, preparati orali</u>			
B03AA03	Ferroso gluconato	os	A	
B03AA07	Ferroso solfato	os	A	
<u>B03AB</u>	<u>Ferro trivalente, preparati orali</u>			
B03AB	Ferrigluconato sodico	os, ev	A-C, H RR	
B03AB	Ferromaltoso	os	A-C	
<b>B03B</b>	<b>Vitamina B12 ed acido folico</b>			
<u>B03BA</u>	<u>Vitamina B12 (cianocobalamina e derivati)</u>			
B03BA01	Cianocobalamina	sc, im	A, A	
B03BA03	Idrossocobalamina	os, ev, im	A, A, A	
<u>B03BB</u>	<u>Acido folico e derivati</u>			
B03BB01	Acido folico	os, im	A, A	
<b>B03X</b>	<b>Altri preparati antianemici</b>			
<u>B03XA</u>	<u>Altri preparati antianemici</u>			
# B03XA01	Epoetina alfa	ev, sc	A-H OSP, A-H OSP	PT- AIFA
# B03XA01	Epoetina alfa HX575	ev, sc	A-H OSP, A-H OSP	PT- AIFA
# B03XA01	Epoetina beta	ev, sc	A-C, A-C	PT- AIFA
# B03XA01	Epoetina zeta SB309	ev, sc	A-H OSP, A-H OSP	PT- AIFA
# B03XA01	Epoetina teta XM01	ev, sc	A-H OSP, A-H OSP	PT- AIFA
# B03XA02	Darbepoetina alfa	ev, sc	A, A	PT- AIFA
<b>B05</b>	<b>Sucedanei del sangue e soluzioni perfusionali</b>			
<b>B05</b>	<b>Sucedanei del sangue e soluzioni perfusionali</b>			
<u>B05</u>	<u>Sucedanei del sangue e soluzioni perfusionali</u>			
<b>B05A</b>	<b>Sangue e prodotti correlati</b>			
<u>B05AA</u>	<u>Sucedanei del sangue e frazioni proteiche plasmatiche</u>			
B05AA01	Albumina umana	ev	A/15	PT
B05AA05	Destrano	ev	H OSP	
B05AA06	Poligelina	ev	H OSP	
B05AA06	Suxigelina	ev	H OSP	
B05AA07	Etamido + Sodio cloruro	ev	H OSP	
<b>B05B</b>	<b>Soluzioni endovena</b>			

<u>B05BA</u>	<u>Soluzioni nutrizionali parenterali</u>		
B05BA	Fruttosio 1,6 difosfato sale trisodico <sup>1</sup>	ev	C
Φ B05BA01	Aminoacidi	ev	C
Φ B05BA02	Emulsioni di grassi	ev	H RNRL-C
Φ B05BA03	Carboidrati	ev	A-C
Φ B05BA04	Idrolisati proteici	ev	A
Φ B05BA10	Associazioni	ev	C
<u>B05BB</u>	<u>Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico</u>		
B05BB01	Elettrolitica equilibrata enterica	ev	C
B05BB01	Elettrolitica equilibrata gastrica	ev	C
B05BB01	Elettrolitica reidratante I	ev	C
B05BB01	Elettrolitica reidratante II	ev	C
B05BB01	Elettrolitica reidratante III	ev	C
B05BB01	Soluzione Darrow	ev	C
B05BB01	Ringer acetato	ev	C
B05BB01	Ringer lattato	ev	C
B05BB01	Ringer	ev	C
B05BB01	Sodio cloruro	ev	A-C-H OSP
B05BB01	Sodio bicarbonato	ev	C
B05BB02	Glucosio + Potassio cloruro I e II	ev	C
B05BB02	Glucosio + Sodio cloruro I, II e III	ev	C
B05BB02	Elettrolitica equilibrata pediatrica	ev	C
B05BB02	Elettrolitica Bil.Mant. + Glucosio	ev	C
B05BB02	Ringer acetato con glucosio	ev	C
B05BB02	Ringer con glucosio	ev	C
B05BB02	Ringer lattato con glucosio	ev	C
B05BB03	Trometamolo	ev	H RNRL
<u>B05BC</u>	<u>Soluzioni che favoriscono la diuresi osmotica</u>		
B05BC	Glicerolo + Sodio cloruro	ev	C
B05BC01	Mannitolo	ev	C
<b>B05C</b>	<b>Soluzioni per irrigazioni</b>		
<u>B05C</u>	<u>Soluzioni per irrigazioni</u>		
B05CB	Soluzioni saline	ev	C
Φ B05CX	Altre soluzioni per irrigazione		
Φ <b>B05D</b>	<b>Soluzioni per dialisi peritoneale</b>		
<b>B05X</b>	<b>Soluzioni endovena additive</b>		
<u>B05XA</u>	<u>Soluzioni elettrolitiche</u>		
B05XA	Potassio acetato	ev	C
B05XA	Potassio aspartato	os, ev	C, C
B05XA	Sodio citrato	os	C
B05XA	Sodio citrato + Acido citrico	ev	C
B05XA	Sodio lattato	ev	C
B05XA01	Potassio cloruro	os, ev	C, C
B05XA02	Sodio bicarbonato	ev	C

<sup>1</sup> uso esclusivo in NPT (nutrizione parenterale)

B05XA03	Sodio cloruro	ev	C
B05XA04	Ammonio cloruro	ev	C
B05XA05	Magnesio solfato	ev	C
B05XA06	Potassio fosfato	ev	C
B05XA07	Calcio cloruro	ev	C
B05XA08	Sodio acetato	ev	C
B05XA11	Magnesio cloruro	ev	C
B05XA15	Potassio lattato	ev	C
B05XA16	Soluzione cardioplegica	ev	C
Φ B05XA30	Associazioni di elettroliti	ev	C
<u>B05XC</u>	<u>Vitamine</u>		
B05XC	Complesso vitaminico	ev	H OSP
B05XC	Retinolo + Ergocalciferolo + Tocoferolo alfa + Fitomenadione	ev	H OSP
<b>B05Z</b>	<b>Emodialitici ed emofiltrati</b>		
<u>B05ZA</u>	<u>Emodialitici, concentrati</u>		
Φ B05ZA	Soluzioni per emodialisi	ev	C
<u>B05ZB</u>	<u>Emofiltrati</u>		
Φ B05ZB	Soluzioni per emofiltrazione	ev	C
<b>B06</b>	<b>Altri agenti ematologici</b>		
<b>B06A</b>	<b>Altri agenti ematologici</b>		
<u>B06AB</u>	<u>Altri preparati ematologici</u>		
B06AB01	Ematina	ev	H OSP





## C Sistema cardiovascolare

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **C01** *Terapia cardiaca*

#### **C01A** **Glicosidi cardiaci**

##### C01AA Glicosidi digitalici

C01AA05	Digossina	os, ev	A, A
C01AA08	Metildigossina	os, ev	A, A

#### **C01B** **Antiaritmici, classe I e III**

##### C01BA Antiaritmici, classe IA

C01BA	Diidrochinidina	os	A	
C01BA01	Chinidina	os	A	
C01BA02	Procainamide	ev, im	C, C	
C01BA03	Disopiramide	os	A	
C01BA05	Ajmalina	ev	gal	[uso diagnostico]

##### C01BB Antiaritmici, classe IB

C01BB01	Lidocaina	ev, im	gal
C01BB02	Mexiletina	os, ev	A, A

##### C01BC Antiaritmici, classe IC

C01BC03	Propafenone	os, ev	A, A
C01BC04	Flecainide	os, ev	A, H OSP

##### C01BD Antiaritmici, classe III

C01BD01	Amiodarone	os, ev	A, A	
C01BD05	Ibutilide	ev	C	
C01BD07	Dronedarone <sup>DD</sup>	os	A	PT-RER [DocPTR n.114]

#### **C01C** **Stimolanti cardiaci, esclusi i glicosidi cardiaci**

##### C01CA Adrenergici e dopaminergici

C01CA01	Etilefrina	os, ev, im, sc	C, C, C, C
C01CA02	Isoproterenolo	ev, im	C
C01CA03	Noradrenalina	ev	C-H OSP

C01CA04	Dopamina	ev	H OSP		
C01CA07	Dobutamina	ev	H OSP		
C01CA19	Fenoldopam	ev	H OSP		
C01CA24	Adrenalina	ev, im, sc	A-H RR, A-H RR, A-H RR	PT-RER	
<u>C01CE</u>	<u>Inibitori della fosfodiesterasi</u>				
C01CE03	Enoximone	ev	H OSP		
<u>C01CX</u>	<u>Altri stimolanti cardiaci</u>				
C01CX08	Levosimendan	ev	C		[DocPTR n.8]
<b>C01D</b>	<b>Vasodilatatori usati nelle malattie cardiache</b>				
<u>C01DA</u>	<u>Nitrati organici</u>				
C01DA02	Nitroglicerina	ev, sl, td	H OSP, A, A		
§ C01DA08	Isosorbide dinitrato	os, ev	A-C, H OSP		
§ C01DA14	Isosorbide mononitrato	os	A		
<b>C01E</b>	<b>Altri preparati cardiaci</b>				
<u>C01EA</u>	<u>Prostaglandine</u>				
C01EA01	Alprostadil	ev	H OSP		
<u>C01EB</u>	<u>Altri preparati cardiaci</u>				
C01EB10	Adenosina	ev	C		
C01EB17	Ivabradina	os	A	PT-RER	[DocPTR n.95]
C01EB18	Ranolazina <sup>DD</sup>	os	A	PT-RER	[DocPTR n.123]
C01EB19	Icatibant	sc	H RR	PT	[DocPTR n.141]
<b>C02</b>	<b>Antiipertensivi</b>				
<b>C02A</b>	<b>Sostanze antiadrenergiche ad azione centrale</b>				
<u>C02AB</u>	<u>Metildopa</u>				
C02AB01	Metildopa	os	A-C		
<u>C02AC</u>	<u>Agonisti dei recettori dell'imidazolina</u>				
C02AC01	Clonidina	os, ev, im, td	A, A, A, A		
<b>C02C</b>	<b>Sostanze antiadrenergiche ad azione periferica</b>				
<u>C02CA</u>	<u>Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici</u>				
C02CA04	Doxazosina	os	A		
C02CA06	Urapidil	ev	H OSP		
<b>C02D</b>	<b>Sostanze ad azione sulla muscolatura liscia arteriolare</b>				
<u>C02DD</u>	<u>Derivati nitroferriicianurici</u>				
C02DD01	Nitroprussiato	ev	C		
<b>C02K</b>	<b>Altri antiipertensivi</b>				
<u>C02KX</u>	<u>Altri antiipertensivi</u>				

#	C02KX01	Bosentan <sup>DD</sup>	os	A-H RRL	RMP* [DocPTR n.77]
#	C02KX02	Ambrisentan <sup>DD</sup>	os	A	[DocPTR n.77]

**C03 Diuretici****C03A Diuretici ad azione diuretica minore, tiazidi**C03AA Tiazidi, non associate

§	C03AA03	Idroclorotiazide	os	A
---	---------	------------------	----	---

**C03B Diuretici ad azione diuretica minore, escluse le tiazidi**C03BA Sulfonamidi, non associate

§	C03BA04	Clortalidone	os	A
§	C03BA08	Metolazone	os	A
§	C03BA11	Indapamide	os	A

**C03C Diuretici ad azione diuretica maggiore**C03CA Sulfonamidi, non associate

\$	C03CA01	Furosemide	os, ev, im	A, A-H OSP, A-H OSP
\$	C03CA03	Piretanide	os	C
\$	C03CA04	Torasemide	os, ev	A, A-H OSP

C03CC Derivati dell'acido arilossiacetico

C03CC01	Acido etacrinico	os, ev	C, C
---------	------------------	--------	------

**C03D Farmaci risparmiatori di potassio**C03DA Antagonisti dell'aldosterone

#	C03DA01	Spironolattone	os	A
#	C03DA02	Canrenoato potassico	os, ev	A, H OSP
#	C03DA03	Canrenone	os	A

**C03E Diuretici e farmaci risparmiatori di potassio in associazione**C03EA Diuretici ad azione diuretica minore e farmaci risparmiatori di potassio

C03EA01	Amiloride + Idroclorotiazide	os	A
---------	------------------------------	----	---

**C05 Vasoprotettori****C05A Antiemorroidali per uso topico**C05AA Prodotti a base di corticosteroidi

C05AA	Preparazioni antiemorroidarie + cortisonici	loc	C
-------	---	-----	---

C05AD Prodotti a base di anestetici locali

C05AD	Preparazioni antiemorroidarie + anestetici locali	loc	C
-------	---	-----	---

C05BB Sostanze sclerosanti per iniezioni locali

C05BB02	Polidocanolo	loc	C
---------	--------------	-----	---

\* RMP da considerarsi limitatamente per l'indicazione: per ridurre il numero di nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive.

<b>C07</b>	<b>Betabloccanti</b>		
<b>C07A</b>	<b>Betabloccanti</b>		
<u>C07AA</u>	<u>Betabloccanti, non selettivi</u>		
§ C07AA03	Pindololo	os	A
§ C07AA05	Propranololo	os, ev	A, A
C07AA07	Sotalolo	os	A
<u>C07AB</u>	<u>Betabloccanti, selettivi</u>		
\$ C07AB02	Metoprololo	os, ev	A, H OSP
\$ C07AB03	Atenololo	os, ev	A, A
\$ C07AB04	Acebutololo	os	A
\$ C07AB07	Bisoprololo	os	A
C07AB09	Esmololo	ev	H OSP
\$ C07AB12	Nebivololo	os	A
<u>C07AG</u>	<u>Bloccanti dei recettori alfa- e beta- adrenergici</u>		
C07AG01	Labetalolo	os, ev	A, H OSP
C07AG02	Carvedilolo	os	A
<b>C07C</b>	<b>Betabloccanti ed altri diuretici</b>		
<u>C07CB</u>	<u>Betabloccanti selettivi ed altri diuretici</u>		
C07CB03	Atenololo + Clortalidone	os	A
<b>C08</b>	<b>Calcioantagonisti</b>		
<b>C08C</b>	<b>Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare</b>		
<u>C08CA</u>	<u>Derivati diidropiridinici</u>		
§ C08CA01	Amlodipina	os	A
§ C08CA02	Felodipina	os	A
§ C08CA05	Nifedipina	os	A
C08CA06	Nimodipina	ev	H OSP
<b>C08D</b>	<b>Calcioantagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto</b>		
<u>C08DA</u>	<u>Derivati fenilalchilaminici</u>		
C08DA01	Verapamil	os, ev	A, A
<u>C08DB</u>	<u>Derivati benzotiazepinici</u>		
C08DB01	Diltiazem	os, ev	A, A
<b>C09</b>	<b>Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina</b>		
<b>C09A</b>	<b>Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati</b>		
<u>C09AA</u>	<u>Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati</u>		
§ C09AA01	Captopril	os	A
§ C09AA02	Enalapril	os	A
§ C09AA03	Lisinopril	os	A

[DocPTR  
n.129]

§	C09AA04	Perindopril	os	A		
§	C09AA05	Ramipril	os	A		
<b>C09B</b>		<b>Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina</b>				
	<u>C09BA</u>	<u>Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e diuretici *</u>				
\$	C09BA02	Enalapril + Idroclorotiazide	os	A		
\$	C09BA03	Lisinopril + Idroclorotiazide	os	A		
\$	C09BA05	Ramipril + Idroclorotiazide	os	A		
<b>C09C</b>		<b>Antagonisti dell'angiotensina II</b>				
	<u>C09CA</u>	<u>Antagonisti dell'angiotensina II, non associati</u>				[DocPTR n.129]
#	C09CA01	Losartan	os	A		
#	C09CA03	Valsartan	os	A		
#	C09CA04	Irbesartan	os	A		
#	C09CA06	Candesartan	os	A		
#	C09CA07	Telmisartan	os	A		
<b>C09D</b>		<b>Antagonisti dell'angiotensina II, in associazione</b>				
	<u>C09DA</u>	<u>Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici*</u>				
&	C09DA01	Losartan + Idroclorotiazide	os	A		
&	C09DA03	Valsartan + Idroclorotiazide	os	A		
&	C09DA04	Irbesartan + Idroclorotiazide	os	A		
&	C09DA06	Candesartan + Idroclorotiazide	os	A		
&	C09DA07	Telmisartan + Idroclorotiazide	os	A		
<b>C10</b>		<b>Sostanze ipolipemizzanti</b>				
<b>C10A</b>		<b>Ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti</b>				
	<u>C10AA</u>	<u>Inibitori della HMG CoA reduttasi</u>				[DocPTR n.38]
§	C10AA01	Simvastatina	os	A/13		
§	C10AA03	Pravastatina	os	A/13		
§	C10AA04	Fluvastatina	os	A/13		
§	C10AA05	Atorvastatina	os	A/13		
§	C10AA07	Rosuvastatina	os	A/13	[Lett. Minsal]	
	<u>C10AB</u>	<u>Fibrati</u>				
\$	C10AB04	Gemfibrozil	os	A/13		
\$	C10AB05	Fenofibrato	os	A/13		
	<u>C10AC</u>	<u>Sequestranti degli acidi biliari</u>				
	C10AC01	Colestiramina	os	A		
	<u>C10AX</u>	<u>Altri ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti</u>				[DocPTR n.38]
	C10AX06	Omega-3-trigliceridi	os	A/13		

\* Le CPF scelgano le combinazioni fisse in base all' ACE inibitore scelto come monocomposto

\* Le CPF scelgano le combinazioni fisse in base al sartano scelto come monocomposto

C10BA	<u>Inibitori delle HMG CoA reduttasi in associazione con altri agenti ipolipemizzanti</u>				[DocPTR n.38]
C10BA02	Ezetimibe + Simvastatina	os		A/13	[DocPTR n.26]

## D Dermatologici

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **D01 Antimicotici per uso dermatologico**

#### **D01A Antimicotici per uso topico**

##### D01AC Derivati imidazolici e triazolici

§	D01AC01	Clotrimazolo	loc	C
§	D01AC02	Miconazolo	loc	C
§	D01AC03	Econazolo	loc	C
§	D01AC07	Tioconazolo	loc	C
§	D01AC08	Ketoconazolo	loc	C
§	D01AC10	Bifonazolo	loc	C
§	D01AC12	Fenticonazolo	loc	C

#### **D01B Antimicotici per uso sistemico**

##### D01BA Antimicotici per uso sistemico

	D01BA01	Griseofulvina	os	A
	D01BA02	Terbinafina	os	A

### $\Phi$ **D03 Preparati per il trattamento di ferite e ulcerazioni**

### **D05 Antipsoriasici**

#### **D05A Antipsoriasici per uso topico**

##### D05AA Catrami

	D05AA	Catrame di carbon fossile	loc	m.p.
--	-------	---------------------------	-----	------

##### D05AX Altri antipsoriasici per uso topico

§	D05AX02	Calcipotriolo	loc	A
§	D05AX03	Calcitriolo	loc	A
§	D05AX04	Tacalcitolo	loc	A
§	D05AX05	Tazarotene	loc	A

#### **D05B Antipsoriasici per uso sistemico**

<u>D05BA</u>	<u>Psoraleni per uso sistemico</u>			
D05BA02	Metoxalene	os	C	
<u>D05BB</u>	<u>Retinoidi per il trattamento della psoriasi</u>			
D05BB02	Acitretina	os	A	
<b>D06</b>	<b><i>Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico</i></b>			
<b>D06A</b>	<b>Antibiotici per uso topico</b>			
<u>D06AX</u>	<u>Altri antibiotici per uso topico</u>			
D06AX01	Acido fusidico	loc	C	
D06AX09	Mupirocina	loc	C	
<b>D06B</b>	<b>Chemioterapici per uso topico</b>			
<u>D06BA</u>	<u>Sulfamidici</u>			
D06BA01	Sulfadiazina argentica	loc	C-H OSP	
<u>D06BB</u>	<u>Antivirali</u>			
D06BB03	Aciclovir	loc	C	
D06BB10	Imiquimod	loc	A	PT, RMP [DocPTR n.31]
<b>D07</b>	<b><i>Corticosteroidi, preparati dermatologici</i></b>			
<b>D07A</b>	<b>Corticosteroidi, non associati</b>			
<u>D07AB</u>	<u>Corticosteroidi, moderatamente attivi (gruppo II)</u>			
§ D07AB02	Idrocortisone butirrato	loc	A/88	
§ D07AB09	Triamcinolone	loc	A/88	
§ D07AB10	Alclometasone	loc	A/88	
§ D07AB19	Desametasone	loc	A/88	
<u>D07AC</u>	<u>Corticosteroidi, attivi (gruppo III)</u>			
# D07AC01	Betametasone	loc	A/88	
# D07AC03	Desossimetasone	loc	A/88	
# D07AC04	Fluocinolone	loc	A/88	
# D07AC06	Diflucortolone	loc	A/88	
# D07AC08	Fluocinonide	loc	A/88	
# D07AC15	Beclometasone	loc	A/88	
# D07AC17	Fluticasone	loc	A/88	
<u>D07AD</u>	<u>Corticosteroidi, molto attivi (gruppo IV)</u>			
D07AD01	Clobetasolo	loc	A/88	
<b>D08</b>	<b><i>Antisettici e disinfettanti</i></b>			
Φ <b>D08A</b>	<b>Antisettici e disinfettanti</b>			
<b>D11</b>	<b><i>Altri preparati dermatologici</i></b>			
<b>D11A</b>	<b>Altri preparati dermatologici</b>			



---

<u>D11AH</u>	Agenti per dermatiti atopiche esclusi i corticosteroidi				
D11AH01	Tacrolimus	loc		A RRL	
<u>D11AX</u>	Altri dermatologici				
D11AX19	Alitretinoina	os		H RNRL	[DocPTR n.133], [Scheda AIFA online]



## G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo Φ non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **G01 Antimicrobici e antiseptici ginecologici**

#### **G01A Antimicrobici e antiseptici, escluse le associazioni con corticosteroidi**

##### G01AF Derivati imidazolici

§	G01AF01	Metronidazolo	loc	C
§	G01AF02	Clotrimazolo	loc	C
§	G01AF04	Miconazolo	loc	C
§	G01AF05	Econazolo	loc	C

##### G01AX Altri antimicrobici e antiseptici

\$	G01AX05	Nifuratel	os, loc	C,C
\$	G01AX11	Iodopovidone	loc	C
\$	G01AX12	Ciclopiroxolamina	loc	C

### **G02 Altri ginecologici**

#### **G02A Ocitocici**

##### G02AB Alcaloidi della segale cornuta

G02AB01	Metilergometrina	os, ev, im	A, A, A
G02AB03	Ergometrina	ev	C

##### G02AD Prostaglandine

G02AD02	Dinoprostone	ev, loc	H OSP, C-H OSP
G02AD03	Gemeprost	loc	H OSP
G02AD05	Sulprostone	ev	H OSP

#### **G02B Contraccettivi per uso topico**

##### G02BA Contraccettivi intrauterini

G02BA03	Levonorgestrel <sup>1</sup>	loc	C	RMP
---------	-----------------------------	-----	---	-----

<sup>1</sup> limitatamente al trattamento della menorragia idiopatica in donne di qualsiasi età con segni clinici/di laboratorio di anemizzazione che presentano una indicazione a isterectomia/ablazione endometriale in quanto i trattamenti alternativi (acido tranexamico, progestinici orali) si sono dimostrati inefficaci o non tollerati.

<b>G02C</b>	<b>Altri preparati ginecologici</b>			
<u>G02CA</u>	<u>Simpaticomimetici, tocolitici</u>			
G02CA01	Ritodrina	os, ev	A, A	
<u>G02CB</u>	<u>Inibitori della prolattina</u>			
§ G02CB01	Bromocriptina	os	A	
§ G02CB03	Cabergolina	os	A	
<u>G02CX</u>	<u>Altri ginecologici</u>			
G02CX01	Atosiban acetato	ev	H OSP	
<b>G03</b>	<b>Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale</b>			
<b>G03B</b>	<b>Androgeni</b>			
<u>G03BA</u>	<u>Derivati del 3-ossoandrostene (4)</u>			
G03BA03	Testosterone	os, im	A/36-C, A/36-C <sup>DD 2</sup>	PT
<b>G03D</b>	<b>Progestinici</b>			
<u>G03DA</u>	<u>Derivati del pregnene (4)</u>			
\$ G03DA02	Medrossiprogesterone	os	A-C	
\$ G03DA04	Progesterone	loc, im	A	
<u>G03DB</u>	<u>Derivati del pregnadiene</u>			
\$ G03DB01	Didrogesterone	os	A	
<u>G03DC</u>	<u>Derivati dell'estrene</u>			
\$ G03DC02	Noretisterone	os	A	
<b>G03G</b>	<b>Gonadotropine ed altri stimolanti dell'ovulazione</b>			
<u>G03GA</u>	<u>Gonadotropine</u>			
G03GA01	Gonadotropina corionica	im	A	
G03GA02	Menotropina	im	A/74	PT
G03GA04	Urofollitropina	sc, im	A/74, A/74	PT
G03GA05	Follitropina alfa	sc	A/74	PT
G03GA06	Follitropina beta	sc, im	A/74, A/74	PT
G03GA07	Lutropina alfa	sc	A/74	PT
<b>G03H</b>	<b>Antiandrogeni</b>			
<u>G03HA</u>	<u>Antiandrogeni, non associati</u>			
G03HA01	Ciproterone	os, im	A, A	
<b>G03X</b>	<b>Altri ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale</b>			
<u>G03XA</u>	<u>Antigonadotropine e sostanze similari</u>			
G03XA01	Danazolo	os	A-C	
<u>G03XB</u>	<u>Antiprogestinici</u>			
G03XB01	Mifepristone	os	H OSP	

<sup>2</sup> con prescrizione da parte di centri di endocrinologia per pazienti ipogonadici che non hanno risposto al trattamento con le formulazioni di testosterone previste dalla nota AIFA 36.

<u>G03XC</u>	<u>Modulatori selettivi del recettore degli estrogeni</u>					
G03XC01	Raloxifene	os		A/79		
<b>G04</b>	<b>Urologici</b>					
<b>G04B</b>	<b>Altri urologici, inclusi gli antispastici</b>					
<u>G04BD</u>	<u>Antispastici urinari</u>					
G04BD04	Ossibutinina	os		A/87-C		
<u>G04BE</u>	<u>Farmaci usati nella disfunzione dell'erezione</u>					
G04BE01	Alprostadil	intracaver		A/75		
# G04BE03	Sildenafil <sup>3 DD</sup>	os		A	PT-RER	[DocPTR n.77] [DocPTR n.67]
G04BE03	Sildenafil <sup>DD</sup>	os		C/75	PT	[DocPTR n.44]
G04BE08	Tadalafil <sup>DD</sup>	os		C/75	PT	[DocPTR n.44]
# G04BE08	Tadalafil <sup>3 DD</sup>	os		A	PT-RER	[DocPTR n.77] [DocPTR n.146]
G04BE09	Vardenafil <sup>DD</sup>	os		C/75	PT	[DocPTR n.44]
<b>G04C</b>	<b>Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna</b>					
<u>G04CA</u>	<u>Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici</u>					
§ G04CA01	Alfuzosina	os		A		
§ G04CA02	Tamsulosina	os		A		
§ G04CA03	Terazosina	os		A		
<u>G04CB</u>	<u>Inibitori della testosterone-5-alfa riduttasi</u>					
£ G04CB01	Finasteride	os		A		
£ G04CB02	Dutasteride	os		A		

3 Trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale II e III dell'OMS



## H Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **H01 Ormoni ipofisari, ipotalamici e analoghi**

#### **H01A Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi**

##### H01AA ACTH

H01AA02	Tetracosactide	ev	C		[uso diagnostico]
---------	----------------	----	---	--	-------------------

##### H01AC Somatropina e agonisti

H01AC01	Somatropina	im	A/39	PT	[DocPTR n.118]
---------	-------------	----	------	----	----------------

H01AC01	Somatropina EP2K-99	im	A/39	PT	[DocPTR n.118]
---------	---------------------	----	------	----	----------------

##### H01AX Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi

H01AX01	Pegvisomant	ev	H RNRL		
---------	-------------	----	--------	--	--

#### **H01B Ormoni del lobo posteriore dell'ipofisi**

##### H01BA Vasopressina e analoghi

H01BA02	Desmopressina	os, ev, im, nas	A, A, A, A	PT	
---------	---------------	-----------------	------------	----	--

H01BA04	Terlipressina	ev	H OSP		
---------	---------------	----	-------	--	--

##### H01BB Ossitocina e suoi derivati

H01BB02	Ossitocina	ev, im	H OSP, H OSP		
---------	------------	--------	--------------	--	--

#### **H01C Ormoni ipotalamici**

##### H01CA Ormoni liberatori delle gonadotropine

H01CA01	Gonadorelina	sc, ev	C, C	PT	
---------	--------------	--------	------	----	--

##### H01CB Ormone anticrescita

H01CB01	Somatostatina	ev	H OSP, H RR		
---------	---------------	----	-------------	--	--

H01CB02	Octreotide	sc, im	A/40, A/40	PT	
---------	------------	--------	------------	----	--

H01CB03	Lanreotide	im	A/40	PT	
---------	------------	----	------	----	--

### **H02 Corticosteroidi sistemici**

<b>H02A</b>	<b>Corticosteroidi sistemici, non associati</b>				
<u>H02AA</u>	<u>Mineralcorticoidi</u>				
H02AA02	Fludrocortisone	os	est		
<u>H02AB</u>	<u>Glucocorticoidi</u>				
§ H02AB01	Betametasone [d. az. lunga]	os, ev, im	A, A, A		
§ H02AB02	Desametasone [d. az. lunga]	os, ev, im	A, A, A		
# H02AB03	Fluocortolone [d. az. breve]	os	A		
\$ H02AB04	Metilprednisolone [d. az. intermedia]	os, ev, im	A, A, A		
\$ H02AB07	Prednisone [d. az. intermedia]	os	A		
\$ H02AB08	Triamcinolone [d. az. intermedia]	im	A		
# H02AB09	Idrocortisone [d. az. breve]	os, ev, im	est, A-C, A-C		
# H02AB10	Cortisone [d. az. breve]	os	A		
<b>H03</b>	<b>Terapia tiroidea</b>				
<b>H03A</b>	<b>Preparati tiroidei</b>				
<u>H03AA</u>	<u>Ormoni tiroidei</u>				
H03AA01	Levotiroxina	os	A		
H03AA02	Liotironina	os, ev	A, est		
<b>H03B</b>	<b>Preparati antitiroidei</b>				
<u>H03BA</u>	<u>Tiouracilici</u>				
H03BA02	Propiltiouracile	os	est		
<u>H03BB</u>	<u>Derivati imidazolici contenenti zolfo</u>				
H03BB02	Tiamazolo	os	A		
<u>H03BC</u>	<u>Perclorati</u>				
H03BC01	Potassio perclorato	os	A		
<b>H03C</b>	<b>Terapia iodica</b>				
<u>H03CA</u>	<u>Terapia iodica</u>				
H03CA	Potassio ioduro	os, ev	gal		
<b>H04</b>	<b>Ormoni pancreatici</b>				
<b>H04A</b>	<b>Ormoni glicogenolitici</b>				
<u>H04AA</u>	<u>Ormoni glicogenolitici</u>				
H04AA01	Glucagone	ev, im	A-H OSP, A-H OSP		
<b>H05</b>	<b>Calcio-omeostatici</b>				
<b>H05A</b>	<b>Ormoni paratiroidei e analoghi</b>				
<u>H05AA</u>	<u>Ormoni paratiroidei e analoghi</u>				
H05AA02	Teriparatide	sc	A/79	PT	[DocPTR n.14]
<b>H05B</b>	<b>Agenti antiparatiroidei</b>				
<u>H05BA</u>	<u>Preparati a base di calcitonina</u>				
H05BA01	Calcitonina di salmone	ev, im, sc	A/41, A/41, A/41		
<u>H05BX</u>	<u>Altre sostanze paratiroidee</u>				



---

H05BX01	Cinacalcet	os	A	PT, PT- RER <sup>1</sup>	[DocPTR n.25 [DocPTR n.120]
H05BX02	Paracalcitolo	os, ev	A, A	PT- RER	[DocPTR n.59] [DocPTR n.120]

---

<sup>1</sup>Limitatamente al trattamento dell'iperparatiroidismo secondario.



## J Antimicrobici generali per uso sistemico

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **J01 Antibatterici per uso sistemico**

#### **J01A Tetracicline**

##### J01AA Tetracicline

§	J01AA02	Doxiciclina	os	A-C	
§	J01AA08	Minociclina	os	A-C	
	J01AA12	Tigeciclina	ev	H OSP	RMP [DocPTR n.48]

#### **J01B Amfenicoli**

##### J01BA Amfenicoli

	J01BA01	Cloramfenicolo	ev, im	A, A	
--	---------	----------------	--------	------	--

#### **J01C Antibatterici beta-lattamici, penicilline**

##### J01CA Penicilline ad ampio spettro

	J01CA01	Ampicillina	os, ev, im	A, A-C, A-C	
	J01CA04	Amoxicillina	os	A-C	
	J01CA10	Mezlocillina	im	A/55	
	J01CA12	Piperacillina	ev, im	A/55-H OSP, A/55-H OSP	

##### J01CE Penicilline sensibili alla beta-lattamasi

	J01CE01	Benzilpenicillina	im	A	
	J01CE02	Fenossimetilpenicillina	os	est	
	J01CE08	Benzilpenicillina benzatinica	im	A	

##### J01CF Penicilline resistenti alla beta-lattamasi

	J01CF04	Oxacillina	ev, im	A, A	
--	---------	------------	--------	------	--

##### J01CR Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi

	J01CR01	Ampicillina + Sulbactam	ev, im	A/55-H OSP, A/55-H OSP	
	J01CR02	Amoxicillina + Acido clavulanico	os, ev	A, H OSP	
	J01CR05	Piperacillina + Tazobactam	ev, im	A/55-H OSP, A/55-H OSP	

#### **J01D Altri antibatterici beta-lattamici**

<u>J01DB</u>	<u>Cefalosporine di prima generazione</u>			
\$ J01DB01	Cefalexina	os	A	
\$ J01DB03	Cefalotina	ev, im	A, A	
\$ J01DB04	Cefazolina	ev, im	A-C, A-C	
<u>J01DC</u>	<u>Cefalosporine di seconda generazione</u>			
\$ J01DC01	Cefoxitina	ev, im	A-H OSP, A-H OSP	
\$ J01DC02	Cefuroxima axetil	os	A	
\$ J01DC02	Cefuroxima	ev, im	A, A	
\$ J01DC03	Cefamandolo	ev, im	A, A	
\$ J01DC04	Cefaclor	os	A	
\$ J01DC06	Cefonicid	im	A	
\$ J01DC10	Cefprozil	os	A	
<u>J01DD</u>	<u>Cefalosporine di terza generazione</u>			
# J01DD01	Cefotaxima	ev, im	A-H OSP, A-H OSP	
# J01DD02	Ceftazidima	ev, im	A/55-H OSP, A/55-H OSP	
# J01DD04	Ceftriaxone	ev, im	A-H OSP, A-H OSP	
# J01DD07	Ceftizoxima	ev, im	A-H OSP, A-H OSP	
# J01DD08	Cefixima	os	A	
# J01DD09	Cefodizima	ev, im	A-H OSP, A-H OSP	
# J01DD12	Cefoperazone	im	A	
# J01DD13	Cefpodoxina proxetil	os	A	
# J01DD14	Ceftibuten	os	A	
<u>J01DE</u>	<u>Cefalosporine di quarta generazione</u>			
J01DE01	Cefepime	ev, im	A/55-H OSP, A/55-H OSP	
<u>J01DF</u>	<u>Monobattami</u>			
J01DF01	Aztreonam	ev, im	A/56, A/56	
<u>J01DH</u>	<u>Carbapenemi</u>			
J01DH02	Meropenem	ev	H OSP	
J01DH03	Ertapenem	ev	H OSP	RMP [DocPTR n.50]
J01DH51	Imipenem + Cilastatina	ev, im	H OSP, A/56	
<b>J01E</b>	<b>Sulfamidici e trimetoprim</b>			
<u>J01EC</u>	<u>Sulfamidici ad azione intermedia</u>			
J01EC02	Sulfadiazina	os	A	
<u>J01EE</u>	<u>Associazioni di sulfamidici con trimetoprim, inclusi i derivati</u>			
J01EE01	Sulfametoxazolo + Trimetoprim	os, ev	A, A	
<b>J01F</b>	<b>Macrolidi e lincosamidi</b>			
<u>J01FA</u>	<u>Macrolidi</u>			
\$ J01FA01	Eritromicina	os, ev, im	A, A, A	
\$ J01FA02	Spiramicina	os	A	
\$ J01FA06	Roxitromicina	os	A	
\$ J01FA07	Josamicina	os	A	
\$ J01FA09	Claritromicina	os, ev	A, H OSP	
\$ J01FA10	Azitromicina	os, ev	A, H OSP	

\$	J01FA11	Miocamicina	os	A	
	J01FA15	Telitromicina	os	A	RMP
	<u>J01FF</u>	<u>Lincosamidi</u>			
£	J01FF01	Clindamicina	os, ev, im	A, A, A	
£	J01FF02	Lincomicina	ev, im	A, A	
	<u>J01FG</u>	<u>Streptogramine</u>			
	J01FG02	Quinupristin + Dalfopristin	ev	H OSP	RMP
	<b>J01G</b>	<b>Antibatterici aminoglicosidici</b>			
	<u>J01GA</u>	<u>Streptomicine</u>			
	J01GA01	Streptomicina	im	A	
	<u>J01GB</u>	<u>Altri aminoglicosidi</u>			
#	J01GB01	Tobramicina <sup>DD</sup>	ev, im	A/55, A/55	
#	J01GB03	Gentamicina	ev, im	A/55-H OSP, A/55-H OSP	
#	J01GB06	Amikacina	ev, im	A/55-H OSP, A/55-H OSP	
#	J01GB07	Netilmicina	ev, im	A/55, A/55	
	<b>J01M</b>	<b>Antibatterici chinolonici</b>			
	<u>J01MA</u>	<u>Fluorochinoloni</u>			
&	J01MA01	Ofloxacina	os	A	
&	J01MA02	Ciprofloxacina	os, ev	A, H OSP	
&	J01MA03	Pefloxacina	os, ev	A, H OSP	
&	J01MA06	Norfloxacina	os	A	
&	J01MA07	Lomefloxacina	os	A	
&	J01MA12	Levofloxacina *	os, ev	A, H OSP	
	J01MA14	Moxifloxacina *	os	A	
	<u>J01MB</u>	<u>Altri chinolonici</u>			
	J01MB04	Acido pipemidico	os	A	
	<b>J01X</b>	<b>Altri antibatterici</b>			
	<u>J01XA</u>	<u>Antibatterici glicopeptidici</u>			
	J01XA01	Vancomicina	os, ev	H OSP, H OSP	
	J01XA02	Teicoplanina	ev, im	A/56, A/56	RMP
	<u>J01XB</u>	<u>Polimixine</u>			
	J01XB01	Colistina	im	C	
	<u>J01XD</u>	<u>Derivati imidazolici</u>			
	J01XD01	Metronidazolo	ev	A-H OSP	
	<u>J01XE</u>	<u>Derivati nitrofuranci</u>			
	J01XE01	Nitrofurantoina	os	A	
	<u>J01XX</u>	<u>Altri antibatterici</u>			
	J01XX01	Fosfomicina	os	A	
	J01XX04	Spectinomina	im	A	
	J01XX08	Linezolid	os <sup>DD</sup> , ev	A, H OSP	RMP

\* Per le infezioni da pneumococco limitare la scelta ai composti contrassegnati con asterisco

J01XX09	Daptomicina	ev	H OSP	RMP [DocPTR n.53]
<b>J02</b>	<b>Antimicotici per uso sistemico</b>			
<b>J02A</b>	<b>Antimicotici per uso sistemico</b>			[DocPTR n.2]
<u>J02AA</u>	<u>Antibiotici</u>			
J02AA01	Amfotericina B liposomiale	ev	C	
J02AA01	Amfotericina B	ev	H OSP	RMP [DocPTR n.110]
<u>J02AB</u>	<u>Derivati imidazolici</u>			
<u>J02AC</u>	<u>Derivati triazolici</u>			
J02AC01	Fluconazolo	os, ev	A, H OSP	
J02AC02	Itraconazolo	os, ev	A, H OSP	
J02AC03	Voriconazolo	os <sup>DD</sup> , ev	A, H RNRL	RMP [DocPTR n.110]
J02AC04	Posaconazolo <sup>DD</sup>	os	A	RMP [DocPTR n.45] [DocPTR n.110]
<u>J02AX</u>	<u>Altri antimicotici per uso sistemico</u>			
J02AX01	Flucitosina	ev	H OSP	
J02AX04	Caspofungin	ev	H OSP	RMP [DocPTR n.110]
<b>J04</b>	<b>Antimicobatteri</b>			
<b>J04A</b>	<b>Farmaci per il trattamento della tubercolosi</b>			
<u>J04AB</u>	<u>Antibiotici</u>			
J04AB01	Cicloserina	os	est	
J04AB02	Rifampicina	os, ev	A, A	
J04AB04	Rifabutina	os	A/56	
<u>J04AC</u>	<u>Idrazidi</u>			
J04AC01	Isoniazide	os, ev, im	A, A-C, A-C	
<u>J04AK</u>	<u>Altri farmaci per il trattamento della tubercolosi</u>			
J04AK01	Pirazinamide	os	A	
J04AK02	Etambutolo	os, ev, im	A-C, C, C	
<u>J04AM</u>	<u>Associazioni di farmaci per il trattamento della tubercolosi</u>			
J04AM02	Rifampicina + Isoniazide	os	A	
J04AM03	Etambutolo + Isoniazide + Piridossina	os	A	
J04AM05	Rifampicina + Isoniazide + Pirazinamide	os	A	
J04AM06	Rifampicina + Isoniazide + Pirazinamide + Etambutolo	os	A	
<b>J04B</b>	<b>Farmaci per il trattamento della lebbra</b>			
<u>J04BA</u>	<u>Farmaci per il trattamento della lebbra</u>			
J04BA02	Dapsone	os	est	
<b>J05</b>	<b>Antivirali per uso sistemico</b>			
<b>J05A</b>	<b>Antivirali ad azione diretta</b>			

<u>J05AB</u>	<u>Nucleosidi e nucleotidi escl. inibitori della transcriptasi inversa</u>				
J05AB01	Aciclovir	os, ev	A/84, A/84-H OSP		
J05AB04	Ribavirina	os <sup>DD</sup> , inal	A, A		[DocPTR n.6]
J05AB06	Ganciclovir	ev	H OSP		
J05AB11	Valaciclovir	os	A/84		
J05AB12	Cidofovir	ev	H OSP		
J05AB14	Valganciclovir	os	A		PT
<u>J05AD</u>	<u>Derivati dell'acido fosfonico</u>				
J05AD01	Foscarnet	ev	H OSP		
<u>J05AE</u>	<u>Inibitori della proteasi</u>				
J05AE01	Saquinavir	os	H RNRL		
J05AE02	Indinavir	os	H RNRL		
J05AE03	Ritonavir	os	H RNRL		
J05AE04	Nelfinavir	os	H RNRL		
J05AE06	Lopinavir + Ritonavir	os	H RNRL		
J05AE07	Fosamprenavir	os	H RNRL		
J05AE08	Atazanavir	os	H RNRL		
J05AE09	Tipranavir	os	H RNRL		
J05AE10	Darunavir	os	H RNRL		
<u>J05AF</u>	<u>Inibitori della transcriptasi inversa, nucleosidi</u>				
J05AF01	Zidovudina	os, ev	A, A		
J05AF02	Didanosina	os	H RNRL		
J05AF04	Stavudina	os	H RNRL		
J05AF05	Lamivudina	os	A-H RNRL		PT- AIFA [DocPTR n.103]
J05AF06	Abacavir	os	H RNRL		
J05AF07	Tenofovir	os	H RNRL		[DocPTR n.103]
J05AF08	Adefovir dipivoxil <sup>DD</sup>	os	A		[DocPTR n.103]
J05AF09	Emtricitabina	os	H RNRL		
J05AF10	Entecavir <sup>DD</sup>	os	A		[DocPTR n.52] [DocPTR n.103]
J05AF11	Telbivudina <sup>DD</sup>	os	A		[DocPTR n.76] [DocPTR n.103]
<u>J05AG</u>	<u>Inibitori della transcriptasi inversa, non nucleosidi</u>				
J05AG01	Nevirapina	os	H RNRL		
J05AG03	Efavirenz	os	H RNRL		
J05AG04	Etravirina	os	H RNRL		RMP [DocPTR n.92]
<u>J05AR</u>	<u>Associazioni di antivirali per il trattamento dell'infezione HIV</u>				
J05AR01	Lamivudina + Zidovudina	os	H RNRL		
J05AR02	Lamivudina + Abacavir	os	H RNRL		
J05AR03	Tenofovir + Emtricitabina	os	H RNRL		
J05AR04	Abacavir + Lamivudina + Zidovudina	os	H RNRL		
J05AR06	Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir	os	H RNRL		
<u>J05AX</u>	<u>Altri antivirali</u>				

J05AX07	Enfuvirtide	sc	H RNRL	
J05AX08	Raltegravir	os	H RNRL	
J05AX09	Maraviroc	os	H RNRL	[DocPTR n.75]

## **J06 Sieri immuni e immunoglobuline**

### **J06A Sieri immuni**

#### J06AA Sieri immuni

J06AA03	Sierimmune antivipera	im	C	
J06AA04	Sierimmune antibotulinico	im, sc	est	
J06AA05	Sierimmune antigangrena gassosa	im	H	

### **J06B Immunoglobuline**

#### J06BA Immunoglobuline umane normali

J06BA01	Immunoglobulina umana normale	sc	H RNRL	limitatamente ai pazienti affetti da sindrome di immunodeficienza primitiva (PID) che presentano scarsa tollerabilità alla somministrazione endovenosa
J06BA02	Immunoglobulina umana ad alto titolo di IgM	ev	H OSP	
J06BA02	Immunoglobulina umana disaggregata	ev	H OSP	
J06BA02	Immunoglobulina umana normale	ev	H OSP	

#### J06BB Immunoglobuline specifiche

J06BB01	Immunoglobulina umana anti-D Rh0	ev, im	A-C, A-C	PT
J06BB02	Immunoglobulina umana tetanica	im	A	
J06BB03	Immunoglobulina umana della varicella	ev	H OSP	
J06BB04	Immunoglobulina umana antiepatite B	ev, im	H OSP, A	
J06BB09	Immunoglobulina umana citomegalovirica	ev, im	H OSP	
J06BB16	Palivizumab	im	H OSP	[DocPTR n.13]

## **J07 Vaccini**

### **J07A Vaccini batterici**

#### J07AE Vaccini del colera

J07AE01	Vaccino colerico	os	C	
---------	------------------	----	---	--

#### J07AG Vaccini dell'*Haemophilus influenzae* tipo b

J07AG51	Vaccino <i>H. influenzae</i> tipo b coniugato con tossoide tetanico	im	C	
J07AG51	Vaccino <i>H. influenzae</i> tipo b coniugato alla proteina CRM 197	im	C	

#### J07AH Vaccini meningococcici

J07AH	Vaccino meningococcico C polisaccaridico coniugato con CRM 197	im	C	
J07AH04	Vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico non coniugato	im	C	
J07AH07	Vaccino meningococcico C polisaccaridico coniugato con tossoide tetanico	im	C	



<u>J07AJ</u>	<u>Vaccini pertossici</u>		
J07AJ52	Vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare <sup>1</sup>	im	C
<u>J07AL</u>	<u>Vaccini pneumococcici</u>		
J07AL01	Vaccino pneumococcico polisaccaridico	sc, im	C, C
J07AL02	Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato	im	C
<u>J07AM</u>	<u>Vaccini tetanici</u>		
J07AM01	Vaccino tetanico adsorbito	im	C
J07AM51	Vaccino difterico e tetanico adsorbito	im	C
<u>J07AN</u>	<u>Vaccini della tubercolosi</u>		
J07AN01	Vaccino tubercolare (BCG) liofilizzato	id	C
<u>J07AP</u>	<u>Vaccini tifoidei</u>		
J07AP01	Vaccino tifoideo vivo orale (ceppo Ty21a)	os	C
J07AP03	Vaccino tifoideo polisaccaridico	im	C
<b>J07B</b>	<b>Vaccini virali</b>		
<u>J07BB</u>	<u>Vaccini influenzali</u>		
J07BB02	Vaccino influenzale inattivato a virus frammentati	im	H RR
J07BB02	Vaccino influenzale inattivato a base di antigeni di superficie	im	H RR
J07BB02	Vaccino influenzale inattivato a base di antigeni di superficie, virosomale	im	H RR
J07BB02	Vaccino influenzale inattivato a base di antigeni di superficie, adiuvato	im	H RR
<u>J07BC</u>	<u>Vaccini epatitici</u>		
J07BC01	Vaccino epatitico B (DNA ricombinante)	im	C
J07BC02	Vaccino epatitico A	im	C
J07BC20	Vaccino epatitico A + Vaccino epatitico B	im	C
<u>J07BD</u>	<u>Vaccini morbilloso</u>		
J07BD52	Vaccino morbilloso parotitico e rubeolico	sc	C
<u>J07BF</u>	<u>Vaccini poliomielitici</u>		
J07BF03	Vaccino poliomielitico inattivato parenterale	im	C
<u>J07BG</u>	<u>Vaccini rabici</u>		
J07BG01	Vaccino rabico da colture cellulari	im	C
<u>J07BK</u>	<u>Vaccini della varicella</u>		
J07BK01	Vaccino vivo della varicella	sc	C
<u>J07BL</u>	<u>Vaccini della febbre gialla</u>		
J07BL01	Vaccino vivo della febbre gialla	sc	C
<b>J07C</b>	<b>Vaccini batterici e virali in associazione</b>		
<u>J07CA</u>	<u>Vaccini batterici e virali in associazione</u>		

<sup>1</sup> È compresa sia la specialità indicata per l'immunoprofilassi attiva nei bambini a partire dal secondo mese di vita e come dose di richiamo nei bambini dai 15 mesi ai 6 anni compiuti di età sia quella indicata per la vaccinazione di richiamo in soggetti a partire dai 4 anni di età, ma non indicata per l'immunizzazione primaria.

---

J07CA01	Vaccino difterico e tetanico adsorbito + poliomielite inattivato	im	C
J07CA05	Vaccino difterite, tetano, pertosse acellulare + epatite B	im	C
J07CA09	Vaccino difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, <i>H.influenzae b</i> , poliomielite inattivato	im	C
J07CA12	Vaccino difterite, tetano e pertosse acellulare + epatite B + poliomielite inattivato	im	C

## L Farmaci antineoplastici e immunomodulatori

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **L01 Antineoplastici**

#### **L01A Sostanze alchilanti**

##### L01AA Analoghi della mostarda azotata

L01AA01	Ciclofosfamida	os, ev	A, H OSP
L01AA02	Clorambucile	os	A
L01AA03	Melfalan	os, ev	A, H OSP
L01AA05	Clormetina	ev	est
L01AA06	Ifosfamida	ev	H OSP
L01AA09	Bendamustina	ev	H OSP

##### L01AB Alchilsulfonati

L01AB01	Busulfano	os	A
---------	-----------	----	---

##### L01AC Etilenimine

L01AC01	Tiotepa	ev, im	H OSP, H OSP
---------	---------	--------	--------------

##### L01AD Nitrosouree

L01AD01	Carmustina	ev	est	[DocPTR n.41]
L01AD04	Streptozocina	ev	est	
L01AD05	Fotemustina	ev	H OSP	

##### L01AX Altre sostanze alchilanti

L01AX02	Pipobromano	os	A	
L01AX03	Temozolomide <sup>DD</sup>	os	A	RMP [DocPTR n.23]
L01AX04	Dacarbazina	ev	H OSP	

#### **L01B Antimetaboliti**

##### L01BA Analoghi dell'acido folico

L01BA01	Metotrexato	os, sc, im, ev	A-H OSP, A-C, A-H OSP, A-H OSP	
L01BA03	Raltitrexed	ev	H OSP	
L01BA04	Pemetrexed	ev	H OSP	[DocPTR n.73], [DocPTR n.86]

##### L01BB Analoghi della purina

L01BB02	Mercaptopurina	os	A	
L01BB03	Tioguanina	os	A	
L01BB05	Fludarabina	os <sup>DD</sup> , ev	A, H OSP	
L01BB07	Nelarabina	ev	H OSP	[Scheda AIFA online]
<u>L01BC</u>	<u>Analoghi della pirimidina</u>			
L01BC	Floxuridina	ev	est	
L01BC01	Citarabina	ev	H OSP	
L01BC02	Fluorouracile	ev, loc	H OSP, A	
L01BC05	Gemcitabina	ev	H OSP	
L01BC06	Capecitabina <sup>DD</sup>	os	A	
L01BC07	Azacitidina	sc	H OSP	[Scheda AIFA online] [DocPTR n.135]
L01BC53	Tegafur + Uracile <sup>DD</sup>	os	A	
<b>L01C</b>	<b>Alcaloidi da piante ed altri prodotti naturali</b>			
<u>L01CA</u>	<u>Alcaloidi della vinca ed analoghi</u>			
L01CA01	Vinblastina	ev	H OSP	
L01CA02	Vincristina	ev	H OSP	
L01CA03	Vindesina	ev	H OSP	
L01CA04	Vinorelbina	os <sup>DD</sup> , ev	A, H OSP	
L01CA05	Vinflunina	ev	H OSP	[Scheda AIFA online] [DocPTR n.136]
<u>L01CB</u>	<u>Derivati della podofillotossina</u>			
L01CB01	Etoposide	os, ev	A, H OSP	
L01CB02	Teniposide	ev	H OSP	
<u>L01CD</u>	<u>Taxani</u>			[DocPTR n.34]
L01CD01	Paclitaxel	ev	H OSP	
L01CD01	Paclitaxel albumina	ev	H OSP	RMP [DocPTR n.134]
L01CD02	Docetaxel	ev	H OSP	[DocPTR n.138]
<u>L01CX</u>	<u>Altri alcaloidi derivati da piante e altri prodotti naturali</u>			
L01CX01	Trabectedina	ev	H OSP	[Scheda AIFA online]
<b>L01D</b>	<b>Antibiotici citotossici</b>			
<u>L01DA</u>	<u>Actinomicine</u>			
L01DA01	Dactinomicina	ev	H OSP	
<u>L01DB</u>	<u>Antracicline e sostanze correlate</u>			
L01DB01	Doxorubicina liposomiale	ev	H OSP	[DocPTR n.122]
L01DB01	Doxorubicina	ev	H OSP	
L01DB02	Daunorubicina	ev	H OSP	
L01DB03	Epirubicina	ev	H OSP	
L01DB06	Idarubicina	os, ev	A, H OSP	
L01DB07	Mitoxantrone	ev	H OSP	[DocPTR n.128]
<u>L01DC</u>	<u>Altri antibiotici citotossici</u>			
L01DC01	Bleomicina	ev, im	H OSP, H OSP	

L01DC03	Mitomicina	ev	H OSP		
<b>L01X</b>	<b>Altri antineoplastici</b>				
<u>L01XA</u>	<u>Composti del platino</u>				
L01XA01	Cisplatino	ev	H OSP		
L01XA02	Carboplatino	ev	H OSP		
L01XA03	Oxaliplatino	ev	H OSP	RMP	
<u>L01XB</u>	<u>Metilidrazine</u>				
L01XB01	Procarbazina	os	A		
<u>L01XC</u>	<u>Anticorpi monoclonali</u>				
L01XC	Ibritumomab tiuxetano	ev	H OSP	RMP	[Scheda AIFA online]
L01XC02	Rituximab	ev	H OSP	RMP	[DocPTR n.42] [DocPTR n.97]
L01XC03	Trastuzumab	ev	H OSP		[DocPTR n.34], [DocPTR n.132]
L01XC04	Alemtuzumab	ev	H OSP		
L01XC06	Cetuximab	ev	H OSP	RMP <sup>1</sup>	[Scheda AIFA online], [DocPTR n.35] [DocPTR n.101]
L01XC07	Bevacizumab	ev	H OSP		[Scheda AIFA online], [DocPTR n.87] [DocPTR n.99] [DocPTR n.100] [DocPTR n.116]
L01XC10	Ofatumumab	ev	H OSP		[Scheda AIFA online], [DocPTR n.140]
<u>L01XD</u>	<u>Sensibilizzanti usati nella terapia fotodinamica/radiante</u>				
L01XD03	Metilaminolevulinato	loc	H OSP		
<u>L01XE</u>	<u>Inibitori della proteina chinasi</u>				
L01XE01	Imatinib <sup>DD</sup>	os	A		
L01XE02	Gefitinib	os	H RNRL		[Scheda AIFA online], [DocPTR n.115]
L01XE03	Erlotinib	os	H RNRL		[Scheda AIFA online], [DocPTR n.51] , [DocPTR n.131]
L01XE04	Sunitinib	os	H RNRL	RMP	[Scheda AIFA online], [DocPTR n.116]
L01XE05	Sorafenib	os	H RNRL		[Scheda AIFA online] [DocPTR n.116]
L01XE06	Dasatinib	os	H RNRL		[Scheda AIFA online], [DocPTR n.98]

<sup>1</sup> per il carcinoma a cellule squamose di testa e collo: in combinazione con radioterapia per la malattia localmente avanzata.

L01XE07	Lapatinib	os	H RNRL	[Scheda AIFA online], [DocPTR n.85] [DocPTR n.139]
L01XE08	Nilotinib	os	H RNRL	[Scheda AIFA online], [DocPTR n.98]
L01XE09	Temsirolimus	ev	H OSP	[Scheda AIFA online], [DocPTR n.116]
L01XE10	Everolimus	os	H RNRL	[Scheda AIFA online], [DocPTR n.116]
<u>L01XX</u>	<u>Altri antineoplastici</u>			
L01XX02	Asparaginasi	ev	est	
L01XX05	Idrossicarbamide	os	A	
L01XX08	Pentostatina	ev	H OSP	
L01XX11	Estramustina	os	A	
L01XX14	Tretinoina	os	A	PT
L01XX17	Topotecan	os <sup>DD</sup> , ev	A, H OSP	
L01XX19	Irinotecan	ev	H OSP	
L01XX23	Mitotano <sup>DD</sup>	os	A	
L01XX27	Arsenico triossido	ev	C	
L01XX32	Bortezomib	ev	H OSP	[DocPTR n.122]
L01XX35	Anagrelide <sup>DD</sup>	os	A	[Scheda AIFA]

<b>L02</b>	<b>Terapia endocrina</b>					
<b>L02A</b>	<b>Ormoni ed agenti correlati</b>					
<u>L02AB</u>	<u>Progestinici</u>					
L02AB01	Megestolo	os	A/28			
L02AB02	Medrossiprogesterone	os, im	A/28, A/28			
<u>L02AE</u>	<u>Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine</u>					
L02AE01	Buserelin	sc	A/51		PT	
L02AE02	Leuprorelina	sc, im	A/51, A/51		PT	
L02AE03	Goserelin	sc	A/51		PT	
L02AE04	Triptorelina	sc, im	A/51, A/51		PT	
<b>L02B</b>	<b>Antagonisti ormonali ed agenti correlati</b>					
<u>L02BA</u>	<u>Antiestrogeni</u>					
L02BA01	Tamoxifene	os	A			
L02BA02	Toremifene	os	A			
L02BA03	Fulvestrant	im	H RNRL		RMP	
<u>L02BB</u>	<u>Antiandrogeni</u>					
L02BB01	Flutamide	os	A			
L02BB03	Bicalutamide	os	A			
<u>L02BG</u>	<u>Inibitori enzimatici</u>					
L02BG01	Aminoglutetimide	os	A			
L02BG03	Anastrozolo	os	A		PT	[Scheda PRI-ER] [DocPTR n.34]
L02BG04	Letrozolo	os	A		PT	[Scheda PRI-ER] [DocPTR n.34]
L02BG06	Exemestan	os	A		PT	[Scheda PRI-ER] [DocPTR n.34]
<b>L03</b>	<b>Immunostimolanti</b>					
<b>L03A</b>	<b>Immunostimolanti</b>					
<u>L03AA</u>	<u>Fattori stimolanti le colonie</u>					
§ L03AA02	Filgrastim	ev, sc	A RRL, A RRL		PT- AIFA	
§ L03AA02	Filgrastim XM02	ev, sc	A RRL, A RRL		PT- AIFA	[DocPTR n.117]
§ L03AA02	Filgrastim EP06	ev, sc	A RRL, A RRL		PT- AIFA	[DocPTR n.117]
§ L03AA10	Lenograstim	ev, sc	A, A		PT- AIFA	
L03AA13	Pegfilgrastim	sc	A		PT- AIFA RMP	[DocPTR n.21]
<u>L03AB</u>	<u>Interferoni</u>					
§ L03AB01	Interferone alfa naturale leucocitario	sc, im	A, A		PT- AIFA	[DocPTR n.6]
L03AB03	Interferone gamma 1-b	sc	H OSP			
§ L03AB04	Interferone alfa-2a	sc, im	A, A		PT- AIFA	[DocPTR n.6]

\$	L03AB05	Interferone alfa-2b	sc, im	A, A	PT- AIFA	[DocPTR n.6]
#	L03AB07	Interferone beta -1a	im	A/65		[DocPTR n.128]
#	L03AB08	Interferone beta -1b	sc	A/65		[DocPTR n.128]
\$	L03AB10	Peginterferon alfa-2b	sc	A	PT- AIFA	[DocPTR n.6]
\$	L03AB11	Peginterferon alfa-2a	sc	A	PT- AIFA	[DocPTR n.6]
	<u>L03AC</u>	<u>Interleukine</u>				
	L03AC01	Aldesleuchina (interleukina-2)	ev	H OSP		
	<u>L03AX</u>	<u>Altri immunostimolanti</u>				
	L03AX03	Vaccino BCG	vesc	H OSP		
	L03AX13	Glatiramer	sc	A/65		[DocPTR n.12] [DocPTR n.128]
	L03AX15	Mifamurtide	ev	H OSP		[Scheda AIFA online]
	<b>L04</b>	<b>Immunosoppressori</b>				
	<b>L04A</b>	<b>Immunosoppressori</b>				
	<u>L04AA</u>	<u>Immunosoppressori selettivi</u>				
	L04AA02	Muromonab CD3	ev	H OSP		
	L04AA03	Immunoglobulina equina antilinfocitaria	ev, im	H OSP, H OSP		
	L04AA04	Immunoglobulina antitimocitaria	ev	H OSP		
	L04AA06	Micofenolato mofetile <sup>DD</sup>	os	A		
	L04AA06	Micofenolato sodico <sup>DD</sup>	os	A		
	L04AA10	Sirolimus	os	A	PT	
	L04AA13	Leflunomide	os	A-C	PT	[DocPTR n.97]
	L04AA18	Everolimus	os	A-H RNRL	PT	
	L04AA23	Natalizumab	ev	H OSP		[Scheda AIFA online] [DocPTR n.128]
	L04AA24	Abatacept	ev	H RRL		[DocPTR n.74] [DocPTR n.97]
	<u>L04AB</u>	<u>Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)</u>				[DocPTR n.94] [DocPTR n.97]
\$	L04AB01	Etanercept	sc	H RRL		[Scheda AIFA online]
\$	L04AB02	Infliximab	ev	H RRL	RMP	[Scheda AIFA online] [DocPTR n.49]
\$	L04AB04	Adalimumab	sc	H RRL		[DocPTR n.65]
\$	L04AB05	Certolizumab pegol	sc	H RRL		[DocPTR n.143] [Scheda AIFA online]
\$	L04AB06	Golimumab	sc	H RRL		[DocPTR n.143]
	<u>L04AC</u>	<u>Inibitori dell'interleuchina</u>				
	L04AC01	Daclizumab	ev	H OSP		
	L04AC02	Basiliximab	ev	H OSP		
\$	L04AC03	Anakinra	sc	H RRL		[DocPTR n.97]
	L04AC05	Ustekinumab	sc	H RRL		[DocPTR n.94] [DocPTR n.105] [DocPTR n.106]



L04AC07	Tocilizumab	sc	H RRL		[Scheda AIFA online] [DocPTR n.97] [DocPTR n.126]
L04AC08	Canakinumab	sc	H RR		[Scheda AIFA online] [DocPTR n.127]
<u>L04AD</u>	<u>Inibitori della calcineurina</u>				
L04AD01	Ciclosporina	os, ev	A, A		
L04AD02	Tacrolimus	os, ev	A, A	PT	[Lett.Minsal]
<u>L04AX</u>	<u>Altri immunosoppressori</u>				
L04AX01	Azatioprina	os	A		
L04AX02	Talidomide <sup>2</sup>	os	est	RMP	
L04AX04	Lenalidomide	os	H RNRL		[Scheda AIFA online]

<sup>2</sup> L04AX02 Talidomide os H OSP 2, Scheda AIFA online. Tale farmaco sostituisce L04AX02 Talidomide os est RMP dalla pubblicazione della Determinazione AIFA



## M Sistema muscolo-scheletrico

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **M01 Farmaci antinfiammatori e antireumatici**

#### **M01A Farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei**

##### M01AB Derivati dell'acido acetico e sostanze correlate

§	M01AB01	Indometacina	os, ev, im	A/66, A, A	
§	M01AB05	Diclofenac	os, im	A/66, A	
	M01AB15	Ketorolac	ev, im	A, A	[Lett.Minsal]

##### M01AE Derivati dell'acido propionico

§	M01AE01	Ibuprofene	os, im	A/66, A	
§	M01AE02	Naproxene	os	A/66	
§	M01AE03	Ketoprofene	os, ev, im	A/66, H OSP, A	

##### M01AH Coxib

	M01AH01	Celecoxib	os	A/66	[Lett.Minsal]
--	---------	-----------	----	------	---------------

##### M01AX Altri farmaci antinfiammatori/ antireumatici non steroidei

§	M01AX17	Nimesulide	os	A/66	[Lett.Minsal]
---	---------	------------	----	------	---------------

#### **M01C Sostanze antireumatiche specifiche**

##### M01CB Preparati a base di oro

	M01CB02	Aurotiosolfato sodico	im	A	
	M01CB03	Auranofin	os	A	

##### M01CC Penicillamina ed analoghi

	M01CC01	Penicillamina	os	A	
--	---------	---------------	----	---	--

### **M03 Miorilassanti**

#### **M03A Miorilassanti ad azione periferica**

##### M03AB Derivati della colina

	M03AB01	Suxametonio	ev	H OSP	
--	---------	-------------	----	-------	--

<u>M03AC</u>	<u>Altri composti ammoniacali quaternari</u>			
§ M03AC03	Vecuronio	ev	H OSP	
§ M03AC04	Atracurio	ev	H OSP	
§ M03AC09	Rocuronio	ev	H OSP	
§ M03AC10	Mivacurio	ev	H OSP	
§ M03AC11	Cisatracurio	ev	C	
<u>M03AX</u>	<u>Altri miorilassanti ad azione periferica</u>			
M03AX01	Tossina botulinica	loc	H OSP	
<b>M03B</b>	<b>Miorilassanti ad azione centrale</b>			
<u>M03BX</u>	<u>Altri miorilassanti ad azione centrale</u>			
M03BX01	Baclofene	os, intratec	A-C, H OSP	
<b>M03C</b>	<b>Miorilassanti ad azione diretta</b>			
<u>M03CA</u>	<u>Dantrolene e derivati</u>			
M03CA01	Dantrolene	os, ev	A, C	
<b>M04</b>	<b>Antigottosi</b>			
<b>M04A</b>	<b>Antigottosi</b>			
<u>M04AA</u>	<u>Preparati inibenti la formazione di acido urico</u>			
M04AA01	Allopurinolo	os	A-C	[DocPTR n.3]
<u>M04AC</u>	<u>Preparati senza effetto sul metabolismo dell'acido urico</u>			
M04AC01	Colchicina	os	A	
<b>M05</b>	<b>Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa</b>			
<b>M05B</b>	<b>Farmaci che agiscono sulla mineralizzazione</b>			
<u>M05BA</u>	<u>Bifosfonati</u>			
M05BA01	Acido etidronico	os	A/42	
M05BA02	Acido clodronico	os, ev, im	A/42, A/42, C	
§ M05BA03	Acido pamidronico	ev	H OSP	
# M05BA04	Acido alendronico	os	A/79	
# M05BA07	Risedronato sodico	os	A/79	
§ M05BA08	Acido zoledronico	ev	H RNRL	[DocPTR n.114]
<u>M05BX</u>	<u>Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione</u>			
M05BX03	Stronzio ranelato	os	A/79	[DocPTR n.22]

## N Sistema nervoso

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

<b>N01</b>	<b>Anestetici</b>			
<b>N01A</b>	<b>Anestetici generali</b>			
<u>N01AB</u>	<u>Idrocarburi alogenati</u>			
§ N01AB06	Isoflurano	inal	H OSP	
§ N01AB07	Desflurano	inal	H OSP	
§ N01AB08	Sevoflurano	inal	H OSP	
<u>N01AF</u>	<u>Barbiturici, non associati</u>			
N01AF03	Tiopental	ev	H OSP	
<u>N01AH</u>	<u>Anestetici oppioidi</u>			
\$ N01AH01	Fentanil	ev, im	H OSP, H OSP	[DocPTR n.30]
\$ N01AH02	Alfentanil	ev	C	
\$ N01AH03	Sufentanil	ev, epidurale	H OSP, H OSP	
\$ N01AH06	Remifentanil	ev	C	
N01AH51	Droperidolo + Fentanil	ev, im	H OSP, H OSP	
<u>N01AX</u>	<u>Altri anestetici generali</u>			
N01AX01	Droperidolo	ev	C	
N01AX03	Ketamina	ev	est	
N01AX10	Propofol	ev	H OSP	
<b>N01B</b>	<b>Anestetici locali</b>			
<u>N01BB</u>	<u>Amidi</u>			
# N01BB01	Bupivacaina	loc, epidurale	C, C	
# N01BB02	Lidocaina	loc	C	
# N01BB03	Mepivacaina	loc	C	
# N01BB09	Ropivacaina	loc, epidurale	C, C	
# N01BB10	Levobupivacaina	loc	C	
# N01BB20	Lidocaina + Prilocaina	loc	C	
# N01BB51	Bupivacaina + Adrenalina	loc	C	
# N01BB52	Lidocaina + Adrenalina	loc	C	
# N01BB53	Mepivacaina + Adrenalina	loc	C	

<b>N02</b>	<b>Analgesici</b>				
<b>N02A</b>	<b>Oppioidi</b>				
<u>N02AA</u>	<u>Alcaloidi naturali dell'oppio</u>				
N02AA	Ossicodone + Paracetamolo	os	A		
N02AA01	Morfina	os, im, ev	A, A, A		
N02AA03	Idromorfone	os	A		[DocPTR n.82]
N02AA05	Ossicodone cloridrato	os	A		
N02AA59	Paracetamolo + Codeina	os	A-C		
<u>N02AB</u>	<u>Derivati della fenilpiperidina</u>				
N02AB02	Petidina	ev, im	C, C		
N02AB03	Fentanyl	os <sup>1</sup> , td	A, A	PT-RER	[DocPTR n.30]
<u>N02AD</u>	<u>Derivati del benzomorfanone</u>				
N02AD01	Pentazocina	ev, im, sc	A, A, A		
<u>N02AE</u>	<u>Derivati dell'oripavina</u>				
N02AE01	Buprenorfina	os, im, ev, td	A, A, A, A	PT-RER	[DocPTR n.30]
<u>N02AX</u>	<u>Altri oppioidi</u>				
N02AX02	Tramadol	os, im, ev	A, A, A		
<b>N02B</b>	<b>Altri analgesici e antipiretici</b>				
<u>N02BA</u>	<u>Acido salicilico e derivati</u>				
N02BA01	Acetilsalicilato di lisina	ev, im	A-C, A-C		
N02BA01	Acido acetilsalicilico	os	C		
<u>N02BE</u>	<u>Anilidi</u>				
N02BE01	Paracetamolo	os, ev, rett	C, C, C		
N02BE05	Propacetamolo	ev, im	C, C		
N02BE51	Paracetamolo + Codeina	os, rett	C, C		
<u>N02BG</u>	<u>Altri analgesici ed antipiretici</u>				
N02BG06	Nefopam	os, ev, im	est		
N02BG08	Ziconotide	ev	H OSP	RMP	[DocPTR n.58]
<b>N02C</b>	<b>Antiemicranici</b>				
<u>N02CA</u>	<u>Alcaloidi della segale cornuta</u>				
N02CA02	Ergotamina	os, im	C, C		
N02CA52	Ergotamina + Caffeina	os, rett	A, A		
<u>N02CC</u>	<u>Agonisti selettivi dei recettori 5HT1</u>				
§ N02CC01	Sumatriptan	sc	A		
§ N02CC03	Zolmitriptan	os	A		
§ N02CC04	Rizatriptan	os	A		
<u>N02CX</u>	<u>Altri antiemicranici</u>				
N02CX01	Pizotifene	os	A		

<sup>1</sup> transmurale

<b>N03</b>	<b>Antiepilettici</b>			
<b>N03A</b>	<b>Antiepilettici</b>			
<u>N03AA</u>	<u>Barbiturici e derivati</u>			
N03AA02	Fenobarbital	os, im, ev, sc	A, A, C, C	
N03AA03	Primidone	os	A	
<u>N03AB</u>	<u>Derivati dell'idantoina</u>			
N03AB02	Fenitoina	os, ev, im	A, H OSP, H OSP	
<u>N03AD</u>	<u>Derivati della succinimide</u>			
N03AD01	Etosuccimide	os	A	
<u>N03AE</u>	<u>Derivati benzodiazepinici</u>			
N03AE	Lorazepam	ev	H OSP	
N03AE01	Clonazepam	os	A	
<u>N03AF</u>	<u>Derivati della carbossamide</u>			
\$ N03AF01	Carbamazepina	os	A	
\$ N03AF02	Oxcarbamazepina	os	A	
N03AF03	Rufinamide	os	A	[DocPTR n.108]
<u>N03AG</u>	<u>Derivati degli acidi grassi</u>			
N03AG01	Acido valproico	os, ev	A, H OSP	
N03AG02	Valpromide	os	A	
N03AG04	Vigabatrin	os	A	
N03AG06	Tiagabina	os	A	
<u>N03AX</u>	<u>Altri antiepilettici</u>			
N03AX09	Lamotrigina	os	A-C	
N03AX10	Felbamato	os	A	
N03AX11	Topiramato	os	A	[DocPTR n.55]
N03AX12	Gabapentin	os	A-A/4	
N03AX14	Levetiracetam	os, ev <sup>2</sup>	A, C	RMP <sup>2</sup>
<b>N04</b>	<b>Antiparkinsoniani</b>			
<b>N04A</b>	<b>Sostanze anticolinergiche</b>			
<u>N04AA</u>	<u>Amine terziarie</u>			
N04AA01	Triesifenidile	os	A	
N04AA02	Biperidene	os, ev, im	A, A, A	
N04AA03	Metixene	os	A	
<u>N04AB</u>	<u>Eteri chimicamente correlati agli antistaminici</u>			
N04AB02	Orfenadrina	os	A	
<b>N04B</b>	<b>Sostanze dopaminergiche</b>			
<u>N04BA</u>	<u>Dopa e suoi derivati</u>			

<sup>2</sup> limitatamente a pazienti già in trattamento all'ingresso in Ospedale con levetiracetam orale e che, per motivi assistenziali, risultino transitoriamente impossibilitati ad assumere il farmaco per via orale.

N04BA02	Levodopa + Benserazide	os	A		
N04BA02	Levodopa + Carbidopa	os	A		
N04BA03	Levodopa + Carbidopa + Entacapone <sup>DD</sup>	os	A	PT-RER	[DocPTR n.47]
<u>N04BB</u>	<u>Derivati dell'adamantano</u>				
N04BB01	Amantadina	os	C		
<u>N04BC</u>	<u>Agonisti della dopamina</u>				
N04BC	Lisuride	os	A		
N04BC01	Bromocriptina	os	A		
N04BC02	Pergolide	os	A		
N04BC04	Ropinirolo	os	A		
N04BC05	Pramipexolo	os	A		
N04BC07	Apomorfina	sc	A-H RNRL		
<u>N04BD</u>	<u>Inibitori della monoaminoossidasi di tipo B</u>				
N04BD02	Rasagilina <sup>DD</sup>	os	A	PT-RER	[DocPTR n.43] [DocPTR n.47]
<u>N04BX</u>	<u>Altri agenti dopaminergici</u>				
N04BX02	Entacapone <sup>DD</sup>	os	A	PT-RER	[DocPTR n.17] [DocPTR n.47]
<b>N05</b>	<b>Psicolettici</b>				
<b>N05A</b>	<b>Antipsicotici</b>				
<u>N05AA</u>	<u>Fenotiazine con gruppo dimetilaminopropilico</u>				
§ N05AA01	Clorpromazina	os, im	A-C, A		
§ N05AA02	Levomepromazina	os	A		
§ N05AA03	Promazina	os, ev, im	C, C, C		
<u>N05AB</u>	<u>Fenotiazine con struttura piperazinica</u>				
\$ N05AB02	Flufenazina	im	A		
\$ N05AB03	Perfenazina	os, im	C, A		
\$ N05AB06	Trifluoperazina	os	A		
<u>N05AC</u>	<u>Fenotiazine con struttura piperidinica</u>				
N05AC01	Periciazina	os	A		
<u>N05AD</u>	<u>Derivati del butirrofenone</u>				
N05AD01	Aloperidolo decanoato	im	A		
N05AD01	Aloperidolo	os, ev, im	A-C-H OSP, A, A		
<u>N05AF</u>	<u>Derivati del tioxantene</u>				
N05AF05	Zuclopentixolo	os, im	C, A-C		
<u>N05AG</u>	<u>Derivati della difenilbutilpiperidina</u>				
N05AG02	Pimozide	os	A		
<u>N05AH</u>	<u>Diazepine, oxazepine e tiazepine</u>				
& N05AH02	Clozapina	os	A	PT	



&	N05AH03	Olanzapina	os, im	A, H RNRL	PT	
&	N05AH04	Quetiapina	os	A	PT	
	N05AH06	Clotiapina	os, ev, im	A-C, C, C		
	<u>N05AL</u>	<u>Benzamidi</u>				
§	N05AL01	Sulpiride	os, im	C, A		
§	N05AL03	Tiapride	os, ev, im	C, A, A		
§	N05AL05	Amisulpride 200-400 mg	os	A		
§	N05AL07	Levosulpiride	os, ev, im	C, A, A		
	<u>N05AN</u>	<u>Litio</u>				
	N05AN01	Litio	os	A		
	<u>N05AX</u>	<u>Altri antipsicotici</u>				
&	N05AX08	Risperidone	os, im	A, H RNRL	PT	
&	N05AX12	Aripiprazolo	os	A	PT	[DocPTR n.20]
	<b>N05B</b>	<b>Ansiolitici</b>				
	<u>N05BA</u>	<u>Derivati benzodiazepinici</u>				
\$	N05BA	Delorazepam [d. az. lunga]	os, ev, im	C, C, C		
\$	N05BA01	Diazepam [d. az. lunga]	os, ev, im, rett <sup>3</sup>	C, C, C, C		
\$	N05BA02	Clordiazepossido [d. az. lunga]	os	C		
#	N05BA04	Oxazepam [d. az. intermedia]	os	C		
\$	N05BA05	Clorazepato [d. az. lunga]	os	C		
#	N05BA06	Lorazepam [d. az. intermedia]	os, ev, im	C, H OSP, H OSP		
#	N05BA08	Bromazepam [d. az. intermedia]	os	C		
\$	N05BA09	Clobazam [d. az. lunga]	os	C		
\$	N05BA10	Ketazolam [d. az. lunga]	os	C		
\$	N05BA11	Prazepam [d. az. lunga]	os	C		
#	N05BA12	Alprazolam [d. az. intermedia]	os	C		
§	N05BA19	Etizolam [d. az. breve]	os	C		
#	N05BA21	Clotiazepam [d. az. intermedia]	os	C		
	<b>N05C</b>	<b>Ipnotici e sedativi</b>				
	<u>N05CD</u>	<u>Derivati benzodiazepinici</u>				
\$	N05CD01	Flurazepam [d. az. lunga]	os	C		
\$	N05CD02	Nitrazepam [d. az. lunga]	os	C		
\$	N05CD03	Flunitrazepam [d. az. lunga]	os	C		
#	N05CD04	Estazolam [d. az. intermedia]	os	C		
§	N05CD05	Triazolam [d. az. breve]	os	C		
#	N05CD06	Lormetazepam [d. az. intermedia]	os	C		
#	N05CD07	Temazepam [d. az. intermedia]	os	C		
§	N05CD08	Midazolam [d. az. breve]	ev, im	C-H OSP, C-H OSP		
§	N05CD09	Brotizolam [d. az. breve]	os	C		
	<u>N05CF</u>	<u>Analoghi delle benzodiazepine</u>				
	N05CF01	Zopiclone	os	C		
	N05CF02	Zolpidem	os	C		

<sup>3</sup> uso pediatrico

<b>N06</b>	<b>Psicoanalettici</b>				
<b>N06A</b>	<b>Antidepressivi</b>				
<u>N06AA</u>	<u>Inibitori non selettivi della monoamino-ricaptazione</u>				
§ N06AA02	Imipramina	os	A		
§ N06AA04	Clomipramina	os, ev, im	A, A, A		
§ N06AA06	Trimipramina	os	A		
§ N06AA09	Amitriptilina	os	A-C		
§ N06AA10	Nortriptilina	os	A		
§ N06AA21	Maprotilina	os	C		
<u>N06AB</u>	<u>Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina</u>				
\$ N06AB03	Fluoxetina	os	A		
\$ N06AB04	Citalopram	os	A		
\$ N06AB05	Paroxetina	os	A		
\$ N06AB06	Sertralina	os	A		
\$ N06AB08	Fluvoxamina	os	A		
<u>N06AX</u>	<u>Altri antidepressivi</u>				
# N06AX03	Mianserina	os	A		
N06AX05	Trazodone	os	A		
# N06AX11	Mirtazapina	os	A		
\$ N06AX16	Venlafaxina	os	A		
<b>N06B</b>	<b>Psicostimolanti e nootropi</b>				
<u>N06BA</u>	<u>Simpaticomimetici ad azione centrale</u>				
N06BA04	Metilfenidato	os	A	PT-RER	[Doc PTR n.60] [Registro ADHD]
N06BA07	Modafinil	os	A	PT	
N06BA09	Atomoxetina	os	A	PT-RER	[Doc PTR n.60] [Registro ADHD]
<b>N06D</b>	<b>Farmaci anti-demenza</b>				[Doc PTR n.56]
<u>N06DA</u>	<u>Anticolinesterasici</u>				
N06DA02	Donepezil	os	A/85	PT-RER	
N06DA03	Rivastigmina	os, td <sup>4</sup>	A/85, A/85	PT-RER	
N06DA04	Galantamina	os	A/85	PT-RER	
<u>N06DX</u>	<u>Altri farmaci anti demenza</u>				

<sup>4</sup> limitatamente ai pazienti per cui la via orale non è utilizzabile

N06DX01	Memantina <sup>5</sup>	os	A/85	PT- RER
<b>N07 Altri farmaci del sistema nervoso</b>				
<b>N07A Parasimpaticomimetici</b>				
<u>N07AA Anticolinesterasici</u>				
N07AA01	Neostigmina	ev	A-C	
N07AA02	Piridostigmina	os	A	
<b>N07B Farmaci usati nei disordini da assuefazione</b>				
<u>N07BB Farmaci usati nella dipendenza da alcool</u>				
N07BB	Sodio oxibato	os	C-H RNR	
N07BB01	Disulfiram	os	A-C	
<u>N07BC Farmaci usati nella dipendenza da oppioidi</u>				
N07BC	Naltrexone	os	A	
N07BC01	Buprenorfina	os	C-H OSP	
N07BC02	Metadone	os, im	A-H OSP, H OSP	
<b>N07X Altri farmaci del sistema nervoso</b>				
<u>N07XX Altri farmaci del sistema nervoso</u>				
N07XX02	Riluzolo <sup>DD</sup>	os	A	
N07XX06	Tetrabenazina <sup>DD</sup>	os	A	RMP [DocPTR n.81]

<sup>5</sup> come alternativa terapeutica agli inibitori dell'acetilcolinesterasi nei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer moderata (MMSE 10-20). La CRF esclude la co-prescrizione della memantina con i farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi, data la mancanza di evidenze circa l'utilità e la sicurezza di tale associazione.



## P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **P01 Antiprotozoi**

#### **P01A Sostanze contro l'amebiasi e altre affezioni protozoarie**

##### P01AB Derivati nitroimidazolici

P01AB01	Metronidazolo	os	A
P01AB02	Tinidazolo	os	A

##### P01AX Altre sostanze contro l'amebiasi e altre affezioni protozoarie

P01AX06	Atovaquone	os	H OSP
---------	------------	----	-------

#### **P01B Antimalarici**

##### P01BA Aminochinoline

P01BA01	Cloroquina	os	A
P01BA02	Idrossicloroquina	os	A
P01BA03	Primachina	os	est

##### P01BB Biguanidi

P01BB01	Proguanil	os	C
---------	-----------	----	---

##### P01BC Alcaloidi chininici

P01BC01	Chinina	os, ev, im	C, C, C
P01BC02	Meflochina	os	A

##### P01BD Diaminopirimidine

P01BD01	Pirimetamina	os	est
---------	--------------	----	-----

#### **P01C Sostanze contro la leishmaniosi e la tripanosomiasi**

##### P01CB Composti dell'antimonio

##### P01CX Altre sostanze contro la leishmaniosi e la tripanosomiasi

P01CX01	Pentamidina	ev, im, inal	A, A, A	PT
---------	-------------	--------------	---------	----

### **P02 Antielmintici**

<b>P02B</b>	<b>Antitrematodi</b>		
<u>P02BA</u>	<u>Derivati chinolinici e sostanze correlate</u>		
P02BA01	Praziquantel	os	est
<b>P02C</b>	<b>Antinematodi</b>		
<u>P02CA</u>	<u>Derivati benzimidazolici</u>		
P02CA01	Mebendazolo	os	A
P02CA03	Albendazolo	os	A
<u>P02CB</u>	<u>Piperazina e derivati</u>		
P02CB02	Dietilcarbamazina	os	est
<u>P02CC</u>	<u>Derivati della tetraidropirimidina</u>		
P02CC01	Pirantel embonato	os	A
<u>P02CF</u>	<u>Avermectine</u>		
P02CF01	Ivermectina	os	est
<b>P02D</b>	<b>Anticestodi</b>		
<u>P02DA</u>	<u>Derivati dell'acido salicilico</u>		
P02DA01	Niclosamide	os	A
<b>P03</b>	<b><i>Ectoparassitici, compresi gli antiscabbia, insetticidi e repellenti</i></b>		
<b>P03A</b>	<b>Ectoparassitici, compresi gli antiscabbia</b>		
<u>P03AA</u>	<u>Prodotti contenenti zolfo</u>		
P03AA	Bisbutilcarboetilene	loc	C
<u>P03AB</u>	<u>Prodotti contenenti cloro</u>		
P03AB51	Clofenotano + Benzile benzoato + Benzocaina	loc	C
<u>P03AC</u>	<u>Piretrine, inclusi i composti sintetici</u>		
P03AC	Piretrine e piretroidi	loc	C

## R Sistema respiratorio

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo Φ non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **R03 Antiasmatici**

#### **R03A Adrenergici per aerosol**

##### R03AC Agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici

R03AC02	Salbutamolo [d. az. breve]	inal	A-C
R03AC12	Salmeterolo [d. az. lunga]	inal	A
R03AC13	Formoterolo [d. az. lunga]	inal	A

##### R03AK Adrenergici e altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie

[Doc PTR n.7]

R03AK06	Salmeterolo + Fluticasone	inal	A
R03AK07	Budesonide + Formoterolo	inal	A
R03AK07	Beclometasone + Formoterolo	inal	A

#### **R03B Altri antiasmatici per aerosol**

##### R03BA Glucocorticoidi

§ R03BA01	Beclometasone	inal	A-C
§ R03BA02	Budesonide	inal	A
§ R03BA03	Flunisolide	inal	A
§ R03BA05	Fluticasone	inal	A

##### R03BB Anticolinergici

R03BB01	Ipratropio bromuro	inal	A
R03BB04	Tiotropio bromuro	inal	A

[DocPTR n.29]

##### R03BC Sostanze antiallergiche, esclusi i corticosteroidi

£ R03BC01	Cromoglicato sodico	inal	C
£ R03BC03	Nedocromile	inal	A

#### **R03D Altri antiasmatici per uso sistemico**

##### R03DA Derivati xantinici

§ R03DA04	Lisina teofillinato	os	A
§ R03DA04	Teofillina	os	A
R03DA05	Aminofillina	os, ev, im	C, C, C

<u>R03DX</u>	<u>Altri farmaci sistemici per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie</u>			
R03DX05	Omalizumab	sc	H OSP	[Scheda AIFA online]
<b>R05</b>	<b><i>Preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento</i></b>			
<b>R05C</b>	<b>Espettoranti, escluse le associazioni con antitosse</b>			
<u>R05CB</u>	<u>Mucolitici</u>			
R05CB13	Dornase alfa <sup>DD</sup>	inal	A	
<b>R05D</b>	<b>Antitosse, escluse le associazioni con espettoranti</b>			
<u>R05DA</u>	<u>Alcaloidi dell'oppio e derivati</u>			
R05DA	Diidrocodeina	os	A/31	
<u>R05DB</u>	<u>Altri sedativi della tosse</u>			
R05DB27	Levodropropizina	os	A/31	
<b>R06</b>	<b><i>Antiistaminici per uso sistemico</i></b>			
<b>R06A</b>	<b>Antiistaminici per uso sistemico</b>			
<u>R06AB</u>	<u>Alchilamine sostituite</u>			
R06AB04	Clorfenamina	os, im	C, C	
<u>R06AD</u>	<u>Derivati fenotiazinici</u>			
R06AD02	Prometazina	os, im	A/89, A/89	
<u>R06AE</u>	<u>Derivati piperazinici</u>			
§ R06AE07	Cetirizina	os	A/89	
<u>R06AX</u>	<u>Altri antistaminici per uso sistemico</u>			
§ R06AX13	Loratadina	os	A/89	
§ R06AX17	Ketotifene	os	A/89	
§ R06AX26	Fexofenadina	os	A/89	
<b>R07</b>	<b><i>Altri preparati per il sistema respiratorio</i></b>			
<b>R07A</b>	<b>Altri preparati per il sistema respiratorio</b>			
<u>R07AA</u>	<u>Surfattanti polmonari</u>			
R07AA02	Surfattante alveolare suino	trach	H OSP	



## S Organi di senso

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo  $\Phi$  non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

<b>S01</b>	<b>Oftalmologici</b>		
<b>S01A</b>	<b>Antimicrobici</b>		
<u>S01AA</u>	<u>Antibiotici</u>		
S01AA01	Cloramfenicolo	loc	C
S01AA02	Clortetraciclina	loc	C
§ S01AA11	Gentamicina	loc	C
§ S01AA12	Tobramicina	loc	C
S01AA13	Acido fusidico	loc	C
§ S01AA23	Netilmicina	loc	C
<u>S01AD</u>	<u>Antivirali</u>		
S01AD03	Aciclovir	loc	A
<u>S01AX</u>	<u>Altri antimicrobici</u>		
\$ S01AX11	Ofloxacina	loc	C
\$ S01AX12	Norfloxacina	loc	C
\$ S01AX13	Ciprofloxacina	loc	C
\$ S01AX17	Lomefloxacina	loc	C
S01AX18	Iodopovidone	loc	C
\$ S01AX19	Levofloxacina	loc	C
<b>S01B</b>	<b>Antiinfiammatori</b>		
<u>S01BA</u>	<u>Corticosteroidi, non associati</u>		
S01BA01	Desametasone	loc	C
$\Phi$ <u>S01BC</u>	<u>Antiinfiammatori non steroidei</u>	<u>loc</u>	
<b>S01C</b>	<b>Antiinfiammatori e antimicrobici in associazione</b>		
$\Phi$ <u>S01CA</u>	<u>Corticosteroidi antimicrobici in associazione</u>	<u>loc</u>	
<b>S01E</b>	<b>Preparati antiglaucoma e miotici</b>		
<u>S01EA</u>	<u>Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma</u>		

§	S01EA03	Apraclonidina	loc	A
	S01EA04	Clonidina	loc	A
§	S01EA05	Brimonidina	loc	A
	<u>S01EB</u>	<u>Parasimpaticomimetici</u>		
\$	S01EB01	Pilocarpina	loc	A-C
\$	S01EB08	Aceclidina	loc	A
\$	S01EB09	Acetilcolina	loc	C OSP
	<u>S01EC</u>	<u>Inibitori dell'anidrase carbonica</u>		
#	S01EC01	Acetazolamide	os	A
#	S01EC02	Diclofenamide	os, ev	A-C, A
§	S01EC03	Dorzolamide	loc	A
§	S01EC04	Brinzolamide	loc	A
	<u>S01ED</u>	<u>Betabloccanti</u>		
&	S01ED01	Timololo	loc	A-C
&	S01ED02	Betaxololo	loc	A
&	S01ED03	Levobunololo	loc	A-C
&	S01ED05	Carteololo	loc	A
&	S01ED06	Befunololo	loc	A
#	S01ED51	Timololo + Dorzolamide	loc	A-C
#	S01ED51	Timololo + Latanoprost	loc	A-C
	<u>S01EE</u>	<u>Analoghi delle prostaglandine</u>		
£	S01EE01	Latanoprost	loc	A
£	S01EE03	Bimatoprost	loc	A
£	S01EE04	Travoprost	loc	A
	<u>S01EX</u>	<u>Altri preparati antiglaucoma</u>		
	S01EX02	Dapiprazolo	loc	C
	<b>S01F</b>	<b>Midriatici e cicloplegici</b>		
	<u>S01FA</u>	<u>Anticolinergici</u>		
	S01FA01	Atropina	loc	C
	S01FA04	Ciclopentolato	loc	C
	S01FA05	Omatropina	loc	C
	S01FA06	Tropicamide	loc	C
	S01FA56	Tropicamide + Fenilefrina	loc	C
	<u>S01FB</u>	<u>Simpaticomimetici, esclusi i preparati antiglaucoma</u>		
	S01FB01	Fenilefrina	loc	C
	<b>S01H</b>	<b>Anestetici locali</b>		
	<u>S01HA</u>	<u>Anestetici locali</u>		
§	S01HA02	Oxibuprocaina	loc	C, C
§	S01HA07	Lidocaina	loc	C
	<b>S01J</b>	<b>Diagnostici</b>		
	<u>S01JA</u>	<u>Sostanze coloranti</u>		
	S01JA01	Sodio fluoresceinato	loc	H USPL
	<b>S01L</b>	<b>Sostanze per i disturbi vascolari dell'occhio</b>		

S01LA     Sostanze antineovascolarizzazione

S01LA01     Verteporfina     ev     H OSP

S01LA     Bevacizumab     intravitreale     H OSP

S01LA03     Pegaptanib     intravitreale     H OSP

S01LA04     Ranibizumab     intravitreale     H OSP

[DocPTR  
n.88][DocPTR  
n.88],  
[Scheda  
AIFA online][DocPTR  
n.88],  
[Scheda  
AIFA online]**S01X**     **Altri oftalmologici**S01XA     Altri oftalmologici

S01XA20     Carbomer     loc     A/83-C

S01XA20     Lacrime artificiali     loc     C

**Φ S02**     **Otologici**



## V Vari

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità un numero più ristretto di principi attivi tra quelli contrassegnati a sinistra con simboli grafici uguali (§, \$, #, &, £).

Nei gruppi contrassegnati con il simbolo Φ non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

I principi attivi contrassegnati con la sigla DD sono da intendersi ad esclusiva erogazione in distribuzione diretta.

### **V03 Tutti gli altri prodotti terapeutici**

#### **V03A Tutti gli altri prodotti terapeutici**

##### Φ V03AB Antidoti

V03AB35	Sugammadex	ev	H OSP	[DocPTR n.109]
---------	------------	----	-------	----------------

##### V03AC Sostanze chelanti del ferro

V03AC01	Deferoxamina	ev, im, sc	A, A, A	PT
V03AC02	Deferiprone <sup>DD</sup>	os	A	
V03AC03	Deferasirox <sup>DD</sup>	os	A	[DocPTR n.54 e Scheda di prescrizione DocPTR n.72]

##### V03AE Farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia

V03AE01	Polistirensolfonato	os	A	
V03AE02	Sevelamer	os	A	PT [DocPTR n.69]
V03AE03	Lantanio carbonato	os	A	PT [DocPTR n.68]

##### V03AF Sostanze disintossicanti per trattamenti antineoplastici

V03AF	Calcio mefolinato	os, ev, im	C, C, C	
V03AF01	Mesna	ev	A	PT
V03AF02	Dexrazoxano	ev	C-H OSP	
V03AF03	Calcio folinato	os, ev, im	C, A/11, A/11	
V03AF04	Calcio levofolinato	os, ev, im	C, C-H OSP, C	
V03AF05	Amifostina	ev	H OSP	
V03AF07	Rasburicase	ev	C	[DocCRF]
V03AF08	Palifermin	ev	H OSP	RMP [DocPTR n.37]

##### V03AH Farmaci per il trattamento della ipoglicemia

V03AH01	Diazossido	os	A	
---------	------------	----	---	--

##### V03AZ Deprimenti del sistema nervoso

V03AZ01	Etanolo (soluzione 50%)	os	gal
---------	-------------------------	----	-----

**Φ V04      *Diagnostici***

**V07      *Tutti gli altri prodotti non terapeutici***

**V07A      *Tutti gli altri prodotti non terapeutici***

V07AB      Solventi e diluenti, comprese le soluzioni detergenti

V07AB	Acqua per preparazioni iniettabili FU	ev	A-C
-------	---------------------------------------	----	-----

V07AC      Prodotti ausiliari per la trasfusione del sangue

V07AC	Anticoagulante ACD	ev	C
-------	--------------------	----	---

V07AC	Anticoagulante CDP	ev	C
-------	--------------------	----	---

V07AC	Sodio citrato	ev	C
-------	---------------	----	---

V07AY      Altri prodotti ausiliari non terapeutici

V07AY	Soluzione di Eurocollins	ev	C
-------	--------------------------	----	---

**Φ V08      *Mezzi di contrasto***

**Φ V09      *Radiofarmaci diagnostici***

**V10      *Radiofarmaci terapeutici***

**V10B      *Palliativi del dolore (agenti osteofili)***

V10BX      Radiofarmaci palliativi del dolore vari

V10BX01	Stronzio cloruro (89Sr)	ev	H OSP
---------	-------------------------	----	-------

# APPENDICI

## Appendice 1. Elenco dei farmaci con richiesta motivata personalizzata (RMP)

PRINCIPIO ATTIVO	ATC
Alglucosidasi alfa	A16AB07
Aprepitant	A04AD12
Anfotericina B	J02AA01
Bosentan1	C02KX01
Caspofungin	J02AX04
Cetuximab	L01XC06
Daptomicina	J01XX09
Ertapenem	J01DH03
Etravirina	J05AG04
Fulvestrant	L02BA03
Ibritumomab tiuxetano	L01XC
Idromorfone	N02AA03
Imiquimod	D06BB10
Infliximab	L04AA12
Lepirudina	B01AE02
Levetiracetam (ev)	N03AX14
Levonorgestrel	G02BA03
Linezolid	J01XX08
Oxaliplatino	L01XA03
Paclitaxel albumina	L01CD01
Palifermin	V03AF08
Pegfilgrastim	L03AA13
Posaconazolo	J02AC04
Quinupristin + Dalfopristin	J01FG02
Rituximab	L01XC02
Sunitinib	L01XE04
Talidomide	L04AX02
Teicoplanina	J01XA02
Telitromicina	J01FA15
Temozolomide	L01AX03
Tetrabenazina	N07XX06
Tigeciclina	J01AA12
Tocofersolano	A11HA08
Voriconazolo	J02AC03
Ziconotide	N02BG08

<sup>1</sup> indicazione: per ridurre il numero di nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive

## Appendice 2. Elenco dei gruppi terapeutici per i quali le Commissioni Provinciali del Farmaco sono invitate a scegliere un numero più ristretto di principi attivi

ATC	PRINCIPIO ATTIVO
A02AD	Associazioni e complessi fra composti di alluminio, calcio e magnesio
A02BA	Antagonisti dei recettori H2
A02BC	Inibitori della pompa acida
A03FA	Procinetici
A04AA	Antagonisti della serotonina (5HT3)
A05AA	Preparati a base di acidi biliari
A06AB	Lassativi di contatto (tra bisacodile e picosolfato sodico)
A06AD	Lassativi ad azione osmotica (tra lattitolo e lattulosio)
A06AD	Lassativi ad azione osmotica (tra magnesio solfato e sodio fosfato acido + disodio fosfato)
A07EA	Antinfiammatori intestinali-Corticosteroidi per uso topico
A10AB	Insuline e analoghi, ad azione rapida (tra insulina umana e insulina umana HM neutra)
A10AB	Insuline e analoghi, ad azione rapida (tra insulina lispro, aspart e glulisina)
A10AC	Insuline e analoghi, ad azione intermedia
A10AE	Insuline e analoghi, ad azione lunga
A10BB	Ippoglicemizzanti orali-Sulfonamidi, derivati dell'urea
A10BD	Ippoglicemizzanti orali-Biguanidi e sulfonamidi in associazione
A10BG	Ippoglicemizzanti orali-Tiazolidinedioni
B01AB	Eparinici (tra eparine a basso peso molecolare LMWH)
B01AC	Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina (tra eptifibatide e tirofiban)
B03XA	Altri preparati antianemici
C01DA	Nitrati organici (tra isosorbide mononitrato e dinitrato)
C03AA, C03BA	Diuretici ad azione diuretica minore, tiazidi e sulfonamidi
C03CA	Diuretici ad azione diuretica maggiore-Sulfonamidi, non associate
C03DA	Antagonisti dell'aldosterone
C07AA	Betabloccanti, non selettivi (escluso sotalolo)
C07AB	Betabloccanti, selettivi (escluso esmololo)
C08CA	Calcio antagonisti-Derivati diidropiridinici (esclusa nimodipina)
C09AA	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati
C09BA	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e diuretici
C09CA	Antagonisti dell'angiotensina II, non associati
C09DA	Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici
C10AA	Inibitori della HMG CoA riduttasi
C10AB	Fibrati
D01AC	Antimicotici dermatologici-Derivati imidazolici e triazolici
D05AX	Altri antipsoriasici per uso topico
D07AB	Corticosteroidi dermatologici, moderatamente attivi (gruppo II)
D07AC	Corticosteroidi dermatologici, attivi (gruppo III)
G01AF	Antimicrobici ginecologici-Derivati imidazolici
G01AX	Altri antimicrobici e antisettici
G02CB	Inibitori della prolattina
G03D	Progestinici
G04CA	Antagonisti dei recettori alfa adrenergici
G04CB	Inibitori della testosterone-5-alfa riduttasi
H02AB	Glucocorticoidi sistemici a breve durata d'azione
H02AB	Glucocorticoidi sistemici a durata d'azione intermedia



Appendice 2. Elenco dei gruppi terapeutici per i quali le Commissioni Provinciali del Farmaco sono invitate a scegliere un numero più ristretto di principi attivi

H02AB	Glucocorticoidi sistemici a lunga durata d'azione
J01AA	Tetracicline
J01DB	Cefalosporine di prima generazione
J01DC	Cefalosporine di seconda generazione
J01DD	Cefalosporine di terza generazione
J01FA	Macrolidi (esclusa telitromicina)
J01FF	Lincosamidi
J01GB	Altri aminoglicosidi
J01MA	Fluorochinoloni (esclusa moxifloxacina)
J01MA	Fluorochinoloni con attività antipneumococcica (tra levofloxacina e moxifloxacina)
L03AA	Fattori di stimolazione delle colonie
L03AB	Interferoni (tra IFN alfa)
L03AB	Interferoni (tra IFN beta)
L04AA	Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva (tra DMARDs)
M01A	Farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei (esclusi ketorolac e celecoxib)
M03AC	Miorilassanti ad azione periferica-Altri composti ammoniacali quaternari
M05BA	Bifosfonati (tra acido pamidronico e acido zoledronico)
M05BA	Bifosfonati (tra acido alendronico e risedronato di sodio)
N01AB	Anestetici generali-Idrocarburi alogenati
N01AH	Anestetici oppioidi (escluso droperidolo + fentanil)
N01BB	Anestetici locali-Amidi
N02CC	Agonisti selettivi dei recettori 5HT1
N03AF	Derivati della carbossamide
N05AA	Antipsicotici-Fenotiazine con gruppo dimetilaminopropilico
N05AB	Antipsicotici-Fenotiazine con struttura piperazinica
N05AH, N05AX	Antipsicotici-Diazepine, oxazepine e tiazepine e altri atipici
N05AL	Antipsicotici-Benzamidi
N05BA- N05CD	Ansiolitici e Ipnotici e sedativi -Derivati benzodiazepinici a breve durata d'azione
N05BA- N05CD	Ansiolitici e Ipnotici e sedativi-Derivati benzodiazepinici a durata d'azione intermedia
N05BA- N05CD	Ansiolitici e Ipnotici e sedativi -Derivati benzodiazepinici a lunga durata d'azione
N06AA	Antidepressivi-Inibitori non selettivi della ricaptazione di monoamine
N06AB	Antidepressivi-Inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina, inclusa venlafaxina
N06AX	Altri antidepressivi (tra mirtazapina e mianserina)
R03BA	Antiasmatici-Glucocorticoidi aerosol
R03BC	Sostanze antiallergiche, esclusi i corticosteroidi
R03DA	Derivati xantini (tra lisina teofillinato e teofillina)
R06A	Antiistaminici per uso sistemico (tra cetirizina, loratadina, ketotifene, fexofenadina)
S01AA	Antimicrobici oftalmici (tra aminoglicosidi)
S01AX	Altri antimicrobici oftalmici (tra fluorochinoloni)
S01EA	Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma (tra apraclonidina e brimonidina)
S01EB	Preparati antiglaucoma e miotici-Parasimpaticomimetici
S01EC	Preparati antiglaucoma e miotici-Inibitori dell'anidrasi carbonica (tra acetazolamide e diclofenamide)
S01EC	Preparati antiglaucoma e miotici-Inibitori dell'anidrasi carbonica (tra dorzolamide e brinzolamide)
S01ED	Preparati antiglaucoma e miotici-Betabloccanti
S01ED	Preparati antiglaucoma e miotici-Betabloccanti (tra timololo+dorzolamide e timololo+latanoprost)
S01EE	Preparati antiglaucoma e miotici-Analoghi delle prostaglandine

Appendice 2. Elenco dei gruppi terapeutici per i quali le Commissioni Provinciali del Farmaco sono invitate a scegliere un numero più ristretto di principi attivi

S01HA	Anestetici locali
-------	-------------------

## Appendice 3. Elenco dei farmaci di fascia C inclusi nel PTR

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Acetilcolina	S01EB09	loc
Aciclovir	D06BB03	loc
Acido acetilsalicilico	N02BA01	os
Acido ascorbico	A11GA01	ev, im
Acido clodronico	M05BA02	im
Acido etacrinico	C03CC01	os, ev
Acido fusidico	D06AX01	loc
Acido fusidico	S01AA13	loc
Acqua per preparazioni iniettabili FU	V07AB	ev
Adenosina	C01EB10	ev
Alfentanil	N01AH02	ev
Alprazolam	N05BA12	os
Amantadina	N04BB01	os
Amfotericina B	A07AA07	os
Amfotericina B liposomiale	J02AA01	ev
Aminoacidi	B05BA01	ev
Aminofillina	R03DA05	os, im
Ammonio cloruro	B05XA04	ev
Anticoagulante ACD	V07AC	ev
Anticoagulante CDP	V07AC	ev
Arsenico triossido	L01XX27	ev
Associazioni di elettroliti	B05XA30	ev
Atropina	S01FA01	loc
Atropina	A03BA01	ev, im, sc
Bifonazolo	D01AC10	loc
Bisacodile	A06AB02	os
Bisbutilcarboetilene	P03AA	loc
Bromazepam	N05BA08	os
Brotizolam	N05CD09	os
Bupivacaina	N01BB01	loc, epidurale
Bupivacaina + Adrenalina	N01BB51	loc
Calcio cloruro	B05XA07	ev
Calcio folinato	V03AF03	os
Calcio gluconato	A12AA03	ev
Calcio levofolinato	V03AF04	os, ev, im
Calcio mefolinato	V03AF	os, ev, im
Carboidrati	B05BA03	ev
Carbone attivo	A07BA01	os
Chinina	P01BC01	os, ev, im
Ciclopentolato	S01FA04	loc
Ciclopiroxolamina	G01AX12	loc
Ciprofloxacina	S01AX13	loc
Cisatracurio	M03AC11	ev
Clobazam	N05BA09	os
Clofenotano + Benzile benzoato + Benzocaina	P03AB51	loc
Cloramfenicolo	S01AA01	loc
Clorazepato	N05BA05	os

Appendice 3. Elenco dei farmaci di fascia C inclusi nel PTR

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Clordiazepossido	N05BA02	os
Clorexidina	A01AB03	loc
Clorfenamina	R06AB04	os, im
Clortetraciclina	S01AA02	loc
Clotiapina	N05AH06	ev, im
Clotiazepam	N05BA21	os
Clotrimazolo	D01AC01	loc
Clotrimazolo	G01AF02	loc
Colistina	J01XB01	im
Complesso vitaminico uso pediatrico	A11CB	os
Cromoglicato sodico	R03BC01	inal
Dantrolene	M03CA01	ev
Dapiprazolo	S01EX02	loc
Delorazepam	N05BA	os, ev, im
Desametasone	S01BA01	loc
Diazepam	N05BA01	os, ev, im, rett
Dimeticone	A03AX13	os
Dipiridamolo	B01AC07	ev
Domperidone	A03FA03	os, rett
Econazolo	D01AC03	loc
Econazolo	G01AF05	loc
Elettrolitica Bil.Mant. + Glucosio	B05BB02	ev
Elettrolitica equilibrata enterica	B05BB01	ev
Elettrolitica equilibrata gastrica	B05BB01	ev
Elettrolitica equilibrata pediatrica	B05BB02	ev
Elettrolitica reidratante I	B05BB01	ev
Elettrolitica reidratante II	B05BB01	ev
Elettrolitica reidratante III	B05BB01	ev
Epoprostenolo	B01AC09	ev
Ergometrina	G02AB03	ev
Ergotamina	N02CA02	os, im
Estazolam	N05CD04	os
Etambutolo	J04AK02	ev, im
Etilefrina	C01CA01	os, ev, im, sc
Etizolam	N05BA19	os
Fenilefrina	S01FB01	loc
Fenobarbital	N03AA02	ev, sc
Fenticonazolo	D01AC12	loc
Fisostigmina	N07AA	ev, im
Floroglucinolo + Meglucinolo	A03AX	os
Flunitrazepam	N05CD03	os
Flurazepam	N05CD01	os
Fruttosio 1,6 difosfato sale trisodico	B05BA	ev
Gentamicina	S01AA11	loc
Glicerolo	A06AX01	rett
Glicerolo + Sodio cloruro	B05BC	ev
Glucosio + Potassio cloruro I e II	B05BB02	ev
Glucosio + Sodio cloruro I, II e III	B05BB02	ev
Ibutilide	C01BD05	ev

Appendice 3. Elenco dei farmaci di fascia C inclusi nel PTR

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Idrocortisone	H02AB09	im
Iloprost	B01AC11	ev
Iodopovidone	G01AX11	loc
Iodopovidone	S01AX18	loc
Isoprenalina	C01CA02	ev, im
Ketazolam	N05BA10	os
Ketoconazolo	D01AC08	loc
Lacrime artificiali	S01XA20	loc
Levobupivacaina	N01BB10	loc
Levocarnitina	A16AA01	ev, im
Levofloxacina	S01AX19	loc
Levonorgestrel	G03BA03	loc
Levosimendan	C01CX08	ev
Levosulpiride	N05AL07	os
Lidocaina	S01HA07	loc
Lidocaina	N01BB02	loc
Lidocaina + Adrenalina	N01BB52	loc
Lidocaina + Prilocaina	N01BB20	loc
Lomefloxacina	S01AX17	loc
Loperamide	A07DA03	os
Lorazepam	N05BA06	os
Lormetazepam	N05CD06	os
Macrogol 3350 + Sodio bicarbonato + Sodio cloruro + Potassio cloruro	A06AD65	os
Macrogol 4000	A06AD15	os
Macrogol 4000 + Sodio solfato anidro + Sodio bicarbonato + Sodio cloruro + Potassio cloruro	A06AD65	os
Macrogol 4000 + Sodio solfato anidro + Sodio bicarbonato + Sodio cloruro + Potassio cloruro + Dimeticone	A06AD65	os
Magnesio cloruro	B05XA11	ev
Magnesio solfato	B05XA05	ev
Mannitolo	B05BC01	ev
Maprotilina	N06AA21	os
Mepivacaina	N01BB03	loc
Mepivacaina + Adrenalina	N01BB53	loc
Metoclopramide	A03FA01	os
Metoxalene	D05BA02	os
Metronidazolo	G01AF01	loc
Miconazolo	A01AB09	loc
Miconazolo	D01AC02	loc
Miconazolo	G01AF04	loc
Mupirocina	D06AX09	loc
Nadololo	C07AA12	os
Netilmicina	S01AA23	loc
Nicotinamide	A11HA01	os, im
Nifuratel	G01AX05	os, loc
Nitrazepam	N05CD02	os
Nitroprussiato	C02DD01	ev
Noradrenalina	C01CA03	ev
Norfloxacina	S01AX12	loc

Appendice 3. Elenco dei farmaci di fascia C inclusi nel PTR

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Ofloxacina	S01AX11	loc
Omatropina	S01FA05	loc
Orciprenalina	R03CB03	ev, im
Ossibuprocaina	S01HA02	loc
Oxazepam	N05BA04	os
Paracetamolo	N02BE01	os, ev, rett
Paracetamolo + Codeina	N02BE51	os, rett
Paraffina liquida	A06AA01	os
Perfenazina	N05AB03	os
Petidina	N02AB02	ev, im
Picosolfato sodico	A06AB08	os
Piretanide	C03CA03	os
Piretrine e piretroidi	P03AC	loc
Piridossina	A11HA02	os, ev, im
Polidocanolo	C05BB02	loc
Polivitaminici, non associati	A11B	ev, im
Potassio acetato	B05XA	ev
Potassio aspartato	B05XA	os, ev
Potassio cloruro	B05XA01	os, ev
Potassio fosfato	B05XA06	ev
Potassio lattato	B05XA15	ev
Prazepam [d. az. lunga]	N05BA11	os
Preparazioni antiemorroidarie + anestetici locali	C05AD	loc
Preparazioni antiemorroidarie + cortisonici	C05AA	loc
Procainamide	C01BA02	ev, im
Proguanil	P01BB01	os
Promazina	N05AA03	os, ev, im
Propacetamolo	N02BE05	ev, im
Racecadotril	A07XA04	os
Rasburicase	V03AF07	ev
Remifentanil	N01AH06	ev
Retinolo	A11CA01	os, im
Retinolo + Colecalciferolo	A11CB	os, im
Ringer	B05BB01	ev
Ringer acetato	B05BB01	ev
Ringer acetato con glucosio	B05BB02	ev
Ringer con glucosio	B05BB02	ev
Ringer lattato	B05BB01	ev
Ringer lattato con glucosio	B05BB02	ev
Ropivacaina	N01BB09	loc, epidurale
Senna foglie (glucosidi A e B)	A06AB06	os
Sierimmune antivipera	J06AA03	im
Sildenafil	G04BE03	os
Sodio acetato	B05XA08	ev
Sodio bicarbonato	B05BB01	ev
Sodio bicarbonato	B05XA02	ev
Sodio citrato	B05XA	os
Sodio citrato	V07AC	ev
Sodio citrato + Acido citrico	B05XA	ev
Sodio cloruro	B05BB01	ev

Appendice 3. Elenco dei farmaci di fascia C inclusi nel PTR

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Sodio fosfato acido + Disodio fosfato	A06AD17	os
Sodio fosfato monobasico bibasico	A06AG01	rett
Sodio lattato	B05XA	ev
Soluzione cardioplegica	B05XA16	ev
Soluzione Darrow	B05BB01	ev
Soluzione di Eurocollins	V07AY	ev
Soluzioni per emodialisi	B05ZA	ev
Soluzioni per emofiltrazione	B05ZB	ev
Soluzioni saline	B05CB	ev
Sulpiride	N05AL01	os
Tadalafil	G04BE08	os
Temazepam [d. az. intermedia]	N05CD07	os
Testosterone (undecanoato)	G03BA03	im
Tetracosactide	H01AA02	ev
Tiamina	A11DA01	os, im
Tiapride	N05AL03	os
Tioconazolo	D01AC07	loc
Tobramicina	S01AA12	loc
Tocoferolo	A11HA03	os
Triazolam [d. az. breve]	N05CD05	os
Tropicamide	S01FA06	loc
Tropicamide + Fenilefrina	S01FA56	loc
Vaccino colerico	J07AE01	os
Vaccino difterico e tetanico adsorbito	J07AM51	im
Vaccino difterico e tetanico adsorbito + poliomielite inattivato	J07CA01	im
Vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare	J07AJ52	im
Vaccino difterite, tetano e pertosse acellulare + epatite B + poliomielite inattivato	J07CA	im
Vaccino difterite, tetano, pertosse acellulare + epatite B	J07CA05	im
Vaccino difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, <i>H.influenzae b</i> , poliomielite inattivato	J07CA09	im
Vaccino epatitico A	J07BC02	im
Vaccino epatitico A + Vaccino epatitico B	J07BC20	im
Vaccino epatitico B (DNA ricombinante)	J07BC01	im
Vaccino <i>H. influenzae</i> tipo b coniugato alla proteina CRM 197	J07AG51	im
Vaccino <i>H. influenzae</i> tipo b coniugato con tossoide tetanico	J07AG51	im
Vaccino meningococcico C polisaccaridico coniugato con CRM 197	J07AH	im
Vaccino meningococcico C polisaccaridico coniugato con tossoide tetanico	J07AH07	im
Vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico non coniugato	J07AH04	im
Vaccino morbilloso parotitico e rubeolico	J07BD52	sc
Vaccino pneumococcico polisaccaridico	J07AL01	sc, im
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato	J07AL02	im
Vaccino poliomielitico inattivato parenterale	J07BF03	im
Vaccino rabico da colture cellulari	J07BG01	im

Appendice 3. Elenco dei farmaci di fascia C inclusi nel PTR

<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	<b>ATC</b>	<b>VIA</b>
Vaccino tetanico adsorbito	J07AM01	im
Vaccino tifoideo polisaccaridico	J07AP03	im
Vaccino tifoideo vivo orale (ceppo Ty21a)	J07AP01	os
Vaccino tubercolare (BCG) liofilizzato	J07AN01	id
Vaccino vivo della febbre gialla	J07BL01	sc
Vaccino vivo della varicella	J07BK01	sc
Vardenafil	G04BE09	os
Zolpidem	N05CF02	os
Zopiclone	N05CF01	os
Zuclopentixolo	N05AF05	os



## Appendice 4. Elenco dei farmaci ad esclusiva erogazione tramite distribuzione diretta (DD)

ATC	PRINCIPIO ATTIVO	VIA
A16AA05	Acido carglumico	os
J05AF08	Adefovir dipivoxil	os
C02KX02	Ambrisentan	os
L01XX35	Anagrelide	os
C02KX01	Bosentan	os
L01BC06	Capecitabina	os
B01AE07	Dabigatran	os
V03AC03	Deferasirox	os
V03AC02	Deferiprone	os
R05CB13	Dornase alfa	inal
C01BD07	Dronedarone	os
N04BX02	Entacapone	os
J05AF10	Entecavir	os
A10BX04	Exenatide	sc
L01BB05	Fludarabina	os
B01AC11	Iloprost	inal
L01XE01	Imatinib	os
N04BA03	Levodopa + Carbidopa + Entacapone	os
J01XX08	Linezolid	os
A10BX07	Liraglutide	sc
A16AA04	Mercaptamina	os
L04AA06	Micofenolato mofetile	os
L04AA06	Micofenolato sodico	os
A16AX06	Miglustat	os
L01XX23	Mitotano	os
J02AC04	Posaconazolo	os
C01EB18	Ranolazina	os
N04BD02	Rasagilina	os
J05AB04	Ribavirina	os
N07XX02	Riluzolo	os
B01AX06	Rivaroxaban	os
A16AX07	Sapropterina	os
A10BH03	Saxagliptin	os
G04BE03	Sildenafil	os
A10BH01	Sitagliptin	os
A10BD07	Sitagliptin + Metformina	os
A16AX03	Sodio fenilbutirrato	os
G04BE08	Tadalafil	os
L01BC53	Tegafur + Uracile	os
J05AF11	Telbivudina	os
L01AX03	Temozolomide	os
G03BA03	Testosterone <sup>1</sup>	im
N07XX06	Tetrabenazina	os
J01GB01	Tobramicina	ev
L01XX17	Topotecan	os
G04BE09	Vardenafil	os

<sup>1</sup> Limitatamente alla formulazione in fascia C, con prescrizione da parte di centri di endocrinologia per pazienti ipogonadici che non hanno risposto al trattamento con le formulazioni di testosterone previste dalla nota AIFA 36.

Appendice 4. Elenco dei farmaci ad esclusiva erogazione tramite distribuzione diretta (DD)

<b>ATC</b>	<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	<b>VIA</b>
A10BH02	Vildagliptin	os
A10BD08	Vildagliptin + Metformina	os
L01CA04	Vinorelbina	os
J02AC03	Voriconazolo	os

# INDICE ALFABETICO DEI PRINCIPI ATTIVI

Abacavir	J05AF06
Abacavir + Lamivudina + Zidovudina	J05AR04
Abatacept	L04AA24
Abciximab	B01AC13
Acebutololo	C07AB04
Aceclidina	S01EB08
Acenocumarolo	B01AA07
Acetazolamide	S01EC01
Acetilcolina	S01EB09
Acetilsalicilato di lisina	N02BA01
Aciclovir	D06BB03
Aciclovir	J05AB01
Aciclovir	S01AD03
Acido acetilsalicilico	B01AC06
Acido acetilsalicilico	N02BA01
Acido alendronico	M05BA04
Acido ascorbico	A11GA01
Acido carginico	A16AA05
Acido clodronico	M05BA02
Acido etacrinico	C03CC01
Acido etidronico	M05BA01
Acido folico	B03BB01
Acido fusidico	D06AX01
Acido fusidico	S01AA13
Acido pamidronico	M05BA03
Acido pipemidico	J01MB04
Acido tauroursodesossicolico	A05AA
Acido tranexamico	B02AA02
Acido ursodesossicolico	A05AA02
Acido valproico	N03AG01
Acido zoledronico	M05BA08
Acitretina	D05BB02
Acqua per preparazioni iniettabili FU	V07AB
Adalimumab	L04AB04
Adefovir dipivoxil	J05AF08
Adenosina	C01EB10
Adrenalina	C01CA24
Agalsidase alfa	A16AB03
Agalsidase beta	A16AB04
Ajmalina	C01BA05
Albendazolo	P02CA03
Albumina umana	B05AA01
Alclometasone	D07AB10
Aldesleuchina (interleukina-2)	L03AC01
Alemtuzumab	L01XC04
Alfa 1-antitripsina	B02AB02
Alfacalcidolo	A11CC03
Alfentanil	N01AH02
Alfuzosina	G04CA01
Alglucosidasi alfa	A16AB07
Alitretinoina	D11AX19
Allopurinolo	M04AA01

Aloperidolo	N05AD01
Aloperidolo decanoato	N05AD01
Alprazolam	N05BA12
Alprostadiil	C01EA01
Alprostadiil	G04BE01
Alteplasi	B01AD02
Altre soluzioni per irrigazione	B05CX
Amantadina	N04BB01
Ambrisentan	C02KX02
Amfotericina B	A07AA07
Amfotericina B	J02AA01
Amfotericina B liposomiale	J02AA01
Amifostina	V03AF05
Amikacina	J01GB06
Amiloride + Idroclorotiazide	C03EA01
Aminoacidi	B05BA01
Aminofillina	R03DA05
Aminoglutetimide	L02BG01
Amiodarone	C01BD01
Amisulpride 200-400 mg	N05AL05
Amitriptilina	N06AA09
Amlodipina	C08CA01
Ammonio cloruro	B05XA04
Amoxicillina	J01CA04
Amoxicillina + Acido clavulanico	J01CR02
Ampicillina	J01CA01
Ampicillina + Sulbactam	J01CR01
Anagrelide	L01XX35
Anakinra	L04AC03
Anastrozolo	L02BG03
Anticoagulante ACD	V07AC
Anticoagulante CDP	V07AC
Antitrombina III umana	B01AB02
Apomorfina	N04BC07
Apraclonidina	S01EA03
Aprepitant	A04AD12
Argatroban	B01AE03
Aripiprazolo	N05AX12
Arsenico triossido	L01XX27
Asparaginasi	L01XX02
Associazione di emostatici locali	B02BC30
Associazioni	B05BA10
Associazioni di elettroliti	B05XA30
Atazanavir	J05AE08
Atenololo	C07AB03
Atenololo + Clortalidone	C07CB03
Atomoxetina	N06BA09
Atorvastatina	C10AA05
Atosiban acetato	G02CX01
Atovaquone	P01AX06
Atracurio	M03AC04
Atropina	A03BA01

Atropina	S01FA01
Auranofin	M01CB03
Aurotiosolfato sodico	M01CB02
Azacidina	L01BC07
Azatioprina	L04AX01
Azitromicina	J01FA10
Aztreonam	J01DF01
Baclofene	M03BX01
Basiliximab	L04AC02
Beclometasone	A07EA07
Beclometasone	D07AC15
Beclometasone	R03BA01
Befunololo	S01ED06
Bendamustina	L01AA09
Benzilpenicillina	J01CE01
Benzilpenicillina benzatinica	J01CE08
Betametasona	D07AC01
Betametasona	H02AB01
Betaxololo	S01ED02
Bevacizumab	L01XC07
Bevacizumab	S01LA
Bicalutamide	L02BB03
Bifonazolo	D01AC10
Bimatoprost	S01EE03
Biperidene	N04AA02
Bisacodile	A06AB02
Bisbutilcarboetilene	P03AA
Bisoprololo	C07AB07
Bivalirudina	B01AE06
Bleomicina	L01DC01
Bortezomib	L01XX32
Bosentan	C02KX01
Brimonidina	S01EA05
Brinzolamide	S01EC04
Bromazepam	N05BA08
Bromocriptina	G02CB01
Bromocriptina	N04BC01
Brotizolam	N05CD09
Budesonide	A07EA06
Budesonide	R03BA02
Budesonide + Formoterolo	R03AK07
Beclometasone + Formoterolo	R03AK07
Bupivacaina	N01BB01
Bupivacaina + Adrenalina	N01BB51
Buprenorfina	N02AE01
Buprenorfina	N07BC01
Buserelin	L02AE01
Busulfano	L01AB01
Butilscopolamina	A03BB01
Cabergolina	G02CB03
Calcifediolo	A11CC06
Calcio carbonato	A12AA04

Calcio carbonato + Colecalciferolo	A12AX
Calcio cloruro	B05XA07
Calcio folinato	V03AF03
Calcio gluconato	A12AA03
Calcio lattogluconato + Calcio carbonato	A12AA20
Calcio levofolinato	V03AF04
Calcio mefolinato	V03AF
Calcipotriolo	D05AX02
Calcitonina di salmone	H05BA01
Calcitriolo	A11CC04
Calcitriolo	D05AX03
Canakinumab	L04AC08
Candesartan	C09CA06
Candesartan + Idroclorotiazide	C09DA06
Canrenoato potassico	C03DA02
Canrenone	C03DA03
Capecitabina	L01BC06
Captopril	C09AA01
Carbamazepina	N03AF01
Carboidrati	B05BA03
Carbomer	S01XA20
Carbone attivo	A07BA01
Carboplatino	L01XA02
Carmustina	L01AD01
Carteololo	S01ED05
Carvedilolo	C07AG02
Caspofungin	J02AX04
Catrame di carbon fossile	D05AA
Cefaclor	J01DC04
Cefalexina	J01DB01
Cefalotina	J01DB03
Cefamandolo	J01DC03
Cefazolina	J01DB04
Cefepime	J01DE01
Cefixima	J01DD08
Cefodizima	J01DD09
Cefonicid	J01DC06
Cefoperazone	J01DD12
Cefotaxima	J01DD01
Cefoxitina	J01DC01
Cefpodoxina proxetil	J01DD13
Cefprozil	J01DC10
Ceftazidima	J01DD02
Ceftibuten	J01DD14
Ceftizoxima	J01DD07
Ceftriaxone	J01DD04
Cefuroxima	J01DC02
Cefuroxima axetil	J01DC02
Celecoxib	M01AH01
Certolizumab pegol	L04AB05
Cetirizina	R06AE07

Cetuximab	L01XC06
Chinidina	C01BA01
Chinina	P01BC01
Cianocobalamina	B03BA01
Ciclofosfamida	L01AA01
Ciclopentolato	S01FA04
Ciclopiroxolamina	G01AX12
Cicloserina	J04AB01
Ciclosporina	L04AD01
Cidofovir	J05AB12
Cimetropio bromuro	A03BB05
Cinacalcet	H05BX01
Ciprofloxacina	J01MA02
Ciprofloxacina	S01AX13
Ciproterone	G03HA01
Cisatracurio	M03AC11
Cisplatino	L01XA01
Citalopram	N06AB04
Citarabina	L01BC01
Claritromicina	J01FA09
Clindamicina	J01FF01
Clobazam	N05BA09
Clobetasolo	D07AD01
Clofenotano + Benzile benzoato + Benzocaina	P03AB51
Clomipramina	N06AA04
Clonazepam	N03AE01
Clonidina	C02AC01
Clonidina	S01EA04
Clopidogrel	B01AC04
Clorambucile	L01AA02
Cloramfenicolo	J01BA01
Cloramfenicolo	S01AA01
Clorazepato	N05BA05
Clordiazepossido	N05BA02
Clorexidina	A01AB03
Clorfenamina	R06AB04
Clormetina	L01AA05
Clorochina	P01BA01
Clorpromazina	N05AA01
Clortalidone	C03BA04
Clortetraciclina	S01AA02
Clotiapina	N05AH06
Clotiazepam	N05BA21
Clotrimazolo	D01AC01
Clotrimazolo	G01AF02
Clozapina	N05AH02
Colchicina	M04AC01
Colecalciferolo	A11CC05
Colestiramina	C10AC01
Colistina	J01XB01
Complesso protrombinico umano	B02BD

Complesso protrombinico antiemfilico umano attivato	B02BD03
Complesso vitaminico	B05XC
Complesso vitaminico uso pediatrico	A11CB
Cortisone	H02AB10
Cromoglicato sodico	R03BC01
Dabigatran	B01AE07
Dacarbazina	L01AX04
Daclizumab	L04AC01
Dactinomicina	L01DA01
Dalteparina	B01AB04
Danazolo	G03XA01
Dantrolene	M03CA01
Dapiprazolo	S01EX02
Dapsone	J04BA02
Daptomicina	J01XX09
Darbepoetina alfa	B03XA02
Darunavir	J05AE10
Dasatinib	L01XE06
Daunorubicina	L01DB02
Deferasirox	V03AC03
Deferiprone	V03AC02
Deferoxamina	V03AC01
Delorazepam	N05BA
Desametasone	D07AB19
Desametasone	S01BA01
Desametasone	H02AB02
Desflurano	N01AB07
Desipramina	N06AA01
Desmopressina	H01BA02
Desossicortone	H02AA03
Desossimetasone	D07AC03
Destrano	B05AA05
Dexrazoxano	V03AF02
Diazepam	N05BA01
Diazossido	V03AH01
Diclofenac	M01AB05
Diclofenamide	S01EC02
Didanosina	J05AF02
Didrogesterone	G03DB01
Dietilcarbamazina	P02CB02
Diflucortolone	D07AC06
Digossina	C01AA05
Diidrochinidina	C01BA
Diidrocodina	R05DA
Diidrotachisterolo	A11CC02
Diltiazem	C08DB01
Dimeticone	A03AX13
Dinoprostone	G02AD02
Dipiridamolo	B01AC07
Disopiramide	C01BA03
Disulfiram	N07BB01
Dobutamina	C01CA07

Docetaxel	L01CD02
Domperidone	A03FA03
Donepezil	N06DA02
Dopamina	C01CA04
Dornase alfa	R05CB13
Dorzolamide	S01EC03
Doxazosina	C02CA04
Doxiciclina	J01AA02
Doxorubicina	L01DB01
Doxorubicina liposomiale	L01DB01
Dronedarone	C01BD07
Droperidolo	N01AX01
Droperidolo + Fentanil	N01AH51
Dutasteride	G04CB02
Econazolo	D01AC03
Econazolo	G01AF05
Efavirenz	J05AG03
Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir	J05AR06
Elettrolitica Bil.Mant. + Glucosio	B05BB02
Elettrolitica equilibrata enterica	B05BB01
Elettrolitica equilibrata gastrica	B05BB01
Elettrolitica equilibrata pediatrica	B05BB02
Elettrolitica reidratante I	B05BB01
Elettrolitica reidratante II	B05BB01
Elettrolitica reidratante III	B05BB01
Eltrombopag	B02BX05
Ematina	B06AB01
Emtricitabina	J05AF09
Emulsioni di grassi	B05BA02
Enalapril	C09AA02
Enalapril + Idroclorotiazide	C09BA02
Enfuvirtide	J05AX07
Enoxaparina	B01AB05
Enoximone	C01CE03
Entacapone	N04BX02
Entecavir	J05AF10
Eparina	B01AB01
Epirubicina	L01DB03
Epoetina alfa	B03XA01
Epoetine alfa HX575	B03XA01
Epoetina beta	B03XA01
Epoetina teta XM01	B03XA01
Epoetina zeta SB309	B03XA01
Epoprostenolo	B01AC09
Eptacog alfa (attivato)	B02BD08
Eptifibatide	B01AC16
Ergocalciferolo	A11CC01
Ergometrina	G02AB03
Ergotamina	N02CA02
Ergotamina + Caffeina	N02CA52
Eritromicina	J01FA01

Erlotinib	L01XE03
Ertapenem	J01DH03
Esmololo	C07AB09
Esomeprazolo	A02BC05
Estazolam	N05CD04
Estramustina	L01XX11
Etambutolo	J04AK02
Etambutolo + Isoniazide + Piridossina	J04AM03
Etamido + Sodio cloruro	B05AA07
Etanercept	L04AB01
Etanolo (soluzione 50%)	V03AZ01
Etilefrina	C01CA01
Etizolam	N05BA19
Etoposide	L01CB01
Etosuccimide	N03AD01
Etravirina	J05AG04
Everolimus	L01XE10
Everolimus	L04AA18
Exemestan	L02BG06
Exenatide	A10BX04
Ezetimibe + Simvastatina	C10BA02
Famotidina	A02BA03
Fattore IX	B02BD04
Fattore VII	B02BD05
Fattore VIII	B02BD02
Felbamato	N03AX10
Felodipina	C08CA02
Fenilefrina	S01FB01
Fenitoina	N03AB02
Fenobarbital	N03AA02
Fenofibrato	C10AB05
Fenoldopam	C01CA19
Fenossimetilpenicillina	J01CE02
Fentanil	N01AH01
Fentanil	N02AB03
Fenticonazolo	D01AC12
Ferrigluconato sodico	B03AB
Ferromaltoso	B03AB
Ferroso gluconato	B03AA03
Ferroso solfato	B03AA07
Fexofenadina	R06AX26
Fibrinogeno umano liofilizzato	B02BB01
Filgrastim	L03AA02
Filgrastim XM02	L03AA02
Filgrastim EP06	L03AA02
Finasteride	G04CB01
Fisostigmina	N07AA
Fitomenadione	B02BA01
Flecainide	C01BC04
Floroglucinolo	A03AX12
Floroglucinolo + Meglucinolo	A03AX
Floxuridina	L01BC

Flucitosina	J02AX01
Fluconazolo	J02AC01
Fludarabina	L01BB05
Fludrocortisone	H02AA02
Flufenazina	N05AB02
Flunisolide	R03BA03
Flunitrazepam	N05CD03
Fluocinolone	D07AC04
Fluocinonide	D07AC08
Fluocortolone	H02AB03
Fluorouracile	L01BC02
Fluoxetina	N06AB03
Flurazepam	N05CD01
Flutamide	L02BB01
Fluticasone	D07AC17
Fluticasone	R03BA05
Fluvastatina	C10AA04
Fluvoxamina	N06AB08
Follitropina alfa	G03GA05
Follitropina beta	G03GA06
Fondaparinux sodico	B01AX05
Formoterolo	R03AC13
Fosamprenavir	J05AE07
Foscarnet	J05AD01
Fosfomicina	J01XX01
Fotemustina	L01AD05
Fruttosio 1,6 difosfato sale trisodico	B05BA
Fulvestrant	L02BA03
Furosemide	C03CA01
Gabapentin	N03AX12
Galantamina	N06DA04
Ganciclovir	J05AB06
Gefitinib	L01XE02
Gemcitabina	L01BC05
Gemeprost	G02AD03
Gemfibrozil	C10AB04
Gentamicina	J01GB03
Gentamicina	S01AA11
Glatiramer	L03AX13
Glibenclamide	A10BB01
Glicerolo	A06AX01
Glicerolo + Sodio cloruro	B05BC
Gliciclamide	A10BB
Gliclazide	A10BB09
Glimepiride	A10BB12
Glipizide	A10BB07
Gliquidone	A10BB08
Glucagone	H04AA01
Glucosio + Potassio cloruro I e II	B05BB02
Glucosio + Sodio cloruro I, II e III	B05BB02
Golimumab	L04AB06

Gonadorelina	H01CA01
Gonadotropina corionica	G03GA01
Goserelin	L02AE03
Granisetron	A04AA02
Griseofulvina	D01BA01
Ibritumomab tiuxetano	L01XC
Ibuprofene	M01AE01
Ibutilide	C01BD05
Icatibant	C01EB19
Idarubicina	L01DB06
Idroclorotiazide	C03AA03
Idrocortisone	A07EA02
Idrocortisone	H02AB09
Idrocortisone butirrato	D07AB02
Idrolisati proteici	B05BA04
Idromorfone	N02AA03
Idrossicarbamide	L01XX05
Idrossiclorochina	P01BA02
Idrossocobalamina	B03BA03
Ifosfamide	L01AA06
Iloprost	B01AC11
Imatinib	L01XE01
Imiglucerasi	A16AB02
Imipenem + Cilastatina	J01DH51
Imipramina	N06AA02
Imiquimod	D06BB10
Immunoglobulina antitimocitaria	L04AA04
Immunoglobulina equina antilinfocitaria	L04AA03
Immunoglobulina umana ad alto titolo di IgM	J06BA02
Immunoglobulina umana anti-D Rh0	J06BB01
Immunoglobulina umana anti-epatite B	J06BB04
Immunoglobulina umana anti-citomegalovirica	J06BB09
Immunoglobulina umana anti-varicella	J06BB03
Immunoglobulina umana anti-disaggregata	J06BA02
Immunoglobulina umana normale	J06BA02
Immunoglobulina umana normale	J06BA01
Immunoglobulina umana tetanica	J06BB02
Indapamide	C03BA11
Indinavir	J05AE02
Indometacina	M01AB01
Infliximab	L04AB02
Insulina aspart	A10AB05
Insulina detemir	A10AE05
Insulina glargine	A10AE04
Insulina glulisina	A10AB06
Insulina lispro	A10AB04

Insulina umana	A10AB01
Insulina umana + insulina umana isofano	A10AD01
Insulina umana HM neutra	A10AB01
Insulina umana isofano	A10AC01
Insulina umana isofano HM	A10AC01
Insulina-zinco umana HM sosp. composta	A10AC01
Insulina-zinco umana HM sosp. cristallina	A10AE01
Insulina-zinco umana sosp. cristallina	A10AE01
Interferone alfa	L03AB01
Interferone alfa-2a	L03AB04
Interferone alfa-2b	L03AB05
Interferone alfa-n1	L03AB06
Interferone beta -1a	L03AB07
Interferone beta -1b	L03AB08
Interferone gamma 1-b	L03AB03
Iodopovidone	G01AX11
Iodopovidone	S01AX18
Ipratropio bromuro	R03BB01
Irbesartan	C09CA04
Irbesartan + Idroclorotiazide	C09DA04
Irinotecan	L01XX19
Isoflurano	N01AB06
Isoniazide	J04AC01
Isoproterenolo	C01CA02
Isosorbide dinitrato	C01DA08
Isosorbide mononitrato	C01DA14
Itraconazolo	J02AC02
Ivabradina	C01EB17
Ivermectina	P02CF01
Josamicina	J01FA07
Ketamina	N01AX03
Ketazolam	N05BA10
Ketoconazolo	D01AC08
Ketoconazolo	J02AB02
Ketoprofene	M01AE03
Ketorolac	M01AB15
Ketotifene	R06AX17
Labetalolo	C07AG01
Lacrime artificiali	S01XA20
Lamivudina	J05AF05
Lamivudina + Abacavir	J05AR02
Lamivudina + Zidovudina	J05AR01
Lamotrigina	N03AX09
Lanreotide	H01CB03
Lansoprazolo	A02BC03
Lantano carbonato	V03AE03
Lapatinib	L01XE07
Laronidasi	A16AB05
Latanoprost	S01EE01
Lattitolo	A06AD12
Lattulosio	A06AD11

Leflunomide	L04AA13
Lenalidomide	L04AX04
Lenograstim	L03AA10
Lepirudina	B01AE02
Letrozolo	L02BG04
Leuprorelina	L02AE02
Levetiracetam	N03AX14
Levobunololo	S01ED03
Levobupivacaina	N01BB10
Levocarnitina	A16AA01
Levodopa	N04BA01
Levodopa + Benserazide	N04BA02
Levodopa + Carbidopa	N04BA02
Levodopa + Carbidopa + Entacapone	N04BA03
Levodropropizina	R05DB27
Levofloxacina	S01AX19
Levofloxacina	J01MA12
Levomepromazina	N05AA02
Levonorgestrel	G02BA03
Levosimendan	C01CX08
Levosulpiride	N05AL07
Levotiroxina	H03AA01
Lidocaina	C01BB01
Lidocaina	N01BB02
Lidocaina	S01HA07
Lidocaina + Adrenalina	N01BB52
Lidocaina + Prilocaina	N01BB20
Lincomicina	J01FF02
Linezolid	J01XX08
Liotironina	H03AA02
Liraglutide	A10BX07
Lisina acetilsalicilato	B01AC06
Lisina teofillinato	R03DA04
Lisinopril	C09AA03
Lisinopril + Idroclorotiazide	C09BA03
Lisuride	N04BC
Litio	N05AN01
Lomefloxacina	J01MA07
Lomefloxacina	S01AX17
Loperamide	A07DA03
Lopinavir + Ritonavir	J05AE06
Loratadina	R06AX13
Lorazepam	N03AE
Lorazepam	N05BA06
Lormetazepam	N05CD06
Losartan	C09CA01
Losartan + Idroclorotiazide	C09DA01
Lutropina alfa	G03GA07
Macrogol 3350 + Sodio bicarbonato + Sodio cloruro + Potassio cloruro	A06AD65
Macrogol 4000	A06AD15

Macrogol 4000 + Sodio solfato anidro + Sodio bicarbonato + Sodio cloruro + Potassio cloruro	A06AD65
Macrogol 4000 + Sodio solfato anidro + Sodio bicarbonato + Sodio cloruro + Potassio cloruro + Dimeticone	A06AD65
Magaldrato	A02AD02
Magnesio cloruro	B05XA11
Magnesio idrossido + Algedrato	A02AD01
Magnesio solfato	A06AD04
Magnesio solfato	B05XA05
Mannitolo	B05BC01
Maprotilina	N06AA21
Maraviroc	J05AX09
Mebendazolo	P02CA01
Medrogestone	G03DB03
Medrossiprogesterone	G03DA02
Medrossiprogesterone	L02AB02
Meflochina	P01BC02
Megestrololo	L02AB01
Meglumina	P01CB01
Melfalan	L01AA03
Memantina	N06DX01
Menotropina	G03GA02
Mepivacaina	N01BB03
Mepivacaina + Adrenalina	N01BB53
Mercaptamina	A16AA04
Mercaptopurina	L01BB02
Meropenem	J01DH02
Mesalazina (5-ASA)	A07EC02
Mesna	V03AF01
Metadone	N07BC02
Metformina	A10BA02
Metformina + Clorpropamide	A10BD02
Metformina + Glibenclamide	A10BD02
Metformina + Pioglitazone	A10BD05
Metilaminolevulinato	L01XD03
Metildigossina	C01AA08
Metildopa	C02AB01
Metilergometrina	G02AB01
Metilfenidato	N06BA04
Metilnaltrexone	A06AH01
Metilprednisolone	H02AB04
Metixene	N04AA03
Metoclopramide	A03FA01
Metolazone	C03BA08
Metoprololo	C07AB02
Metotrexato	L01BA01
Metoxalene	D05BA02
Metronidazolo	G01AF01
Metronidazolo	J01XD01
Metronidazolo	P01AB01
Mexiletina	C01BB02

Mezlocillina	J01CA10
Mianserina	N06AX03
Micofenolato mofetile	L04AA06
Micofenolato sodico	L04AA06
Miconazolo	A01AB09
Miconazolo	A07AC01
Miconazolo	D01AC02
Miconazolo	G01AF04
Midazolam	N05CD08
Mifamurtide	L03AX15
Mifepristone	G03XB01
Miglustat	A16AX06
Minociclina	J01AA08
Miocamicina	J01FA11
Mirtazapina	N06AX11
Misoprostolo	A02BB01
Mitomicina	L01DC03
Mitotano	L01XX23
Mitoxantrone	L01DB07
Mivacurio	M03AC10
Modafinil	N06BA07
Morfina	N02AA01
Morococog alfa	B02BD02
Moxifloxacina	J01MA14
Mupirocina	D06AX09
Muromonab CD3	L04AA02
Nadroparina	B01AB06
Naltrexone	N07BC
Naproxene	M01AE02
Natalizumab	L04AA23
Nebivololo	C07AB12
Nedocromile	R03BC03
Nefopam	N02BG06
Nelarabina	L01BB07
Nelfinavir	J05AE04
Neostigmina	N07AA01
Netilmicina	J01GB07
Netilmicina	S01AA23
Nevirapina	J05AG01
Niclosamide	P02DA01
Nicotinamide	A11HA01
Nifedipina	C08CA05
Nifuratel	G01AX05
Nilotinib	L01XE08
Nimesulide	M01AX17
Nimodipina	C08CA06
Nistatina	A07AA02
Nitisinone	A16AX04
Nitrazepam	N05CD02
Nitrofurantoina	J01XE01
Nitroglicerina	C01DA02
Nitroprussiato	C02DD01
Nizatidina	A02BA04

Nonacog alfa	B02BD09
Noradrenalina	C01CA03
Noretisterone	G03DC02
Norfloxacina	J01MA06
Norfloxacina	S01AX12
Nortriptilina	N06AA10
Octreotide	H01CB02
Ofatumumab	L01XC10
Ofloxacina	J01MA01
Ofloxacina	S01AX11
Olanzapina	N05AH03
Omalizumab	R03DX05
Omatropina	S01FA05
Omega-3-trigliceridi	C10AX06
Omeprazolo	A02BC01
Ondansetron	A04AA01
Orfenadrina	N04AB02
Ossibuprocaina	S01HA02
Ossibutinina	G04BD04
Ossicodone + Paracetamolo	N02AA
Ossicodone cloridrato	N02AA05
Ossitocina	H01BB02
Oxacillina	J01CF04
Oxaliplatino	L01XA03
Oxazepam	N05BA04
Oxcarbamazepina	N03AF02
Paclitaxel	L01CD01
Paclitaxel albumina	L01CD01
Palifermin	V03AF08
Palivizumab	J06BB16
Palonosetron	A04AA05
Pancrelipasi	A09AA02
Pantoprazolo	A02BC02
Paracalcitolo	H05BX02
Paracetamolo	N02BE01
Paracetamolo + Codeina	N02AA59
Paracetamolo + Codeina	N02BE51
Paraffina liquida	A06AA01
Parnaparina	B01AB07
Paromomicina	A07AA06
Paroxetina	N06AB05
Pefloxacina	J01MA03
Pegfilgrastim	L03AA13
Pegaptanib	S01LA03
Peginterferon alfa-2a	L03AB11
Peginterferon alfa-2b	L03AB10
Pegvisomant	H01AX01
Pemetrexed	L01BA04
Penicillamina	M01CC01
Pentamidina	P01CX01
Pentazocina	N02AD01
Pentostatina	L01XX08
Perfenazina	N05AB03

Pergolide	N04BC02
Periciazina	N05AC01
Perindopril	C09AA04
Petidina	N02AB02
Picosolfato sodico	A06AB08
Pilocarpina	S01EB01
Pimozide	N05AG02
Pindololo	C07AA03
Pioglitazone	A10BG03
Piperacillina	J01CA12
Piperacillina + Tazobactam	J01CR05
Pipobromano	L01AX02
Pirantel embonato	P02CC01
Pirazinamide	J04AK01
Piretanide	C03CA03
Piretrine e piretroidi	P03AC
Piridossina	A11HA02
Piridostigmina	N07AA02
Pirimetamina	P01BD01
Pizotifene	N02CX01
Polidocanolo	C05BB02
Poligelina	B05AA06
Polistirensolfonato	V03AE01
Posaconazolo	J02AC04
Potassio acetato	B05XA
Potassio aspartato	B05XA
Potassio cloruro	A12BA01
Potassio cloruro	B05XA01
Potassio fosfato	B05XA06
Potassio ioduro	H03CA
Potassio lattato	B05XA15
Potassio perclorato	H03BC01
Prampiloxolo	N04BC05
Prasugrel	B01AC22
Pravastatina	C10AA03
Prazepam	N05BA11
Praziquantel	P02BA01
Prednisone	H02AB07
Preparazioni antiemorroidarie + anestetici locali	C05AD
Preparazioni antiemorroidarie + cortisonici	C05AA
Primachina	P01BA03
Primidone	N03AA03
Procainamide	C01BA02
Procarbazina	L01XB01
Progesterone	G03DA04
Proguanil	P01BB01
Promazina	N05AA03
Prometazina	R06AD02
Propacetamolo	N02BE05
Propafenone	C01BC03
Propiltiouracile	H03BA02
Propofol	N01AX10

Propranololo	C07AA05
Proteina C umana	B01AD12
Proteina plasmatica umana antiangioedema	B02AB03
Quetiapina	N05AH04
Quinupristin + Dalfopristin	J01FG02
Rabeprazolo	A02BC04
Racecadotril	A07XA04
Raloxifene	G03XC01
Raltegravir	J05AX08
Raltitrexed	L01BA03
Ramipril	C09AA05
Ramipril + Idroclorotiazide	C09BA05
Ranolazina	C01EB18
Stronzio ranelato	M05BX03
Ranibizumab	S01LA04
Ranitidina	A02BA02
Rasagilina	N04BD02
Rasburicase	V03AF07
Remifentanil	N01AH06
Repaglinide	A10BX02
Retinolo	A11CA01
Retinolo + Colecalciferolo	A11CB
Retinolo + Ergocalciferolo + Tocoferolo alfa + Fitomenadione	B05XC
Reviparina	B01AB08
Ribavirina	J05AB04
Rifabutina	J04AB04
Rifampicina	J04AB02
Rifampicina + Isoniazide	J04AM02
Rifampicina + Isoniazide + Pirazinamide	J04AM05
Rifampicina + Isoniazide + Pirazinamide + Etambutolo	J04AM06
Rifaximina	A07AA11
Riluzolo	N07XX02
Ringer	B05BB01
Ringer acetato	B05BB01
Ringer acetato con glucosio	B05BB02
Ringer con glucosio	B05BB02
Ringer lattato	B05BB01
Ringer lattato con glucosio	B05BB02
Risedronato sodico	M05BA07
Risperidone	N05AX08
Ritodrina	G02CA01
Ritonavir	J05AE03
Rituximab	L01XC02
Rivaroxaban	B01AX06
Rivastigmina	N06DA03
Rizatriptan	N02CC04
Rocuronio	M03AC09
Romplostim	B02BX04
Ropinirolo	N04BC04
Ropivacaina	N01BB09

Rosuvastatina	C10AA07
Roxitromicina	J01FA06
Rufinamide	N03AF03
Salbutamolo	R03AC02
Salmeterolo	R03AC12
Salmeterolo + Fluticasone	R03AK06
Sapropterina	A16AX07
Saquinavir	J05AE01
Saxagliptin	A10BH03
Senna foglie (glucosidi A e B)	A06AB06
Sertralina	N06AB06
Sevelamer	V03AE02
Sevoflurano	N01AB08
Sierimmune antibotulico	J06AA04
Sierimmune antigangrena gassosa	J06AA05
Sierimmune antivipera	J06AA03
Sildenafil	G04BE03
Simvastatina	C10AA01
Sirolimus	L04AA10
Sitagliptin	A10BH01
Sitagliptin + Metformina	A10BD07
Sodio acetato	B05XA08
Sodio bicarbonato	B05BB01
Sodio bicarbonato	B05XA02
Sodio citrato	B05XA
Sodio citrato	V07AC
Sodio citrato + Acido citrico	B05XA
Sodio cloruro	B05BB01
Sodio cloruro	B05XA03
Sodio fenilbutirrato	A16AX03
Sodio fluoresceinato	S01JA01
Sodio fosfato acido + Disodio fosfato	A06AD17
Sodio fosfato monobasico bibasico	A06AG01
Sodio lattato	B05XA
Sodio oxibato	N07BB
Soluzione cardioplegica	B05XA16
Soluzione Darrow	B05BB01
Soluzione di Eurocollins	V07AY
Soluzioni per dialisi peritoneale	B05D
Soluzioni per emodialisi	B05ZA
Soluzioni per emofiltrazione	B05ZB
Soluzioni saline	B05CB
Somatostatina	H01CB01
Somatropina	H01AC01
Somatropina EP2K-99	H01AC01
Sorafenib	L01XE05
Sotalolo	C07AA07
Spectinomocina	J01XX04
Spiramicina	J01FA02
Spirolonattone	C03DA01
Stavudina	J05AF04



Streptokinasi	B01AD01
Streptomycina	J01GA01
Streptozocina	L01AD04
Stronzio cloruro (89Sr)	V10BX01
Sucralfato	A02BX02
Sufentanil	N01AH03
Sugammadex	V03AB35
Sulfadiazina	J01EC02
Sulfadiazina argentica	D06BA01
Sulfametoxazolo + Trimetoprim	J01EE01
Sulfasalazina	A07EC01
Sulpiride	N05AL01
Sulprostone	G02AD05
Sumatriptan	N02CC01
Sunitinib	L01XE04
Surfattante alveolare suino	R07AA02
Suxametonio	M03AB01
Suxigelina	B05AA06
Tacalcitolo	D05AX04
Tacrolimus	D11AH01
Tacrolimus	L04AD02
Tadalafil	G04BE08
Talidomide	L04AX02
Tamoxifene	L02BA01
Tamsulosina	G04CA02
Tazarotene	D05AX05
Tegafur + Uracile	L01BC53
Teicoplanina	J01XA02
Telbivudina	J05AF11
Telitromicina	J01FA15
Telmisartan	C09CA07
Telmisartan + Idroclorotiazide	C09DA07
Temazepam	N05CD07
Temozolomide	L01AX03
Temsirolimus	L01XE09
Tenecteplase	B01AD11
Teniposide	L01CB02
Tenofovir	J05AF07
Tenofovir + Emtricitabina	J05AR03
Teofillina	R03DA04
Terazosina	G04CA03
Terbinafina	D01BA02
Teriparatide	H05AA02
Terlipressina	H01BA04
Testosterone	G03BA03
Tetrabenazina	N07XX06
Tetracosactide	H01AA02
Tiagabina	N03AG06
Tiamazolo	H03BB02
Tiamina	A11DA01
Tiapride	N05AL03
Ticarcillina + Acido clavulanico	J01CR03
Ticlopidina	B01AC05

Tigeciclina	J01AA12
Timololo	S01ED01
Timololo + Dorzolamide	S01ED51
Timololo + Latanoprost	S01ED51
Tinidazolo	P01AB02
Tioconazolo	D01AC07
Tioguanina	L01BB03
Tiopental	N01AF03
Tiotepa	L01AC01
Tiotropio bromuro	R03BB04
Tipranavir	J05AE09
Tirofiban	B01AC17
Tobramicina	J01GB01
Tobramicina	S01AA12
Tocilizumab	L04AC07
Tocoferolo	A11HA03
Tocofersolano	A11HA08
Topiramato	N03AX11
Topotecan	L01XX17
Torasemide	C03CA04
Toremifene	L02BA02
Tossina botulinica	M03AX01
Trabectedina	L01CX01
Tramadolo	N02AX02
Trandolapril	C09AA10
Trastuzumab	L01XC03
Travoprost	S01EE04
Trazodone	N06AX05
Treprostinil	B01AC21
Tretinoina	L01XX14
Triamcinolone	D07AB09
Triamcinolone	H02AB08
Triazolam	N05CD05
Triesifenidile	N04AA01
Trifluoperazina	N05AB06
Trimipramina	N06AA06
Triptorelina	L02AE04
Trometamolo	B05BB03
Tropicamide	S01FA06
Tropicamide + Fenilefrina	S01FA56
Tropisetron	A04AA03
Urapidil	C02CA06
Urofollitropina	G03GA04
Urokinasi	B01AD04
Ustekinumab	L04AC05
Vaccino BCG	L03AX03
Vaccino colerico	J07AE01
Vaccino difterico e tetanico adsorbito	J07AM51
Vaccino difterico e tetanico adsorbito + poliomielite inattivato	J07CA01
Vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare	J07AJ52

Vaccino difterite, tetano e pertosse acellulare + epatite B + poliomielite inattivato	J07CA12
Vaccino difterite, tetano, pertosse acellulare + epatite B	J07CA05
Vaccino difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, <i>H.influenzae b</i> , poliomielite inattivato	J07CA09
Vaccino epatitico A	J07BC02
Vaccino epatitico A + Vaccino epatitico B	J07BC20
Vaccino epatitico B (DNA ricombinante)	J07BC01
Vaccino <i>H. influenzae</i> tipo b coniugato alla proteina CRM 197	J07AG51
Vaccino <i>H. influenzae</i> tipo b coniugato con tossoide tetanico	J07AG51
Vaccino influenzale inattivato a base di antigeni di superficie	J07BB02
Vaccino influenzale inattivato a base di antigeni di superficie, virosomale	J07BB02
Vaccino influenzale inattivato a base di antigeni di superficie, adiuvato	J07BB02
Vaccino influenzale inattivato a virus frammentati	J07BB02
Vaccino meningococcico C polisaccaridico coniugato con CRM 197	J07AH
Vaccino meningococcico C polisaccaridico coniugato con tossoide tetanico	J07AH07
Vaccino meningococcico tetravalente polisaccaridico non coniugato	J07AH04
Vaccino morbilloso parotitico e rubeolico	J07BD52
Vaccino pneumococcico polisaccaridico	J07AL01
Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato	J07AL02
Vaccino poliomielitico inattivato parenterale	J07BF03
Vaccino rabico da colture cellulari	J07BG01
Vaccino tetanico adsorbito	J07AM01
Vaccino tifoideo polisaccaridico	J07AP03
Vaccino tifoideo vivo orale (ceppo Ty21a)	J07AP01
Vaccino tubercolare (BCG) liofilizzato	J07AN01
Vaccino vivo della febbre gialla	J07BL01
Vaccino vivo della varicella	J07BK01
Valaciclovir	J05AB11
Valganciclovir	J05AB14
Valpromide	N03AG02
Valsartan	C09CA03
Valsartan + Idroclorotiazide	C09DA03
Vancomicina	A07AA09
Vancomicina	J01XA01
Vardenafil	G04BE09

Vecuronio	M03AC03
Velaglucerasi alfa	A16AB10
Venlafaxina	N06AX16
Verapamil	C08DA01
Verteporfina	S01LA01
Vigabatrin	N03AG04
Vildagliptin	A10BH02
Vildagliptin + Metformina	A10BD08

Vinblastina	L01CA01
Vincristina	L01CA02
Vindesina	L01CA03
Vinflunina	L01CA05
Vinorelbina	L01CA04
Voriconazolo	J02AC03
Warfarin sodico	B01AA03
Zalcitabina	J05AF03

Ziconotide	N02BG08
Zidovudina	J05AF01
Zolmitriptan	N02CC03
Zolpidem	N05CF02
Zopiclone	N05CF01
Zuclopentixolo	N05AF05

*Commissione Regionale Farmaco*

*(D.G.R. 1209/2002)*

***Documento relativo a:***

**Confronto tra amfotericine liposomiali e i nuovi  
antifungini sistemici VORICONAZOLO e  
CASPOFUNGIN**

Maggio 2003

## **Confronto tra amfotericine liposomiali e i nuovi antifungini sistemici VORICONAZOLO e CASPOFUNGIN**

### **Premessa**

Attualmente l'approccio terapeutico standard al paziente con potenzialità o evidenza di infezione fungina sistemica invasiva si fonda sull'impiego di Amfotericina B (AmB).

Sono disponibili varie formulazioni di tale composto, il desossicolato, di minimo costo ma di significativa tossicità, e quelle in mezzo lipidico, dotate di tossicità decisamente minore ma di costi marcatamente superiori.

L'elevata tossicità renale e gli importanti effetti collaterali peri-infusionali limitano fortemente l'uso di AmB desossicolato a favore dei composti in mezzo lipidico; sebbene tutti gli studi comparativi disponibili abbiano dimostrato una sostanziale equivalenza in termini di efficacia, i composti in mezzo lipidico sono risultati meglio tollerati e gravati da minori fenomeni di tossicità (Walsh e coll, *Clin Infect Dis* 1999).

Tuttavia un recente studio di farmaco-economia relativo alle Amfotericine B ha dimostrato che la sperequazione economica tra desossicolato e liposomiali è ancora elevata e che la maggiore maneggevolezza di quest'ultime compensa solo in parte l'elevato prezzo di acquisto (Cagnoni e coll, *J Clin Oncol* 2000).

Si è ritenuto di confrontare i nuovi antifungini con l'Ambisome che fra le formulazioni lipidiche presenta sicuramente una grande quantità di dati utili per il confronto.

## CASPOFUNGIN

Caspofungin è il capostipite di una nuova classe di farmaci antifungini, le echinocandine. Caspofungin inibisce la sintesi di uno dei più importanti costituenti della parete cellulare fungina, l'1-3 beta D-glucan provocando fuoriuscita di materiale citoplasmatico e conseguente morte cellulare.

### Indicazioni registrate:

Trattamento dell'aspergillosi invasiva in pazienti adulti refrattari o intolleranti alla terapia con amfotericina B, complesso lipidico di amfotericina B e/o itraconazolo. Si definisce refrattario al trattamento il paziente in cui l'infezione progredisce o non migliora dopo un minimo di 7 giorni di trattamento con dosi curative di terapia antimicotica efficace.

Trattamento della candidiasi invasiva, in pazienti adulti non neutropenici (approvazione C 2001-2898 EMEA a livello centrale il 17/02/03).

### Evidenze disponibili:

- 1 studio non comparativo di salvataggio aperto che ha coinvolto 63 pazienti adulti con severa patologia di base e patologia immune refrattari o intolleranti alla terapia standard affetti da aspergillosi polmonare o extrapolmonare definita o probabile. I pazienti valutabili erano 58 (48 refrattari, 10 intolleranti). Percentuale di risposta (completa o parziale) al trattamento 47% per le aspergillosi polmonari, 28% per le extrapolmonari.
- 1 RCT su 239 paz adulti affetti da candidiasi invasiva (coltura positiva da sangue o organo sterile) Confronto fra caspofungin ev e amphotericina B ev. Risultati: equivalenza di efficacia fra i due farmaci
- Esistono altri 2 studi sull'efficacia del caspofungin nella terapia della candidiasi orofaringea ed esofagea, in un primo studio (RCT) si confronta caspofungin con fluconazolo nel trattamento della esofagite endoscopicamente diagnostica con equivalenza di risultato, mentre nel secondo RCT si confronta caspofungin ad amfotericina B in paz affetti da HIV ed esofagite, anche in questo caso si dimostra una sostanziale equivalenza dei due farmaci.

### Bibliografia:

1. Walsh e coll, *Clin Infect Dis*, 1999;
2. Wingard, *Clin Infect Dis* 2000;
3. Rybowicz J. et al.; *BUMC Proceedings*, 15: 97-99; 2002;
4. Arathoon E.G.; 2001;
5. RCP Caspofungin;
6. Scheda di approvazione EMEA;
7. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis *NEJM* 2002;347:2020-2029.

## Tabella riassuntiva delle caratteristiche farmaco-tossicologiche di caspofungin vs ambisome.

	<b>Caspofungin</b>	<b>Ambisome</b>
<b>Spettro d'azione</b>	In vitro è attivo nei confronti di <i>Aspergillus</i> spp. e fungicida nei confronti di <i>Candida</i> spp., possiede una attività molto limitata verso <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Fusarium</i> spp.	In vitro manifesta attività fungicida ad ampio spettro, anche su funghi rari.
<b>Efficacia clinica</b>	Ha dimostrato efficacia clinica nel trattamento di pazienti adulti con aspergillosi nel 41% dei casi in un unico studio di salvataggio aperto. Non esistono evidenze cliniche sufficienti riguardanti l'efficacia nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.	Considerando la media di 9 studi clinici dal 1991 al 2001, la risposta clinica favorevole nell'aspergillosi è del 57,7%. E' indicato nei pazienti pediatrici dove possiede una consolidata esperienza clinica in diverse infezioni fungine.
<b>Indicazioni terapeutiche approvate</b>	E' approvato nel trattamento dell'aspergillosi invasiva in pazienti adulti refrattari o intolleranti ad altre terapie antifungine inclusa l'amfotericina B liposomiale e nel trattamento della candidiasi invasiva, in pazienti adulti non neutropenici	E' approvato nel trattamento empirico di presunte infezioni fungine in pazienti con neutropenia febbrile e nel trattamento di severe micosi sistemiche e/o profonde, in pazienti che non hanno risposto o che hanno sviluppato nefrotossicità alla comune amfotericina, oppure in pazienti con controindicazioni renali. Farmaco di riferimento per la terapia della Leishmaniosi
<b>Interazioni farmaco-farmaco</b>	E' controindicato l'uso concomitante di ciclosporina per gravi interazioni farmacodinamiche (aumento dell'AUC di caspofungin del 35%). Anche rifampicina e fenitoina possono interagire con caspofungin aumentandone la clearance.	Non presenta alcuna interazione farmacologia con la ciclosporina.
<b>Posologia</b>	La sicurezza di dosi superiori ai 70mg/die non è ancora stata dimostrata.	Anche a dosaggi elevati e ripetuti, 10mg/Kg/die nei pazienti pediatrici e 15mg/kg/die nell'adulto, non è stata riscontrata alcuna tossicità correlata alla dose.
<b>Reazioni avverse</b>	Pur avendo un'azione mirata sulla parete delle cellule fungine non è scevro da effetti collaterali, reazioni avverse sono state osservate in meno del 4% dei pazienti trattati. Non ci sono dati sull'uso prolungato.	Reazioni avverse frequenti.

## VORICONAZOLO

Voriconazolo è un derivato triazolico per uso sistemico (fiale e compresse). Il meccanismo d'azione è rappresentato dall'inibizione della metilazione del 14a-sterolo mediata dal citocromo fungino P450, un processo fondamentale nella biosintesi dell'ergosterolo. (studi in vitro hanno mostrato che ceppi di *candida albicans* fluconazolo-resistenti presentano una sensibilità ridotta al voriconazolo).

### Indicazione registrata:

Trattamento dell'aspergillosi invasiva. Trattamento di infezioni gravi e invasive da candida resistenti al fluconazolo (compresa *C. krusei*). Trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *scedosporium sp.* e *fusarium sp.*

Il voriconazolo deve essere somministrato principalmente a pazienti immunocompromessi con infezioni a carattere progressivo che possono mettere in pericolo la vita del paziente stesso.

### Evidenze disponibili:

- 1 RCT in aperto condotto su 277 pazienti di età > 12 aa (immunocompromessi per varie cause: trapianto, chemioterapia per neoplasia del sangue, HIV) con aspergillosi definita o probabile ha confrontato il voriconazolo somministrato prima per ev e poi per OS con amfotericina B ev con risposta (completa o parziale) favorevole a voriconazolo. Anche la mortalità e gli effetti indesiderati sono stati inferiori nel gruppo trattato con voriconazolo.
- Un RCT in aperto (predisposto come studio di non inferiorità) condotto su 837 paz.> 12 anni con neutropenia (< 500 neutrofilii) e febbre persistente nonostante un trattamento antibatterico da più di 96 ore, ha confrontato la terapia empirica con voriconazolo somministrato prima per ev e poi per OS vs amfotericina B liposomiale ev. Lo studio dimostra la non inferiorità del voriconazolo nel gruppo trattato con voriconazolo; si evidenzia inoltre un minor numero di micosi intercorrenti e un minor numero di reazioni in corso di infusione e di casi di insufficienza renale.
- Una casistica di somministrazione compassionevole a 69 bambini affetti da micosi (aspergillosi, scedosporiosi, fusariosi) invasive refrattarie o non tolleranti al trattamento convenzionale ha mostrato risultati positivi nel 43% dei casi.
- Un RCT (studio di non inferiorità) di confronto fra voriconazolo e fluconazolo nella terapia della candidosi esofagea (dimostrata endoscopicamente e con biopsia) dimostra che i 2 farmaci sono equivalenti.

### Bibliografia:

1. Walsh T. et al., 2002;
2. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *NEJM* 2002;347:408-415;
3. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *NEJM* 2002, 346, 225-234
4. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporosis and other invasive fungal infections in children. *Ped Inf Dis J* 2002;21:240-248.

## Tabella riassuntiva delle caratteristiche farmaco-tossicologiche di voriconazolo vs ambisome.

	<b>Voriconazolo</b>	<b>Ambisome</b>
<b>Spettro d'azione</b>	Non è efficace su Zygomycetes, nessuna co-infezione da C.glabrata ha risposto a voriconazolo.	Presenta uno spettro d'azione che permette la copertura di tutti i funghi ed anche sui patogeni non coperti dal voriconazolo.
<b>Efficacia clinica</b>	Non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni di età.	E' indicato in pediatria senza limiti di età (efficacia e tollerabilità ben documentata nei neonati).
<b>Indicazioni terapeutiche approvate</b>	EMA e FDA non hanno approvato l'uso nella terapia empirica delle micosi sistemiche.	Approvato per il trattamento empirico delle micosi sistemiche (indicato in 22 paesi, più di 10 anni di esperienza molti studi clinici pubblicati a supporto).
<b>Interazioni farmaco-farmaco</b>	Deve ancora dimostrare la sua tollerabilità con nuovi studi clinici, soprattutto per le interazioni con metadone, gli inibitori proteasi e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa dell'HIV. Interagisce con il citocromo P450 determinando difficoltà nella co-somministrazione con altri farmaci.	Ha un ottimo e ben documentato profilo di tollerabilità. Non interferisce con il citocromo P450, non interferisce con farmaci comunemente utilizzati in situazioni critiche
<b>Reazioni avverse</b>	Presenta problemi di safety che ne limitano l'impiego: tossicità oculare, epatotossicità, cardiotoxicità, rash cutanei (Steven Johanson), tossicità renale, effetti a lungo termine sconosciuti	Gli effetti collaterali sono noti e documentati.
<b>Controindicazioni</b>	Non deve essere somministrato per ev a pazienti con insufficienza renale per la presenza nella formulazione di ciclodestrina (il problema può essere bypassato con la forma orale).	E' la terapia di prima scelta in pazienti immunocompromessi con insufficienza renale.



## Analisi dei costi delle molecole valutate

I farmaci in oggetto hanno subito una riduzione di prezzo del 7% imposta dal CIPE. Di seguito vengono riportate le tabelle divise per specialità con i prezzi di acquisto per le farmacie, i prezzi al pubblico ed il costo della terapia giornaliera:

### 1. Ambisome

Formulazione	Prezzo al 50% IVA esclusa	Prezzo al pubblico IVA inclusa	Costo terapia giornaliera
Fiala 50 mg per IV (classe H-OSP)	148,30 €	326,20 €	444,90 -> 533,88 €

Il costo terapia giornaliera è stato calcolato tenendo conto di una posologia di 3 mg/Kg per un paziente di 60 Kg

### 2. Caspofungin:

Formulazione	Prezzo Ex factory IVA esclusa	Prezzo al pubblico IVA inclusa	Costo terapia giornaliera
Flacone 50 mg per IV 10ml + 1 kit (classe H-OSP)	444,54 €	733,67 €	445,00 €
Flacone 70 mg per IV 10ml + 1 kit (classe H-OSP)	565,44 €	933,20 €	565,00 €

Il costo terapia giornaliero è stato calcolato considerando un paziente di 60kg come riportato in scheda tecnica: "Dose singola 70mg in infusione venosa di circa 1 ora il primo giorno, e 50 mg/die i.v. (dose di mantenimento) nei giorni successivi. Nei pazienti con peso corporeo > 80kg è raccomandata una dose di mantenimento di 70 mg/die/i.v.".

### 3. Vfend (Voriconazolo):

Formulazione	Prezzo ex Factory IVA esclusa	Prezzo al pubblico IVA inclusa	Costo terapia giornaliera
Flacone 200 mg per IV (classe H-OSP)	124,55 €	205,56 €	360,00 €
Blister di 28 cpr da 50 mg (classe H-OSP)	292,95 €	483,48 €	42,00 €
Blister di 28 cpr da 200 mg (classe H-OSP)	1.171,80 €	1.933,94 €	84,00 €

Anche in questo caso il costo terapia giornaliero è stato calcolato considerando un paziente di 60kg e la posologia riportata in scheda tecnica:

	Endovena	Orale	Orale
		Pazienti di peso pari a 40 kg ed oltre	Pazienti di peso inferiore ai 40 kg
Dose da carico (prime 24 ore)	6 mg/kg ogni 12 ore (per le prime 24 ore)	400 mg ogni 12 ore (per le prime 24 ore)	200 mg ogni 12 ore (per le prime 24 ore)
Dose di mantenimento (dopo le prime 24 h)	4 mg/kg due volte/die	200 mg due volte/die	100 mg due volte/die

## Valutazioni conclusive

Va precisato che la notevole difficoltà di diagnosi precoce delle infezioni fungine (specie aspergillosi invasiva ed altre infezioni da ifomiceti) fa sì che nella maggioranza dei casi la terapia antimicotica sia prescritta secondo protocolli di impiego empirico, a fronte di presenza di fattori di rischio e sintomatologia aspecifica (febbre resistente agli antibatterici), e che solo in una percentuale contenuta di casi essa sia iniziata nell'ambito di un sospetto diagnostico più preciso ovvero di evidenza clinico-strumentale di malattia micotica.

Le indicazioni registrate di questi due composti ne limitano in modo preciso l'impiego a situazioni cliniche ben determinate e mai in prima istanza, quindi un richiamo in tal senso sarebbe certamente auspicabile.

Sono necessari ulteriori studi prima che entrambi i farmaci possano rappresentare un'alternativa ad AmB nel trattamento empirico e/o mirato delle infezioni fungine invasive nei soggetti immuno-compromessi.

*Commissione Regionale Farmaco*

*(D.G.R. 1209/2002)*

***Documento relativo a:***

**Trattamento di alcune forme di iperuricemia  
(acuta e nefropatia uratica)  
in assenza dal mercato di  
urato ossidasi estrattiva (Uricozyme)  
e considerando  
la ristrettezza dell'indicazione terapeutica  
dell'urato ossidasi ricombinante (Fasturtec)**

Settembre 2003

**Commissione Regionale  
del Farmaco**

Il coordinatore

**Oggetto:** trattamento di alcune forme di iperuricemia (acuta e nefropatia uratica) in assenza dal mercato di urato ossidasi estrattiva (URICOZYME) e considerando la ristrettezza dell'indicazione terapeutica dell'urato ossidasi ricombinante (FASTURTEC).

La Commissione Regionale del Farmaco ha discusso il problema nella riunione del 9 maggio u.s., articolando la risposta in tre punti.

**1. Indicazioni terapeutiche autorizzate**

L'indicazione ristretta del FASTURTEC ("per la prevenzione della insufficienza renale acuta in pazienti con neoplasie ematologiche acute, immediatamente e durante l'inizio della chemioterapia") corrisponde all'unico tipo di studi clinici effettuati dalla ditta. Infatti l'EMEA (da cui ha dovuto necessariamente transitare questo farmaco, in quanto da DNA ricombinante) tende a basare le indicazioni autorizzate sui connotati degli studi clinici presentati, senza generalizzazioni.

In questa situazione, la Commissione Regionale segnala l'opzione terapeutica dell'allopurinolo (ZYLORIC), che tra le indicazioni autorizzate prevede: "...principali manifestazioni cliniche di deposito di acido urico/urato. Queste comprendono: gotta articolare, tofi cutanei e/o interessamento renale per precipitazione di cristalli o urolitiasi. Tali manifestazioni si hanno: nella gotta, nella litiasi uratica e nella nefropatia acuta da acido urico, nelle malattie neoplastiche o mieloproliferative con alto turnover cellulare nelle quali si hanno alti livelli di urato o spontaneamente o in conseguenza di terapia citotossica....". Quindi, la Commissione ha assunto che il problema riguardi situazioni nelle quali l'allopurinolo è controindicato o indisponibile.

**2. Dimostrazioni di efficacia**

Come già accennato, il FASTURTEC è stato studiato solo "per la prevenzione della insufficienza renale acuta in pazienti con neoplasie ematologiche acute, immediatamente e durante l'inizio della chemioterapia", ed è stato confrontato solo con l'allopurinolo, mentre non si dispone di alcuna prova di superiorità o almeno di equivalenza con

l'URICOZYME, cioè con la forma estrattiva dello stesso enzima. Ciò è derivato da una precisa scelta commerciale della Ditta, che intendeva proiettarsi sul mercato USA, dove l'URICOZYME non è presente.

Per quanto riguarda il confronto con l'allopurinolo, citiamo il "place in therapy" della rasburicase secondo Micromedex (vol. 116):

"Intravenous rasburicase should be considered an alternative to oral allopurinol for management of hyperuricemia in cancer patients (primarily lymphoma or leukemia). Advantages over allopurinol include a more rapid onset and superior uric acid-lowering activity; disadvantages of rasburicase are its propensity for severe hypersensitivity reactions and hemolytic anemia, although the risk of these complications appears relatively low. The cost of rasburicase may be higher than that of allopurinol."

Attualmente non sono disponibili evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo della rasburicase per altre forme di iperuricemie primarie e secondarie.

### **3. Costo**

La CUF ha collocato il Rasburicase in fascia C per "sfavorevole rapporto costo- beneficio". In Italia, infatti, il costo del trattamento con ZYLORIC, URICOZYME e FASTURTEC presenta un divario estremamente ampio.

Abbiamo calcolato il costo giornaliero dei tre farmaci per la prevenzione della insufficienza renale acuta in un paziente adulto di 70 kg con neoplasia ematologica.

	Dose/die	Costo/die (€)
ZYLORIC	2 – 10 mg/kg	0,16 – 0,49
URICOZYME	1-2 flaconi	35,8 - 71,6
FASTURTEC	0,20 mg/kg	1.320

Come ormai noto, la progressiva scomparsa dell'URICOZYME dal mercato italiano ed estero deriva da una precisa strategia commerciale dell'azienda farmaceutica titolare dell'AIC, finalizzata alla sua sostituzione con il nuovo prodotto, anche senza dimostrazioni di superiorità rispetto al prodotto precedente.

Allo stato attuale pertanto, le opzioni, in ordine decrescente di priorità, sono le seguenti:

- 1) allopurinolo per via orale, disponibile in Italia (ZYLORIC);
- 2) se l'allopurinolo non è somministrabile per via orale, ricorrere alla importazione dall'estero dell'allopurinolo iniettabile;

- 3) se l'allopurinolo è controindicato, ricorrere all'URICOZYME fino a quando sarà reperibile;
- 4) qualora non fosse più reperibile l'URICOZYME, si potrà eccezionalmente ricorrere al FASTURTEC; in tal caso le singole Aziende Sanitarie potrebbero contrattare direttamente il prezzo di cessione del farmaco (fascia C) con l'azienda farmaceutica produttrice.

Il coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco

Prof. Nicola Montanaro



## Bibliografia

- Micromedex vol. 116, Rasburicase (Drugdex Drug evaluations).
- Schede tecniche Fasturtec, Zyloric, Uricozyme ([www.giofil.it](http://www.giofil.it)).

---

1: Linck D, Basara N, Tran V, Vucinic V, Hermann S, Hoelzer D, Fauser AA.  
Peracute onset of severe tumor lysis syndrome immediately after 4 Gy  
fractionated TBI as part of reduced intensity preparative regimen in a patient  
with T-ALL with high tumor burden.  
Bone Marrow Transplant. 2003 May;31(10):935-7.

2: Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, Van Den Berg H, Myint H,  
Pieters R, Uyttebroeck A.  
Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase  
(rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricaemia and tumour lysis  
syndrome in haematological cancer patients.  
Support Care Cancer. 2003 Apr;11(4):249-57.

3: Cairo MS.  
Recombinant Urate Oxidase (Rasburicase): A New Targeted Therapy for Prophylaxis  
and Treatment of Patients with Hematologic Malignancies at Risk of Tumor Lysis  
Syndrome.  
Clin Lymphoma. 2003 Mar;3(4):233-234.

4: Ribeiro RC, Pui CH.  
Recombinant urate oxidase for prevention of hyperuricemia and tumor lysis  
syndrome in lymphoid malignancies.  
Clin Lymphoma. 2003 Mar;3(4):225-32.

5: Cairo MS.  
Prevention and treatment of hyperuricemia in hematological malignancies.  
Clin Lymphoma. 2002 Dec;3 Suppl 1:S26-31.

6: Levine AM.  
Challenges in the Management of Burkitt's Lymphoma.  
Clin Lymphoma. 2002 Dec;3 Suppl 1:S19-25.

7: [No authors listed]  
Rasburicase (elitek) for hyperuricemia.  
Med Lett Drugs Ther. 2002 Nov 11;44(1143):96-7. No abstract available.

8: Pui CH.  
Rasburicase: a potent uricolytic agent.  
Expert Opin Pharmacother. 2002 Apr;3(4):433-52.

9: Pui CH.  
Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: the United  
States experience.  
Semin Hematol. 2001 Oct;38(4 Suppl 10):13-21.

10: Patte C, Sakiroglu O, Sommelet D.  
European experience in the treatment of hyperuricemia.  
Semin Hematol. 2001 Oct;38(4 Suppl 10):9-12.

11: Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B.  
Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of  
malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of  
a compassionate-use trial.  
Leukemia. 2001 Oct;15(10):1505-9.

12: Easton J, Noble S, Jarvis B.  
Rasburicase.



Paediatr Drugs. 2001;3(6):433-7; discussion 438-9.

13: Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, Tou C, Harvey E, Morris E, Cairo MS.  
A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis.  
Blood. 2001 May 15;97(10):2998-3003.

14: Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, Hastings C, Blaney SM, Relling MV, Reaman GH.  
Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma.  
J Clin Oncol. 2001 Feb 1;19(3):697-704.

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

INSULINA GLARGINE  
uso dell'analogo dell'insulina a lunga durata  
d'azione nella terapia del diabete mellito

Rapporto di *TECHNOLOGY ASSESSMENT*

Novembre 2003

La Commissione Regionale del Farmaco ha valutato e discusso il presente documento nelle sedute del 10 novembre e 15 dicembre 2003 e lo ha approvato.

# **Insulina Glargine**

## **Uso dell'analogo dell'insulina a lunga durata d'azione nella terapia del diabete mellito**

**Rapporto di TECHNOLOGY ASSESSMENT  
preparatorio ai lavori della Commissione  
Regionale del Farmaco**

- **Analisi e valutazione delle prove di efficacia**
- **Analisi e valutazione della costo-efficacia**

*Ottobre 2003*

*Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria* **CeVEAS**

**Il presente rapporto di technology assessment è stato preparato da:**

Prof. Giulio Marchesini - *Professore Associato di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Bologna*  
*Gruppo Regionale "Raccomandazioni sul Diabete Mellito"*

Prof. Carlo Coscelli - *Diabetologo – A.O. Parma*  
*Commissione Regionale Diabete Mellito*

Dott. Donato Zocchi - *Medico di medicina generale – Azienda USL Bologna Nord*  
*Gruppo Regionale "Raccomandazioni sul Diabete Mellito"*

*CeVEAS:*

Massimo Brunetti – *Economista sanitario*

Anna V. Ciardullo – *Internista, Epidemiologa*

Nicola Magrini - *Farmacologo Clinico*

Susanna Maltoni – *Farmacista*

# Raccomandazioni<sup>1,2,3</sup>

Basate sulle prove di efficacia disponibili e sui seguenti documenti di riferimento:

- NHS National Institute for Clinical Excellence (NICE). **Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine**. Technology Appraisal No. 53, December 2002
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). **Insulin Glargine**. Emerging Drug List, May 24, 2001
- DeWitt DE, Hirsch IB. **Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review**. JAMA 2003;289:2254-2264

## Le prove di efficacia di "Lantus<sup>®</sup>" (glargine)

1. Nei pazienti con diabete tipo 1, quattro RCTs hanno globalmente mostrato, nei gruppi trattati con la insulina glargine rispetto a quelli trattati con insulina NPH, una riduzione media della glicemia a digiuno rispetto al basale (range da -40 a -24 mg/dl) è stata significativamente maggiore, una riduzione della ipoglicemie notturne (36 vs 56%).

2. Nei pazienti con diabete tipo 2, due RCTs hanno mostrato, nei gruppi trattati con la insulina glargine rispetto a quelli trattati con insulina NPH, differenze non significative nella variazione media dei valori di HbA1c dal basale. Uno dei 2 RCTs ha mostrato una riduzione della ipoglicemie notturne (35 vs 44%).

## Raccomandazioni all'uso di "Lantus<sup>®</sup>" (glargine)

1. L'insulina glargine è **raccomandata** nel trattamento dei pazienti con **diabete tipo 1**.

2. L'insulina glargine dovrebbe essere considerata, solo in presenza di **relazioni cliniche dettagliate**, nel trattamento di pazienti diabetici tipo 2 in trattamento insulinico con episodi di ipoglicemia notturna o per i quali non sia possibile ottenere un buon controllo glicometabolico con le insuline intermedie attualmente in uso.

## Ipotesi di impatto economico

L'impatto dell'utilizzo della insulina glargine sulla spesa farmaceutica della Regione Emilia Romagna, per il primo anno di introduzione del prodotto erogato in regime di distribuzione diretta secondo lo schema terapeutico in uso nella pratica clinica, mostra che:

- nel diabete di tipo 1 si stima una spesa incrementale di 372.058 euro,
- nel diabete di tipo 2 si stima una spesa incrementale:
  - a) di 353.455 euro per i pazienti in terapia insulinica intensiva (nell'ipotesi che siano il 5% del totale dei diabetici tipo 2),
  - b) di 706.911-1.060.366 euro i pazienti in terapia insulinica non intensiva, ma in associazione alla terapia con ipoglicemizzanti orali (nell'ipotesi che questi pazienti siano il rispettivamente il 10% o il 15% del totale dei diabetici tipo 2).

## Premessa

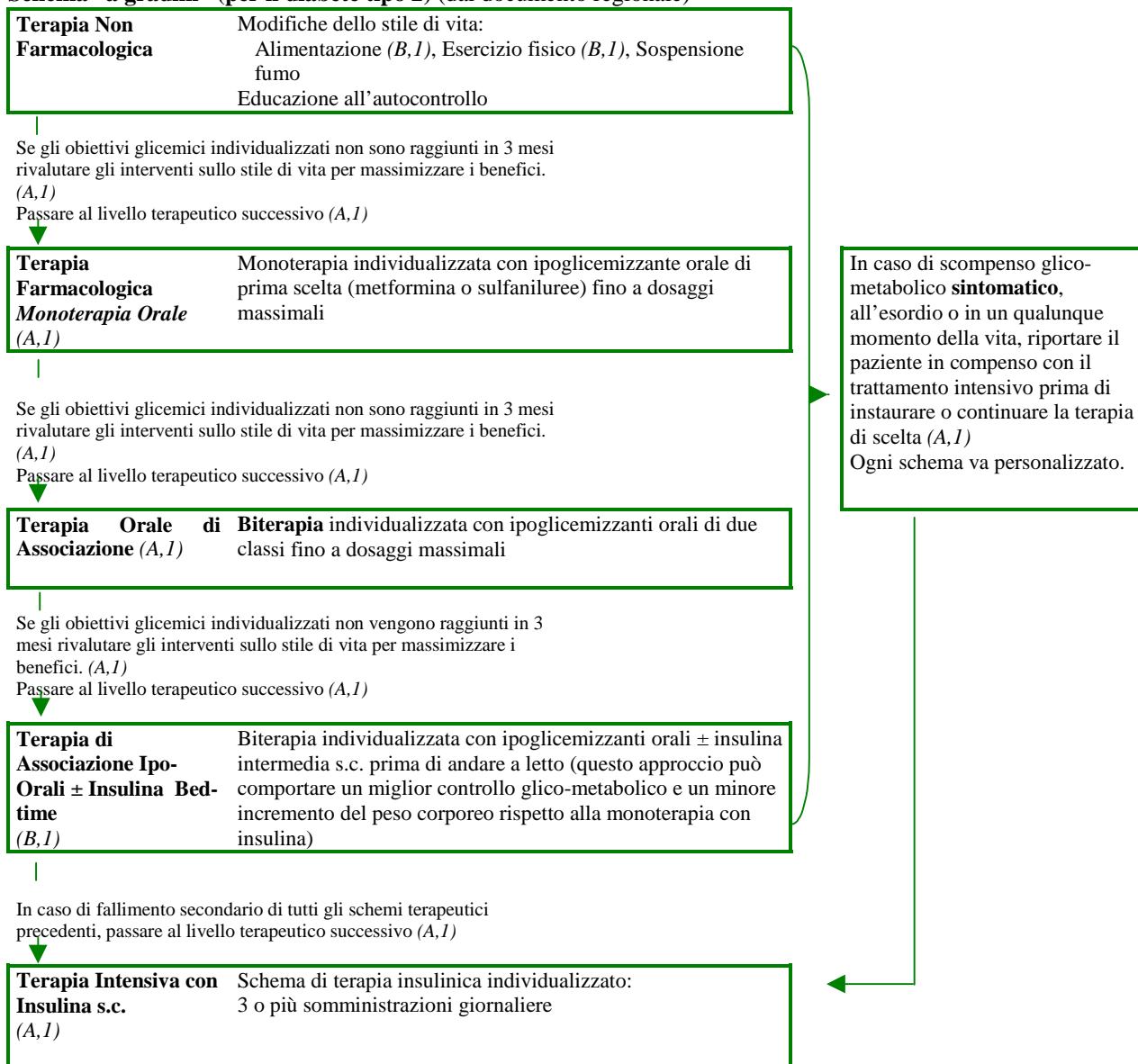
### Diabete tipo 1 e tipo 2

Nel diabete tipo 1, il pancreas non produce (o ne produce poca) insulina a causa di una distruzione delle beta-cellule insulari da meccanismo autoimmune. Ne deriva che i pazienti con diabete tipo 1 dipendono dalle iniezioni di insulina per sopravvivere.

Il diabete tipo 2 è il risultato di una ridotta (ma presente) produzione pancreatica di insulina e di una ridotta sensibilità dei tessuti periferici bersaglio all'azione dell'insulina (nota come insulino-resistenza). Il diabete tipo 2 è una malattia progressiva in cui la produzione di insulina declina al progredire della malattia.

Il diabete tipo 2 può essere gestito attraverso la dieta e l'esercizio fisico, almeno nelle fasi precoci. Con il progredire della malattia, quasi tutti i pazienti necessitano di un farmaco ipoglicemizzante orale. Le attuali linee guida raccomandano una strategia di trattamento 'a gradini' ('step-up'), iniziando con il trattamento non-farmacologico basato sulla dieta e l'esercizio fisico, aggiungendo i farmaci ipoglicemizzanti orali dapprima in monoterapia (sulfanilurea nei pazienti normopeso e metformina nei pazienti in sovrappeso cominciando con piccole dosi fino a raggiungere i 2500-3000 mg/die), successivamente aggiungendo un secondo farmaco in caso di mancato controllo (terapia di associazione), infine usando l'insulina al deterioramento del controllo glicemico ('fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali).

#### Schema "a gradini" (per il diabete tipo 2) (dal documento regionale)



## Insuline disponibili

L'insulina è il cardine della terapia dei pazienti diabetici tipo 1.

Sono disponibili quattro tipi di insulina:

- a) analoghi dell'insulina ad azione rapida e
- b) insuline ad azione breve. I primi due tipi vengono utilizzati al momento del pasto con un inizio relativamente rapido dell'effetto.
- c) insuline ad azione intermedia e
- d) insuline ad azione lenta. Gli ultimi due tipi vengono utilizzati per una copertura del fabbisogno basale di insulina con un inizio graduale dell'effetto ed una durata d'azione prolungata.

Gli schemi di terapia intensiva con insulina per il diabete tipo 1, secondo la distribuzione abituale dei pasti giornalieri in Italia, comprendono la somministrazione di insulina rapida 3 volte al dì ai pasti e di insulina basale una o due volte al dì. La distribuzione e il numero di somministrazioni giornaliere di insulina dipende da un numero di fattori: tipo di insulina, quantità e tipo di alimenti consumati, livello individuale di attività fisica, episodi di iper- e ipo-glicemia, abitudini di vita e preferenza personale. Uno schema alternativo di terapia insulinica intensificata è rappresentato dalla somministrazione sottocutanea continua di insulina con microinfusore. Il trapianto di pancreas e di insule sono oggi opzioni terapeutiche da utilizzarsi solo in situazioni particolari (es. doppio trapianto rene pancreas).

### Schemi principali di terapia intensiva con insulina sottocutanea per il diabete tipo 1

(secondo la distribuzione abituale dei pasti giornalieri in Italia)

<b>Schema a 3 somministrazioni</b>	3 iniezioni di insulina o analogo ad azione rapida (prima di colazione, pranzo e cena) + 1 iniezione di insulina ad azione intermedia o lenta prima di cena (in associazione all'insulina rapida somministrata)
------------------------------------	---

<b>Schema a 3 somministrazioni</b>	3 iniezioni di insulina o analogo ad azione rapida (prima di colazione, pranzo e cena)
<b>VARIANTE</b>	+ 2 iniezioni di insulina ad azione intermedia o lenta prima di colazione o pranzo e prima di cena (in associazione all'insulina rapida somministrata)

<b>Schema a 4 somministrazioni</b>	3 iniezioni di insulina o analogo ad azione rapida (prima di colazione, pranzo e cena) + 1 iniezione di insulina ad azione intermedia o lenta prima di colazione o pranzo (in associazione all'insulina rapida somministrata) + 1 iniezione di insulina ad azione intermedia o lenta prima di andare a letto
------------------------------------	--

<b>Schema a 4 somministrazioni del tipo Basale-Prandiale</b>	1 iniezione di insulina ad azione NPH o Ultralenta [o Glargine] prima di andare a letto + 3 iniezioni di insulina o analogo ad azione rapida (prima di colazione, pranzo e cena)
<b>VARIANTE</b>	

<b>Schema a 4 somministrazioni del tipo Basale-Prandiale (pompa)</b>	Somministrazione continua di insulina attraverso impianto di microinfusore + 3 iniezioni di insulina o analogo ad azione rapida (prima di colazione, pranzo e cena)
<b>VARIANTE</b>	
<b>MICROINFUSORE</b>	

Lo scopo della somministrazione di insulina basale è quello di fornire un livello costante di insulina nell'intervallo tra i pasti senza aumentare il rischio di ipoglicemia, specialmente di notte (ipoglicemia notturna). La preparazione di insulina ideale per soddisfare questo ruolo dovrebbe avere un profilo d'azione piatto (senza picchi pronunciati) e livelli di controllo glicemico riproducibili, in modo da consentire dosaggi costanti.

In aggiunta alla tecnologia in studio nel presente rapporto, l'insulina glargine, esistono attualmente due formulazioni di insulina basale: l'insulina Isophane (nota come NPH [Neutral Protamine Hagedorn]) e le insuline "zinco precipitate (Lenta e Ultralenta). L'insulina NPH rappresenta più del 80% dell'insulina attualmente prescritta per la terapia insulinica basale in Italia.



## La tecnologia in studio. Insulina glargine.

L'insulina glargine (Lantus<sup>®</sup>) è un analogo dell'insulina umana a lunga durata d'azione, che è stato prodotto modificando la struttura chimica dell'insulina per consentirne un rilascio più prolungato durante il giorno, mimando quindi il naturale rilascio basale di insulina endogena. L'insulina glargine è prodotta con la tecnica del DNA ricombinante utilizzando una colonia di laboratorio non-patogena di *Escherichia coli* come organismo produttore.

L'uso dell'insulina glargine è stato autorizzato dall'EMA per pazienti di tipo 1 e tipo 2 in cui sia necessario il trattamento insulinico.

L'insulina glargine, iniettata per via sottocutanea, mantiene una concentrazione basale costante di insulina. A questa si sovrappongono i picchi insulinici conseguenti alla somministrazione di insulina a breve durata d'azione: può così ricrearsi nel paziente con diabete tipo 1 un profilo insulinemico simile a quello fisiologico. Quindi, l'insulina glargine fornisce la componente basale di uno schema di somministrazione del tipo *basale-prandiale*. Il profilo di assorbimento prolungato dell'insulina glargine, senza alcuna picco ematico nelle 24 ore, ne consente una somministrazione unica giornaliera. Inoltre, siccome non necessita di ri-sospensione prima della somministrazione (a causa della sua formulazione solubile), essa possiede la potenzialità di ridurre la variabilità inter- ed intra-utilizzatore.

## Le prove di efficacia di "Lantus<sup>®</sup>" (glargine)

Ci sono quattro studi randomizzati controllati (RCTs) pubblicati per esteso sull'efficacia dell'insulina glargine rispetto alla insulina NPH nei pazienti con diabete tipo 1 e due nei pazienti tipo 2, oltre a numerose presentazioni a congressi di studi nel diabete tipo 1 e 2.

### **Diabete tipo 1** (allegato 1, tabella 1)

1. Considerando l'insieme dei 4 RCTs pubblicati, la riduzione media della glicemia a digiuno rispetto al baseline è stata significativamente maggiore nei gruppi trattati con la insulina glargine rispetto a quelli trattati con insulina NPH. La differenza media rispetto ai valori basali tra tutti gli studi variava da -24 mg/dl (1.34 mmol/l) a -40 mg/dl (2.23 mmol/l). Nel dettaglio, in tre studi l'insulina glargine è stata significativamente superiore alla NPH nel ridurre la glicemia a digiuno con una differenza media da -13 a -27 mg/dl (0.71-1.50 mmol/l); il quarto studio non ha mostrato differenze significative tra i due trattamenti per questo end-point.
2. Tre dei 4 studi non hanno riportato differenze significative nella HbA1c tra i due gruppi di trattamento. Uno studio ha mostrato una superiorità dell'insulina glargine statisticamente significativa rispetto NPH nel ridurre i livelli di HbA1c. Comunque, la durata di questo studio era di 4 settimane. Dal momento che i livelli di HbA1c riflettono il controllo glicemico globale delle ultime 6-8 settimane, la riduzione della HbA1c in questo studio non può essere attribuita definitivamente al solo effetto dell'intervento sperimentale.
3. Uno studio ha riportato una percentuale significativamente inferiore di persone con ipoglicemia notturna nel gruppo trattato con insulina glargine vs NPH per tutta la durata dello studio (36% vs 56% rispettivamente,  $p < 0.01$ ,  $n = 333$ ). Comunque, durante la fase di titolazione della dose la differenza era significativa solo per una formulazione di glargine vs NPH (8% vs 19%,  $p < 0.05$ ). In questo studio, c'era un chiaro vantaggio dell'insulina glargine su NPH in unica somministrazione giornaliera nel ridurre l'ipoglicemia, ma le percentuali di individui con ipoglicemia notturna erano simili nel confronto insulina glargine vs NPH in duplice somministrazione giornaliera. Uno studio ha riportato minori episodi di ipoglicemia notturna nel gruppo trattato con insulina glargine vs NPH. Uno studio non ha mostrato differenze tra i due trattamenti in termini di incidenza di ipoglicemia notturna. Uno studio non ha distinto l'ipoglicemia notturna dagli altri episodi ipoglicemici.
4. Uno studio ha riportato una minore percentuale di persone con ipoglicemia sintomatica nel gruppo trattato con insulina glargine vs NPH sia nello studio completo che nella fase di titolazione della dose (40% vs 49% per la fase di titolazione; risultati completi non riportati). Due studi non hanno trovato differenze nell'incidenza di ipoglicemia sintomatica. Il quarto studio non ha distinto l'ipoglicemia sintomatica dagli altri episodi ipoglicemici.
5. Dei tre studi che hanno riportato i dati sulla ipoglicemia severa, solo uno ha mostrato una minore percentuale di persone con episodi ipoglicemici severi nel gruppo trattato con insulina glargine vs NPH nella fase di titolazione della dose (1,9% versus 5,6% rispettivamente,  $p < 0.05$ ). Due studi non hanno mostrato differenze significative.

### **Diabete tipo 2** (allegato 1, tabella 2)

1. Nessuno dei 2 RCTs ha riportato i risultati sulla glicemia a digiuno. Solo uno studio ha confrontato l'insulina glargine vs NPH in termini di variazione media della glicemia a digiuno rispetto ai valori basali e ha mostrato una differenza non statisticamente significativa. Entrambi gli studi hanno riportato differenze non significative nella variazione media dei valori di HbA1c dal baseline.

2. Entrambi gli studi hanno riportato una percentuale significativamente inferiore di persone con ipoglicemia notturna nel gruppo trattato con insulina glargine vs NPH nella fase di titolazione della dose (26% vs 35% in uno studio, n=518; l'altro studio non ha fornito i dati). In uno studio la differenza era significativa anche per tutta la durata dello studio (35% vs 44% rispettivamente,  $p < 0.05$ , n=518). Solo uno studio ha confrontato l'insulina glargine con la NPH in unica somministrazione giornaliera trovando una differenza significativa negli episodi di ipoglicemia notturna in favore della insulina glargine, anche se i valori non sono stati riportati e quindi non è possibile valutarne la rilevanza clinica.
3. Uno studio ha riportato una minore percentuale di persone con ipoglicemia sintomatica nel gruppo trattato con insulina glargine vs NPH sia nello studio completo che nella fase di titolazione della dose (valori non riportati), mentre l'altro studio non ha riportato differenze significative tra i due gruppi per tutta la durata dello studio (6,6% vs 10,4% rispettivamente;  $p > 0.05$ , n=518). Nessuno dei due studi ha distinto l'ipoglicemia severa dagli altri episodi ipoglicemici

## Valutazione di impatto economico

### **Costo-efficacia**

In letteratura non esistono valutazioni economiche che confrontino la insulina glargine rispetto ad altri trattamenti insulinici in uso. Gli unici dati a cui è possibile fare riferimento sono quelli pubblicati dal NICE sulla base del lavoro dell'Università di Sheffield.<sup>1</sup> Il lavoro ha confrontato la glargine rispetto all'insulina NPH con un costo per QALYs guadagnato di 32.244 £ per il diabete di tipo 1 e di 118.214 £ per il diabete di tipo 2. I dati quindi mostrano una migliore allocazione delle risorse sanitarie con un uso di questo farmaco nel diabete di tipo 1 rispetto a quello di tipo 2.

### **Previsioni sulla spesa farmaceutica nella Regione Emilia-Romagna**

Per stimare la spesa farmaceutica incrementale per la Regione Emilia Romagna derivata dall'utilizzo della insulina glargine sono stati disegnati diversi scenari. L'analisi è stata condotta attraverso le seguenti fasi:

- A) definizione dei trattamenti farmacologici a confronto;
- B) definizione del numero dei pazienti diabetici;
- C) definizione del prezzo dei farmaci;
- D) definizione dei diversi scenari e calcolo dei risultati.

Il punto di vista considerato nell'analisi è stato quello del Servizio Sanitario Regionale; inoltre sono stati presi in considerazione solo i costi diretti sanitari relativi ai farmaci.

In allegato 2 sono disponibili le tabelle complete delle stime prodotte.

#### **A. Definizione dei trattamenti farmacologici a confronto**

Per i pazienti affetti da diabete di tipo 1 e di tipo 2 si ipotizza la totale sostituzione dell'insulina ad azione intermedia (gruppi ATC: A10AC, A10AD per la sola componente long-acting) e ultralenta (gruppo ATC: A10AE) (complessivamente definite come "insuline tradizionali") con l'insulina glargine.

## B. Numero dei pazienti diabetici

Il numero dei pazienti diabetici residenti nella Regione Emilia-Romagna è stato calcolato sulla base di una prevalenza del 3,25% nella popolazione regionale. Di questi, si stima che i pazienti affetti dal diabete di tipo 1 siano il 5% e quelli affetti dal tipo 2 il 95%. Nella costruzione dei diversi scenari si è inoltre stimato che dei pazienti con diabete di tipo II, il 5% siano in trattamento insulinico intensivo mentre il 10-15% in trattamento insulinico non intensivo.

Popolazione residente in Emilia Romagna al 31/12/2002	Pazienti diabetici in Emilia Romagna (3,25%)	Pazienti diabetici tipo 1 (5%)	Pazienti diabetici tipo 2 (95%)		
4.059.416	131.808	6.590	125.217		
			trattamento insulinico intensivo	trattamento insulinico NON intensivo	
			(5%)	(10%)	(15%)
			6.261	12.522	18.783

## C. Prezzo dei farmaci

I due trattamenti farmacologici a confronto sono stati valorizzati attraverso un costo annuale di trattamento per paziente. Questo è stato calcolato attraverso un costo giornaliero definito sulla base delle Defined Daily Doses – DDD –, che rappresentano la dose media giornaliera di farmaco assunta da un paziente adulto per l'indicazione terapeutica principale;<sup>1</sup> per le insuline prese in considerazione nella nostra analisi, il valore della DDD è stato ufficialmente fissato in 40 UI. Si è tuttavia tenuto conto anche della pratica clinica corrente in Italia, sulla base delle indicazioni fornite dagli specialisti del nostro gruppo di lavoro, che per entrambe le alternative terapeutiche a confronto stima la dose media giornaliera in 15 UI (PDD: prescribed daily dose).

Nella definizione dei diversi scenari, per l'insulina glargine si è ipotizzata solo la distribuzione diretta da parte delle Aziende USL, mentre per le insuline tradizionali si è tenuto conto sia della distribuzione diretta, sia di quella attraverso le farmacie aperte al pubblico.

Per l'insulina glargine è stato considerato il prezzo per confezione contrattato a livello ministeriale (solo quello ex-factory, previsto per la distribuzione diretta); per le insuline tradizionali si è tenuto conto del prezzo per confezione al pubblico (Fonte Informatore Farmaceutico 2003) e di un ipotetico prezzo in distribuzione diretta (con uno sconto pari al 50% di quello al pubblico).

<sup>1</sup> La **DDD** (Defined Daily Dose) è la dose media giornaliera di un farmaco, per la sua indicazione principale, in un paziente adulto. Si tratta di un valore di riferimento standard stabilito a livello internazionale per ciascun farmaco che consente di confrontare meglio tra loro terapie effettuate con farmaci in commercio in diverse confezioni e/o appartenenti a classi terapeutiche simili e di poterle tra loro sommare. Questo indicatore è più utile del 'n° di pezzi' perché permette di valutare meglio la quantità di farmaco prescritta indipendentemente dal tipo di confezione. Si può anche intendere una DDD come equivalente, con qualche approssimazione, a una giornata di terapia. Le DDD vengono definite a livello internazionale dal WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology del Norwegian Institute of Public Health (Oslo, Norvegia) e sono di per sé validate ed assunte come ufficiali dai diversi paesi. Presso il Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Bologna ha sede il DURG Italia (Drug Utilization Research Group), ovvero un centro ufficiale autorizzato a distribuire le DDD al Ministero o alle ASL.

Alcuni esempi di DDD: enalapril=10mg, ramipril=2,5mg, amoxicillina o amoxi+ac. clavul=1g di amoxi. ampicillina+sulbactam parenterale=2g di ampicillina. Quindi, una confezione di enalapril 28 cpr da 5 mg contiene 14 DDD, una confezione di ramipril 28 cpr da 2,5 mg contiene 28 DDD, una confezione di amoxi+ac. clavul 12 cpr da 0,875 g di amoxi. contiene 10,5 DDD, una confezione di ampicillina+sulbactam 1 f da 1 g di ampicillina contiene ½ DDD. Per il trattamento della polmonite bastano due confezioni di amoxi+ac. clavul (1 cpr ogni 12 ore) per coprire dieci giorni di terapia, mentre se si sceglie la terapia intramuscolare, sono necessarie 30 confezioni di ampicillina+sulbactam (1 f ogni 8 ore).

Dal prezzo per confezione e dal numero totale di DDD per confezione, è stato calcolato il costo medio per DDD sia per l'insulina glargine che per le insuline tradizionali, ipotizzando che questo corrisponda ad un costo medio giornaliero di terapia.

Nella seguente tabella viene riportato come esempio il calcolo del costo della DDD dell'insulina glargine, considerando 1 DDD pari a 15 UI (PDD).

LANTUS	UI totali per confezione	DDD totali per confezione	Prezzo al Pubblico	Negoziato CIPE	Costo DDD €	
					Ex Factory	Pubblico
5 CARTUCCE DA 3 ML (300 UI)	1.500	100	€ 86,65	€ 52,50	€ 0,53	€ 0,87
5 PENNE PRERIEMPIE USA E GETTA D	1.500	100	€ 86,65	€ 52,50	€ 0,53	€ 0,87
1 FLACONCINO 10 ML □(100 UI)	1.000	66,7	€ 57,76	€ 35,00	€ 0,53	€ 0,87
					<b>€ 0,53</b>	<b>€ 0,87</b>

Di seguito vengono riportati i costi annuali di terapia delle due opzioni terapeutiche considerate ipotizzando 1 DDD pari rispettivamente a 15 e 40 UI.

1 DDD = 15 UI	Costo DDD		Costo annuale farmaco	
	Ex factory o in distribuzione diretta	Al pubblico	Ex factory o in distribuzione diretta	Al pubblico
Insuline tradizionali	0,19 €	0,37 €	68 €	135 €
Glargine	0,53 €	---	192 €	---

1 DDD = 40 UI	Costo DDD		Costo annuale farmaco	
	Ex factory o in distribuzione diretta	Al pubblico	Ex factory o in distribuzione diretta	Al pubblico
Insuline tradizionali	0,49 €	0,99 €	180 €	360 €
Glargine	1,40 €	---	511 €	---

#### D. Definizione dei diversi scenari e calcolo dei risultati

Di seguito viene riportata la spesa incrementale annua dovuta al passaggio dal trattamento con insuline tradizionali a quello con insulina glargine.

##### Diabete di tipo 1

La tabella mostra come in Emilia Romagna per il diabete di tipo 1 con la distribuzione diretta della glargine e l'erogazione dell'insulina tradizionale attraverso le farmacie aperte al pubblico, si ipotizzi una spesa farmaceutica incrementale che varia da circa 372 mila euro nell'ipotesi di una DDD definita in 15 UI a 992 mila euro nell'ipotesi di una DDD definita in 40 UI. Se l'insulina tradizionale venisse erogata direttamente, la spesa incrementale passerebbe a 817 mila euro nell'ipotesi minima (15 UI per DDD) e a 2,2 milioni di euro per quella massima (40 UI per DDD).

## Spesa incrementale annua per il diabete di tipo 1

	Insuline tradizionali			
	Distribuzione diretta	Vendita al pubblico		
Insulina glargine (Distribuzione diretta)	2.179.919 €	992.155 €	40 UI	DDD internazionali
	817.469 €	372.058 €	15 UI	DDD pratica clinica

## Diabete di tipo 2

Per i pazienti con diabete di tipo 2 ed in trattamento insulinico intensivo, si stima una spesa incrementale annua compresa tra circa 353mila euro all'anno (DDD = 15UI e vendita al pubblico delle insuline tradizionali) a poco più di 2 milioni di euro (DDD = 40 UI e distribuzione diretta anche per l'insulina glargine).

Per i pazienti con diabete di tipo II e terapia insulinica non intensiva, l'ipotesi che comporta una spesa incrementale minore è quella che stima il 10% dei pazienti in terapia con glargine, che prevede l'erogazione al pubblico delle insuline tradizionali e definisce una DDD pari a 15 UI.

## Scenario a. Spesa incrementale annua per i pazienti con diabete di tipo 2 e in terapia insulinica intensiva (5% dei pazienti con diabete di tipo 2).

	Insuline tradizionali			
	Distribuzione diretta	Vendita al pubblico		
Insulina glargine (Distribuzione diretta)	2.070.923 €	942.547 €	40 UI	DDD internazionali
	776.596 €	353.455 €	15 UI	DDD pratica clinica

## Scenario b1. Spesa incrementale annua per il diabete di tipo 2 con il 10% dei pazienti in terapia insulinica NON intensiva.

	Insuline tradizionali			
	Distribuzione diretta	Vendita al pubblico		
Insulina glargine (Distribuzione diretta)	4.141.845 €	1.885.094 €	40 UI	DDD internazionali
	1.553.192 €	706.910 €	15 UI	DDD pratica clinica

**Scenario b2. Spesa incrementale annua per il diabete di tipo 2 con il 15% dei pazienti in terapia insulinica NON intensiva.**

		Insuline tradizionali		
		Distribuzione diretta	Vendita al pubblico	
Insulina glargine (Distribuzione diretta)	6.212.768 €	2.827.642 €	40 UI	DDD internazionali
	2.329.788 €	1.060.366 €	15 UI	DDD pratica clinica

La spesa incrementale estrapolata da questi dati relativa ai pazienti diabetici tipo 2 in terapia insulinica intensiva (circa il 5%) sarebbe pari a circa €353.455 (scenario a.).

Questi dati non tengono dei risparmi relativi al minor utilizzo delle pompe-microinfusori e del minor numero di ipoglicemie per i pazienti che assumono la glargine.

## Conclusioni

Confrontata con l'insulina NPH, l'insulina basale glargine è associata ad un 25% di episodi ipoglicemici notturni di meno ad un migliore controllo notturno e al mattino e ad un minor aumento del peso corporeo.<sup>4</sup> È possibile che il principale impatto degli schemi insulinici fisiologici, e dell'insulina glargine in particolare, stia nel fatto che la separazione delle componenti prandiali e basale migliora la nostra comprensione dell'utilizzo dell'insulina, semplifica i criteri per gli aggiustamenti del dosaggio e consente ai pazienti una maggiore flessibilità nell'orario dei pasti.

Con una componente distinta di insulina basale (glargine o terapia continua con microinfusore sottocutaneo), i pazienti necessitano approssimativamente di un dosaggio di insulina basale pari al 50% del dosaggio totale. Quando si inizia uno schema insulinico basale-prandiale con la insulina glargine in sostituzione della precedente insulina long-acting, i pazienti dovrebbero ridurre la quota di insulina basale del loro schema precedente di un 20% per evitare eventuali ipoglicemie. Così facendo, è stato stimato che un terzo dei pazienti riceveranno la dose di insulina basale adeguata al loro fabbisogno, mentre in un terzo dei casi bisognerà aumentarne il dosaggio e in un terzo dei casi bisognerà ridurlo ulteriormente.<sup>5</sup>

Per l'uso di glargine in età pediatrica, il foglietto illustrativo ne prevede l'uso sopra i 5 anni di età, ad di sotto dei 5 anni potrà essere utilizzata solo in via eccezionale in casi particolari e previa firma del consenso informato.

L'impatto dell'utilizzo della insulina glargine sulla spesa farmaceutica della Regione Emilia Romagna (per il primo anno di introduzione del prodotto erogato in regime di distribuzione diretta e considerando la dose media giornaliera in uso nella pratica clinica pari a 15 UI) mostra che nel diabete di tipo 1 si stima una spesa incrementale di circa 372.058 euro, mentre nel diabete di tipo 2 si stima una maggior spesa incrementale di 353.455 euro per i pazienti in terapia insulinica intensiva e un intervallo di spesa di 706.911-1.060.366 euro i pazienti in terapia insulinica non intensiva, ma in associazione alla terapia con ipoglicemizzanti orali.

Questa stima è conservativa perché non ha considerato altri aspetti che potenzialmente possono comportare ulteriori risparmi con l'utilizzo della insulina glargine, ma che mancano a tutt'oggi di evidenze. Alcuni di questi aspetti sono: l'ulteriore risparmio relativo all'eventuale minor utilizzo delle pompe-microinfusori nei pazienti diabetici tipo 1 con "diabete instabile"; un netto miglioramento della qualità di vita associato ad un minor numero di ipoglicemie; un miglior controllo metabolico che dovrebbe comportare un risparmio a lungo termine in termine di cura delle complicanze.

Un altro aspetto di qualità della vita da considerare è che l'insulina glargine non è miscelabile con altre insuline; dal momento che molti pazienti di tipo 2 che fanno due iniezioni al giorno usando insuline premiscelate (prevalentemente del tipo 30/70), costoro si troverebbero a dover aumentare il numero delle iniezioni giornaliere in quanto l'insulina regolare dovrebbe essere iniettata a parte e ciò ne potrebbe ridurre la compliance.

## Raccomandazioni conclusive

### **Le prove di efficacia di "Lantus" (glargine)**

1. Nei pazienti con diabete tipo 1, quattro RCTs hanno globalmente mostrato, nei gruppi trattati con la insulina glargine rispetto a quelli trattati con insulina NPH, una riduzione media della glicemia a digiuno rispetto al basale (range da -40 a -24 mg/dl) è stata significativamente maggiore, una riduzione della ipoglicemie notturne (36 vs 56%).

2. Nei pazienti con diabete tipo 2, due RCTs hanno mostrato, nei gruppi trattati con la insulina glargine

rispetto a quelli trattati con insulina NPH, differenze non significative nella variazione media dei valori di HbA1c dal basale. Uno dei 2 RCTs ha mostrato una riduzione della ipoglicemie notturne (35 vs 44%).

#### **Raccomandazioni all'uso di "Lantus®" (glargine)**

1. L'insulina glargine è **raccomandata** nel trattamento dei pazienti con **diabete tipo 1**.
2. L'insulina glargine dovrebbe essere considerata, solo in presenza di **relazioni cliniche dettagliate**, nel trattamento di pazienti diabetici tipo 2 in trattamento insulinico con episodi di ipoglicemia notturna o per i quali non sia possibile ottenere un buon controllo glicometabolico con le insuline intermedie attualmente in uso.

#### **Ipotesi di impatto economico**

L'impatto dell'utilizzo della insulina glargine sulla spesa farmaceutica della Regione Emilia Romagna, per il primo anno di introduzione del prodotto erogato in regime di distribuzione diretta secondo lo schema terapeutico in uso nella pratica clinica, mostra che:

- nel diabete di tipo 1 si stima una spesa incrementale di 372.058 euro,
- nel diabete di tipo 2 si stima una spesa incrementale:
  - c) di 353.455 euro per i pazienti in terapia insulinica intensiva (nell'ipotesi che siano il 5% del totale dei diabetici tipo 2),
  - d) di 706.911-1.060.366 euro i pazienti in terapia insulinica non intensiva, ma in associazione alla terapia con ipoglicemizzanti orali (nell'ipotesi che questi pazienti siano il rispettivamente il 10% o il 15% del totale dei diabetici tipo 2).



## Allegato 1. Tabelle delle prove di efficacia

Tabella 1. Tabella degli studi controllati randomizzati nei pazienti con diabete mellito tipo 1

Studio	N° Pazienti	Età (anni)	Maschi (%)	Durata diabete (anni)	IMC medio (kg/m <sup>2</sup> )	HbA1c media (%)	Gruppo Intervento (insulina glargine)	Gruppo Controllo (insulina NPH)	Durata Follow Up	Esito Delta Glicemia a Digiuno			Esito Delta HbA1c			Esito Ipoglicemie (durante titolazione)			Esito Ipoglicemie (allo steady-state)				
										Trattamento	Delta (mmol/L)	Differenza tra gruppi (glargine vs NPH)	Trattamento	Delta (%)	Differenza tra gruppi (glargine vs NPH)	Trattamento	Delta N (%)	Differenza tra gruppi (glargine vs NPH)	Trattamento	Delta (%)	Differenza tra gruppi (glargine vs NPH)		
Pieber et al. <sup>6</sup> 2000	- Insulina glargine [30] = 110 pz	35.6	56	11	24	8.09	- Insulina glargine [30]	- Insulina NPH	Tre settimane titolazione + 1 settimana mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine [30]	-0.73	[30] & [80] vs NPH p=0.002	glargine [30]	-0.25	p=0.009	glargine [30]	Notturmo 39 (26) Sintomat 87 (79) Severe 7 (6)	P=0.0037 Non sign. Non sign.	glargine [30]	Notturmo 17 (15) Sintomat 44 (40) Severe 2 (2)	Non sign. P=0.059 Non sign.		
	- Insulina Glargine [80] = 113 pz	37.5	66	8	24	7.96	- Insulina Glargine [80]			glargine [80]	-0.80		glargine [80]	-0.15	Non sign.	glargine [80]	Notturmo 41 (36) Sintomat 82 (73) Severe 5 (4)			glargine [80]		Notturmo 9 (8) Sintomat 32 (28) Severe 1 (1)	p=0.0218 P=0.059 Non sign.
	- Insulina NPH = 110 pz	35.7	62	11	24	7.85				NPH	-0.02		NPH	-0.03	[30] & [80] vs NPH p=0.03	NPH	Notturmo 61 (56) Sintomat 87 (79) Severe 5 (5)			NPH		Notturmo 21 (19) Sintomat 47 (43) Severe 1 (1)	
Raskin et al. <sup>7</sup> 2000	- Insulina glargine = 310 pz	38.9	49	19	26	7.6	- Insulina glargine	- Insulina NPH	1-4 settimane titolazione + 16 settimane mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine	-30.6 (mg/dL)	P=0.001	glargine	-0.06	Non sign.	glargine	Notturmo 1114 Sintomat 5487 Severe 29	P=0.06 Non sign. Non sign.	glargine	Notturmo 774 Sintomat 3719 Severe 20	Non sign. Non sign. Non sign.		
	- Insulina NPH = 309 pz	39.5	52	18	26	7.7				NPH	-10.8 (mg/dL)		NPH	-0.11		NPH	Notturmo 992 Sintomat 5345 Severe 20			NPH		Notturmo 703 Sintomat 3788 Severe 16	
Ratner et al. <sup>8</sup> 2000	- Insulina glargine = 264 pz	38.2	53	18	26	7.7	- Insulina glargine	- Insulina NPH	1-4 settimane titolazione + 28 settimane mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine	-1.12	Non sign.	glargine	-0.16	Non sign.	glargine	Notturmo - Sintomat - Severe -	- P=0.03 (confermate da una glicemia <2 mmol/L, ma non riportate)	glargine	Notturmo (18.2) Sintomat (39.9) Severe (1.9)	P=0.0116 P=0.0219 P=0.0117		
	- Insulina NPH = 270 pz	38.9	48	17	26	7.7				NPH	-0.94		NPH	-0.21		NPH	Notturmo - Sintomat - Severe -			NPH		Notturmo (27.1) Sintomat (49.2) Severe (5.6)	

Rosenstock et al. <sup>9</sup> 2000	- Insulina glargine [30] = 82 pz	37.5	51	17	24	7.8	- Insulina glargine [30]	- Insulina NPH	Tre settimane titolazione + 1 settimana mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine [30]	-1.5	[30]& [80] vs NPH p<0.001	glargine [30]	-0.4	Non sign.	glargine [30]	Tutte (97.6)	P=0.030			
	- Insulina Glargine [80] = 86 pz	37.0	51	16	24	7.9	- Insulina Glargine [80]			glargine [80]	-1.8		glargine [80]	-0.4		glargine [80]	Tutte (100)				
	- Insulina NPH = 88 pz	37.9	53	16	25	8.0				NPH	-0.3		NPH	-0.4		NPH	Tutte (93.2)				

Tabella 2. Tabella degli studi controllati randomizzati nei pazienti con diabete mellito tipo 2

Studio	N° Pazienti	Età (anni)	Maschi (%)	Durata diabete (anni)	IMC medio (kg/m <sup>2</sup> )	HbA1c media (%)	Gruppo Intervento (insulina glargine)	Gruppo Controllo (insulina NPH)	Durata Follow Up	Esito Delta Glicemia a Digiuno			Esito Delta HbA1c			Esito Ipoglicemie (durante titolazione)			Esito Ipoglicemie (allo steady-state)		
										Trattamento	Delta (mmol/L)	Differenza tra gruppi (glargine vs NPH)	Trattamento	Delta (%)	Differenza tra gruppi (glargine vs NPH)	Trattamento	Delta N (%)	Differenza tra gruppi (glargine vs NPH)	Trattamento	Delta (%)	Differenza tra gruppi (glargine vs NPH)
Rosenstock et al. <sup>10</sup> 2001	- Insulina glargine = 259 pz	59.5	58	13	31	8.6	- Insulina glargine	- Insulina NPH	1-4 settimane titolazione + 28 settimane mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine	Dati non riportati	Non sign.	glargine	Dati non riportati	Non sign.	glargine	Notturme 81 (35) Sintomat 17 (6.6)	P=0.016 P=0.055	glargine	Notturme 66 (26.5) Sintomat 17 (6.6)	P=0.0136 P=0.055
	- Insulina NPH = 259 pz	59.2	62	14	30	8.5				NPH			NPH			NPH	Notturme 104 (43.7) Sintomat 27 (10.4)		NPH	Notturme 92 (35.5) Sintomat 17 (6.6)	
Yki-Jarvinen et al. <sup>11</sup> 2000	- Insulina glargine = 214 pz	59	55	10	29	9.1	- Insulina glargine	- Insulina NPH	4 settimane titolazione + 52 settimane mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine			glargine	Dati non riportati	Non sign.				glargine	Notturme Sintomat Dati non riportati	P=0.0001 P=0.04
	- Insulina NPH = 208 pz	59	53	10	29	8.9				NPH			NPH						NPH	Dati non riportati	

## Allegato 2.

# Tabelle complete della valutazione dell'impatto sulla spesa sanitaria della Regione Emilia Romagna dell'introduzione della insulina glargine

## Indice

	<b>Pag.</b>
<b>A NUMERO DI PAZIENTI</b>	17
<b>B IPOTESI 1: 1 DDD = 15 UI</b>	17
B.1 prezzo del farmaco	17
B.2 scenari di spesa	18
<b>C. IPOTESI 2: 1 DDD = 40 UI</b>	20
C.1 prezzo del farmaco	20
C.2 scenari di spesa	20
<b>D. RISULTATI FINALI</b>	22

## NUMERO DI PAZIENTI

### Prevalenza diabete anno 2003

Popolazione residente in Emilia Romagna al 31/12/2002	Pazienti diabetici in Emilia Romagna (3,25%)	Pazienti diabetici tipo 1 (5%)	Pazienti diabetici tipo 2 (95%)		
4.059.416	131.808	6.590	125.217		
			trattamento insulinico intensivo	trattamento insulinico NON intensivo	
			(5%)	(10%)	(15%)
			6.261	12.522	18.783

## B. IPOTESI 1: 1 DDD = 15 UI

### B.1 PREZZO DEL FARMACO

LANTUS	UI totali per conf	DDD totali per conf	Prezzo al Pubblico	Negoziato CIPE	Costo DDD €	
					Ex Factory	Pubblico
5 CARTUCCE DA 3 ML (300 UI)	1.500	100	€ 86,65	€ 52,50	€ 0,53	€ 0,87
5 PENNE PRERIEPITE USA E GETTA DA 3 ML (300 UI)	1.500	100	€ 86,65	€ 52,50	€ 0,53	€ 0,87
1 FLACONCINO 10 ML (100 UI)	1.000	66,7	€ 57,76	€ 35,00	€ 0,53	€ 0,87
<b>Costo medio DDD</b>					<b>€ 0,53</b>	<b>€ 0,87</b>

INSULINE TRADIZIONALI (A10AC, A10AD, A10AE)	UI totali per conf	DDD totali per conf <sup>5</sup>	Prezzo al Pubblico	Prezzo osp. (scontato al 50%)	Costo DDD €	
					Osp.	Pubb.
ACTRAPHANE 30/70 HM 100U/ML FLAC.ML10	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
ACTRAPHANE 30/70 HM PENFILL 100U/ML ML.3 CARTUCCE	1.500	100,0	37,03	18,515	€ 0,19	€ 0,37
ACTRAPHANE 50/50 HM 100U/ML FLAC.ML10	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
ACTRAPHANE 50/50 HM PENFILL 100U/ML ML.3 CARTUCCE	1.500	100,0	37,03	18,515	€ 0,19	€ 0,37
MONOTARD HM 100U/ML. FLAC.ML.10	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
PROTAPHANE HM 100U/ML. FLAC.ML.10	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
PROTAPHANE HM NOVOLET 100UI ML.3 PENNA	1.500	100,0	37,03	18,515	€ 0,19	€ 0,37
PROTAPHANE HM PENFILL 100U/ML ML.3 CARTUCCE	1.500	100,0	37,03	18,515	€ 0,19	€ 0,37
BIOINSULIN I Flacone da 10 ml 100 UI/ml	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
BIOINSULIN I 5 cartucce 3 ml	1.500	100,0	37,03	18,515	€ 0,19	€ 0,37
BIOINSULIN I jet 5 penne 3 ml	1.500	100,0	37,03	18,515	€ 0,19	€ 0,37
Bioinsulin 30/70 flac 10 ml	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
Bioinsulin 30/70 5 cartucce 3 ml	1.500	100,0	37,03	18,515	€ 0,19	€ 0,37
Bioinsulin 50/50 flac 10 ml	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
Bioinsulin L flac 10 ml	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
Bioinsulin U flac 10 ml	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
Ultratard hm 10 ml	1.000	66,7	24,69	12,345	€ 0,19	€ 0,37
<b>Costo medio DDD</b>					<b>€ 0,19</b>	<b>€ 0,37</b>

## B. 2 SCENARI DI SPESA

### Pazienti diabetici di tipo 1

	Costo/DDD (€)		Costo annuale per paziente (€)		Costo annuale in Emilia Romagna (€)	
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2
	Ins trad distr pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta
	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta
Insuline tradizionali	€ 0,37	€ 0,19	135	68	890.823	445.411
Insulina glargine	€ 0,53	€ 0,53	191,625	191,625	1.262.881	1.262.881
<b>Spesa incrementale annuale</b>					<b>372.058</b>	<b>817.469</b>

### Pazienti diabetici di tipo 2

Si stima che il 5% dei pazienti con diabete di tipo 2 sia in terapia insulinica intensiva e che il 10-15% sia invece in terapia insulinica NON intensiva.

#### Scenario a

% pazienti tipo 2 con terapia insulinica intensiva

5%

Numero pazienti:

6.261

	Costo/DDD (€)		Costo annuale per paziente (€)		Costo annuale in Emilia Romagna (€)	
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2
	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta
	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta
Insuline tradizionali	€ 0,37	€ 0,19	135	68	846.282	423.141
Insulina glargine	€ 0,53	€ 0,53	191,625	191,625	1.199.737	1.199.737
<b>Spesa incrementale annuale</b>					<b>353.455</b>	<b>776.596</b>

#### Scenario b1

% pazienti tipo 2 con terapia insulinica NON intensiva:

10%

Numero pazienti:

12.522

	Costo/DDD (€)		Costo annuale per paziente (€)		Costo annuale in Emilia Romagna (€)	
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2
	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta
	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta
Insuline tradizionali	€ 0,37	€ 0,19	135	68	1.692.563	846.282
Insulina glargine	€ 0,53	€ 0,53	191,625	191,625	2.399.473	2.399.473
<b>Spesa incrementale annuale</b>					<b>706.910</b>	<b>1.553.192</b>

**Scenario b2**

% pazienti tipo 2 con terapia insulinica NON intensiva: **15%** Numero pazienti: 18.783

	Costo/DDD (€)		Costo annuale per paziente (€)		Costo annuale in Emilia Romagna (€)	
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2
	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta
	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta
Insuline tradizionali	€ 0,37	€ 0,19	135	68	2.538.845	1.269.422
Insulina glargine	€ 0,53	€ 0,53	191,625	191,625	3.599.210	3.599.210
			<b>Spesa incrementale annuale</b>		<b>1.060.366</b>	<b>2.329.788</b>

## C. IPOTESI 2: 1 DDD = 40 UI

### C.1 PREZZO DEL FARMACO

LANTUS	UI totali per conf	DDD totali per conf	Prezzo al Pubblico	Negoziato CIPE	Costo DDD €	
					Ex Factory	Pubblico
5 CARTUCCE DA 3 ML (300 UI)	1.500	37,5	€ 86,65	€ 52,50	€ 1,40	€ 2,31
5 PENNE PRERIEMPIE USA E GETTA DA 3 ML (300 UI)	1.500	37,5	€ 86,65	€ 52,50	€ 1,40	€ 2,31
1 FLACONCINO 10 ML (100 UI)	1.000	25	€ 57,76	€ 35,00	€ 1,40	€ 2,31
<b>Costo medio DDD</b>					<b>€ 1,40</b>	<b>€ 2,31</b>

INSULINE TRADIZIONALI (A10AC, A10AD, A10AE)	UI totali per conf.	DDD totali per conf	Prezzo al Pubblico	Prezzo osp. (scontato al 50%)	Costo DDD €	
					Osp.	Pubb.
ACTRAPHANE 30/70 HM 100U/ML FLAC.ML10*	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
ACTRAPHANE 30/70 HM PENFILL 100U/ML ML.3 CARTUCCE*	1.500	37,5	37,03	18,515	€ 0,49	€ 0,99
ACTRAPHANE 50/50 HM 100U/ML FLAC.ML10*	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
ACTRAPHANE 50/50 HM PENFILL 100U/ML ML.3 CARTUCCE*	1.500	37,5	37,03	18,515	€ 0,49	€ 0,99
MONOTARD HM 100U/ML. FLAC.ML.10 *	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
PROTAPHANE HM 100U/ML. FLAC.ML.10 *	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
PROTAPHANE HM NOVOLET 100UI ML.3 PENNA*	1.500	37,5	37,03	18,515	€ 0,49	€ 0,99
PROTAPHANE HM PENFILL 100U/ML ML.3 CARTUCCE*	1.500	37,5	37,03	18,515	€ 0,49	€ 0,99
BIOINSULIN I Flacone da 10 ml 100 UI/ml	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
BIOINSULIN I 5 cartucce 3 ml	1.500	37,5	37,03	18,515	€ 0,49	€ 0,99
BIOINSULIN I jet 5 penne 3 ml	1.500	37,5	37,03	18,515	€ 0,49	€ 0,99
Bioinsulin 30/70 flac 10 ml	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
Bioinsulin 30/70 5 cartucce 3 ml	1.500	37,5	37,03	18,515	€ 0,49	€ 0,99
Bioinsulin 50/50 flac 10 ml	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
Bioinsulin L flac 10 ml	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
Bioinsulin U flac 10 ml	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
Ultratard hm 10 ml	1.000	25	24,69	12,345	€ 0,49	€ 0,99
<b>Costo medio DDD</b>					<b>€ 0,49</b>	<b>€ 0,99</b>

### C.2 SCENARI DI SPESA

#### Pazienti diabetici di tipo 1

	Costo/DDD (€)		Costo annuale per paziente (€)		Costo annuale in Emilia Romagna (€)	
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2
	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta
	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta	Glargine distr diretta
Insuline tradizionali	€ 0,99	€ 0,49	360	180	2.375.527	1.187.764
Insulina glargine	€ 1,40	€ 1,40	511	511	3.367.682	3.367.682
<b>Spesa incrementale annuale</b>					<b>992.155</b>	<b>2.179.919</b>

## Pazienti diabetici di tipo 2

Si stima che il 5% dei pazienti con diabete di tipo 2 sia in terapia insulinica intensiva e che il 10-15% sia invece in terapia insulinica NON intensiva.

### Scenario a

% pazienti tipo 2 con terapia insulinica intensiva

5%

Numero pazienti:

6.261

	Costo/DDD (€)		Costo annuale per paziente (€)		Costo annuale in Emilia Romagna (€)	
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2
	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta
Insuline tradizionali	€ 0,99	€ 0,49	360	180	2.256.751	1.128.375
Insulina glargine	€ 1,40	€ 1,40	511	511	3.199.298	3.199.298
<b>Spesa incrementale annuale</b>					<b>942.547</b>	<b>2.070.923</b>

### Scenario b1

% pazienti tipo 2 con terapia insulinica intensiva

10%

Numero pazienti:

12.522

	Costo/DDD (€)		Costo annuale per paziente (€)		Costo annuale in Emilia Romagna (€)	
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2
	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta
Insuline tradizionali	€ 0,99	€ 0,49	360	180	4.513.501	2.256.751
Insulina glargine	€ 1,40	€ 1,40	511	511	6.398.596	6.398.596
<b>Spesa incrementale annuale</b>					<b>1.885.094</b>	<b>4.141.845</b>

### Scenario b2

% pazienti tipo 2 con terapia insulinica intensiva

15%

Numero pazienti:

18.783

	Costo/DDD (€)		Costo annuale per paziente (€)		Costo annuale in Emilia Romagna (€)	
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 1	Scenario 2
	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta	Ins trad pubblico	Ins trad distr. diretta
Insuline tradizionali	€ 0,99	€ 0,49	360	180	6.770.252	3.385.126
Insulina glargine	€ 1,40	€ 1,40	511	511	9.597.894	9.597.894
<b>Spesa incrementale annuale</b>					<b>2.827.642</b>	<b>6.212.768</b>



## D. RISULTATI FINALI

### Spesa incrementale dall'utilizzo della glargine in Emilia Romagna (in euro)

#### Diabete Tipo 1

	Insuline tradizionali			
	Distribuzione diretta	Vendita al pubblico		
Insulina glargine (Distribuzione diretta)	2.179.919 €	992.155 €	40 UI	DDD internazionali
	817.469 €	372.058 €	15 UI	DDD pratica clinica

#### Diabete di tipo 2

**Scenario a. Spesa incrementale annua per i pazienti con diabete di tipo 2 e in terapia insulinica intensiva (5% dei pazienti con diabete di tipo 2).**

	Insuline tradizionali			
	Distribuzione diretta	Vendita al pubblico		
Insulina glargine (Distribuzione diretta)	2.070.923 €	942.547 €	40 UI	DDD internazionali
	776.596 €	353.455 €	15 UI	DDD pratica clinica

**Scenario b1. Spesa incrementale annua per il diabete di tipo 2 con il 10% dei pazienti in terapia insulinica NON intensiva.**

	Insuline tradizionali			
	Distribuzione diretta	Vendita al pubblico		
Insulina glargine (Distribuzione diretta)	4.141.845 €	1.885.094 €	40 UI	DDD internazionali
	1.553.192 €	706.910 €	15 UI	DDD pratica clinica

**Scenario b2. Spesa incrementale annua per il diabete di tipo 2 con il 15% dei pazienti in terapia insulinica NON intensiva.**

	Insuline tradizionali			
	Distribuzione diretta	Vendita al pubblico		
Insulina glargine (Distribuzione diretta)	6.212.768 €	2.827.642 €	40 UI	DDD internazionali
	2.329.788 €	1.060.366 €	15 UI	DDD pratica clinica

**Referenze bibliografiche**

- <sup>1</sup> NHS National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine. *Technology Appraisal No. 53*, December 2002
- <sup>2</sup> Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Insulin Glargine. *Emerging Drug List*, May 24, 2001
- <sup>3</sup> DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;**289**:2254-2264
- <sup>4</sup> Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;**23**:639-643
- <sup>5</sup> Kelly JL, Trence DL, Hirsch IB. Rapid decrease in clinically significant hypoglycemia with insulin glargine. *Diabetes*. 2002;**51**:A123
- <sup>6</sup> Pieber, T. R., Eugene-Jolchine, I., Derobert, E., and [Anon]. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; **23** 157-162.
- <sup>7</sup> Raskin, P., Klaff, L., Bergenstal, R., Halle, J. P., Donley, D., Mecca, T., and [Anon]. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; **23** 1666-1671.
- <sup>8</sup> Ratner, R. E., Hirsch, I. B., Neifing, J. L., Garg, S. K., Mecca, T. E., Wilson, C. A., and [Anon]. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. [see comments]. *Diabetes Care* 2000; **23** 639-643.
- <sup>9</sup> Rosenstock, J., Park, G., Zimmerman, J., U.S. Insulin Glargine (HOE, and [Anon]. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care* 2000; **23** 1137-1142.
- <sup>10</sup> Rosenstock, J., Schwartz, S. L., Clark, C. M., Jr., Park, G. D., Donley, D. W., Edwards, M. B., and [Anon] Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001; **24** 631-636.
- <sup>11</sup> Yki-Jarvinen, H., Dressler, A., Ziemer, M., Study Group., and [Anon] Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000; **23** 1130-1136.

*Commissione Regionale Farmaco*

*(D.G.R. 1209/2002)*

*Documento relativo a:*

**GLITAZONI**  
**uso dei tiazolidinedioni nella terapia**  
**del diabete mellito**

Rapporto di *TECHNOLOGY ASSESSMENT*

Gennaio 2004

La Commissione Regionale del Farmaco ha valutato e discusso il presente documento nelle sedute del 10 novembre e 15 dicembre 2003 e lo ha approvato.

# **Glitazoni**

## **Uso dei farmaci ipoglicemizzanti orali rosiglitazone e pioglitazone (tiazolidinedioni) nella terapia del diabete mellito tipo 2**

**Rapporto di TECHNOLOGY ASSESSMENT  
preparatorio ai lavori della Commissione  
Regionale del Farmaco**

- **Analisi e valutazione delle prove di efficacia**
- **Analisi e valutazione della costo-efficacia**

*Luglio 2003*

*Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria* **CeVEAS**

**Il presente rapporto di technology assessment è stato preparato da:**

Prof. Giulio Marchesini - *Professore Associato di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Bologna*  
*Gruppo Regionale "Raccomandazioni sul Diabete Mellito"*

Prof. Carlo Coscelli - *Diabetologo – A.O. Parma*  
*Commissione Regionale Diabete Mellito*

Dott. Donato Zocchi - *Medico di medicina generale – Azienda USL Bologna Nord*  
*Gruppo Regionale "Raccomandazioni sul Diabete Mellito"*

*CeVEAS:*

Dott. Massimo Brunetti – *Economista sanitario*

Dott.ssa Anna V. Ciardullo - *Internista - Epidemiologa*

Dott. Nicola Magrini - *Farmacologo clinico*

# Raccomandazioni<sup>i-ii</sup>

Basate sul *Press Report* EMEA del 22 maggio 2003 e sul *Technology Report* commissionato dal CCOHTA: Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely D, Skidmore B. **Efficacy of rosiglitazone and pioglitazone compared to other antidiabetic agents: systematic review and budget impact analysis**. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002. Technology report no 29.

## Le prove di efficacia

- Per il rosiglitazone sono stati analizzati 11 studi di cui solo 3 pubblicati come *journal article*. Nei 2 RCTs in monoterapia, il rosiglitazone non ha ridotto significativamente la HbA1c rispetto ad altro ipoglicemizzante orale, ma è stata trovata una riduzione maggiore della glicemia a digiuno (delta -0.12 mmol/L rosiglitazone vs altro ipoglicemizzante orale). Il rosiglitazone, però, ha causato anche un maggior aumento, statisticamente significativo, della colesterolemia totale, LDL e HDL rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali.
- Per il pioglitazone sono stati analizzati 11 studi di cui solo 3 pubblicati come *journal article*. Nei 2 RCTs in monoterapia, il pioglitazone ha aumentato significativamente la HbA1c (delta +0.46% pioglitazone vs altro ipoglicemizzante orale) e non ha ridotto la glicemia a digiuno. Il pioglitazone ha causato anche un maggior aumento statisticamente significativo del colesterolo HDL rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, senza differenze significative nella colesterolemia totale e LDL, mentre ha prodotto una maggior riduzione della trigliceridemia.

## Tollerabilità ed eventi avversi

- Il primo farmaco di questa classe, il troglitazone, è stato ritirato dal commercio per la segnalazione di diversi casi (90) di grave tossicità epatica (63 casi fatali): tali eventi sono stati evidenziati successivamente alla immissione in commercio del troglitazone.
- Si sono osservati casi di aumento di peso, edema, ipoglicemia, anemia e riduzione della pressione arteriosa. Sia il rosiglitazone che il pioglitazone sono risultati generalmente ben tollerati.
- Nessun grave evento avverso epatico è sinora stato riportato ma solo alcuni casi di aumento delle transaminasi. I dati degli studi randomizzati disponibili, però, si riferiscono a poche centinaia di pazienti studiati per una durata di follow-up limitata (da 16 a 52 settimane con solo uno studio di 148 settimane).
- Sono stati segnalati alcuni casi di scompenso cardiaco e di ipoglicemia grave (in particolare in associazione ad un altro farmaco ipoglicemizzante).
- **Il pioglitazone e il rosiglitazone non dovrebbero essere usati in pazienti a rischio di scompenso cardiaco o con scompenso cardiaco. Inoltre, i glitazoni non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con insufficienza epatica.**
- Funzionalità epatica ed emoglobina vanno monitorate periodicamente nei pazienti trattati.

## Raccomandazioni all'uso dei glitazoni

- L'uso di questi farmaci in **monoterapia** non è raccomandato come prima scelta. Infatti, per il trattamento dei pazienti diabetici tipo 2 in sovrappeso, il farmaco da utilizzare come prima scelta in monoterapia è la metformina. La metformina ha dimostrato, in RCTs di lunga durata (follow-up di 15 anni), di ridurre la mortalità legata al diabete e la mortalità totale e di essere sicura e ben tollerata.

- L'uso dei glitazoni in **monoterapia**, ma solo **come seconda scelta** ed in presenza di una **relazione clinica dettagliata**, andrebbe limitato a quei pazienti diabetici tipo 2 in sovrappeso in cui in cui altre misure terapeutiche (come la dieta e l'esercizio fisico) abbiano fallito ed per i quali il trattamento con metformina non sia indicato a causa della presenza di insufficienza renale che è una controindicazione specifica all'uso di metformina. Lo scompenso cardiaco, che è una controindicazione specifica all'uso di metformina, lo è anche all'uso dei glitazoni.
- L'uso dei glitazoni in bi-terapia con ipoglicemizzanti orali andrebbe considerato solo dopo il fallimento della bi-terapia metformina+secretagogo appropriatamente condotta e solo in presenza di una relazione clinica dettagliata. La ragione di questa raccomandazione sta nella mancanza di dati a lungo termine sugli end-points primari (morbilità e mortalità) e sulla sicurezza.
- La bi-terapia con glitazoni+insulina dovrebbe essere utilizzata con prudenza. Infatti, tale combinazione è associata ad una più elevata occorrenza di aumento di peso, edema ed ipoglicemia.
- Sono necessari studi a lungo-termine per valutare il loro effetto sullo sviluppo delle complicanze diabetiche e per valutarne la sicurezza a lungo-termine.

### Ipotesi di impatto economico

Sulla base di una analisi di impatto economico, si stima che l'incremento netto della spesa pubblica regionale (per la dispensazione in fascia H) sarà (vedi tabella):

- di 2,1 milioni di euro per anno nell'ipotesi utilizzare un glitazone nel 10% dei pazienti in monoterapia e con uno sconto del 70% sul prezzo al pubblico (ipotesi minimale)
- di 11,6 milioni di euro per anno nell'ipotesi utilizzare un glitazone nel 30% dei pazienti in monoterapia in sostituzione e con uno sconto del 50% sul prezzo al pubblico (ipotesi massimale)

### Ipotesi di spesa incrementale con l'introduzione dei glitazoni in regione Emilia Romagna

Sconto su prezzo al pubblico	% pazienti sostituiti in monoterapia (ipoglicemizzanti orali)					
	10%		20%		30%	
	Spesa incrementale €	% incremento	Spesa incrementale €	% incremento	Spesa incrementale €	% incremento
<b>70%</b>	2.138.934	45	4.277.869	89	6.416.803	134
<b>60%</b>	3.011.602	63	6.023.205	126	9.034.807	189
<b>50%</b>	3.884.270	81	7.768.540	162	11.652.810	243

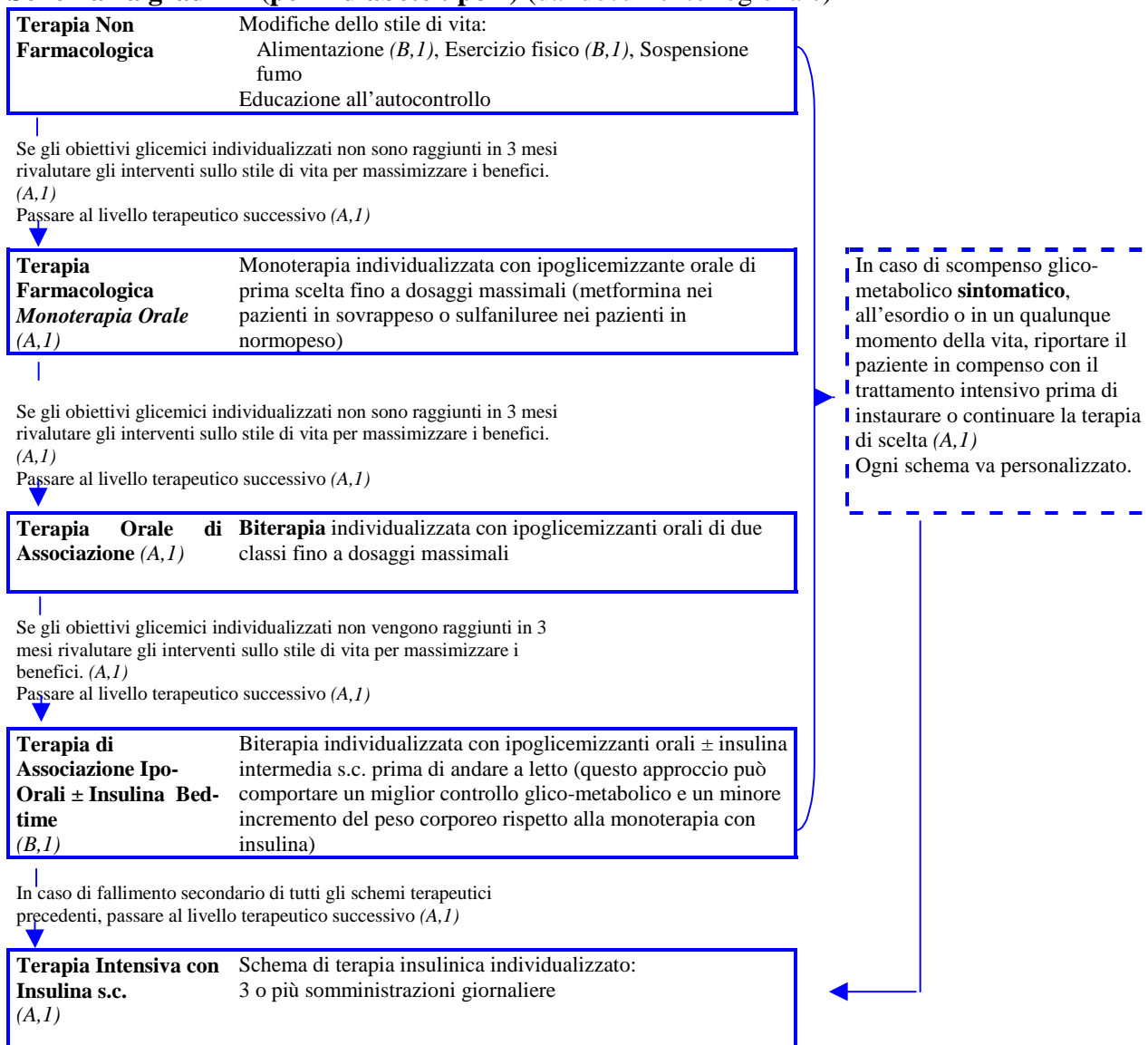


## Premessa

Il diabete tipo 2 è il risultato di una ridotta (ma presente) produzione pancreatica di insulina e di una ridotta sensibilità dei tessuti periferici bersaglio all'azione dell'insulina (nota come insulino-resistenza). Il diabete tipo 2 è una malattia progressiva in cui la produzione di insulina declina al progredire della malattia.

Il diabete tipo 2 può essere gestito attraverso la dieta e l'esercizio fisico, almeno nelle fasi precoci. Con il progredire della malattia, quasi tutti i pazienti necessitano col tempo di una farmaco ipoglicemizzante orale. Le attuali linee guida raccomandano una strategia di trattamento 'a gradini' ('step-up'), iniziando con il trattamento non-farmacologico basato sulla dieta e l'esercizio fisico, aggiungendo i farmaci ipoglicemizzanti orali dapprima in monoterapia (sulfanilurea nei pazienti normopeso e metformina nei pazienti in sovrappeso cominciando con piccole dosi fino a raggiungere i 2500-3000 mg/die), successivamente aggiungendo un secondo farmaco in caso di mancato controllo (terapia di associazione), infine usando l'insulina al deterioramento del controllo glicemico ('fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali).

### Schema "a gradini" (per il diabete tipo 2) (dal documento regionale)



## La tecnologia

Il rosiglitazone ed il pioglitazone sono membri di una classe relativamente nuova di farmaci ipoglicemizzanti orali utilizzati nel diabete tipo 2 denominati “**tiazolidinedioni**”. I tiazolidinedioni sono ligandi farmacologici di un recettore nucleare noto come *peroxisome-proliferator-activated receptor gamma* (PPAR). Quando attivato, il PPAR si lega agli elementi di risposta sul DNA alterando la trascrizione di una varietà di geni che regolano il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi. L'effetto preminente dei tiazolidinedioni è di aumentare l'uptake del glucosio insulino-stimolato dalle cellule del muscolo scheletrico. La loro azione, dunque, consiste nel ridurre l'insulino-resistenza a livello dei tessuti periferici.

## Le indicazioni registrate dall'EMA

Di recente, la l'EMA, attraverso la Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), ha esteso le indicazioni dei tiazolidinedioni, sia del rosiglitazone che del pioglitazone, consentendone l'uso come **monoterapia di seconda scelta, particolarmente nei pazienti diabetici tipo 2 in sovrappeso in cui altre misure terapeutiche (come la dieta e l'esercizio fisico) abbiano fallito ed in cui il trattamento con metformina non sia appropriato.** (Press Release EMA del 22 maggio 2003 – Doc. Ref: EMA/2848/03).

## Obiettivi del Rapporto

1) Valutare i risultati di una revisione sistematica degli studi clinici che confrontano il rosiglitazone o il pioglitazone, in monoterapia o come terapia aggiuntiva (biterapia) con un altro farmaco ipoglicemizzante orale per il trattamento del diabete tipo 2: inibitori dell'alfa-glicosidasi (acarbose), biguanidi (metformina), derivati dell'acido carbamol-benzoico/metiglinidi (repaglinide) e sulfaniluree (clorpropamide, gliclazide, glibenclamide, tolbutamide).

2) Valutare l'impatto economico sui costi incrementali determinati dall'introduzione dei tiazolidinedioni in monoterapia in Regione Emilia-Romagna.

# Efficacia Clinica

Sono stati analizzati 11 studi sul rosiglitazone (di cui 8 pubblicati come *abstract/poster* e solo 3 pubblicati come *journal article*) ed 8 sul pioglitazone (di cui 3 pubblicati come *abstract/poster* e 5 pubblicati come *journal article*).

## Rosiglitazone

Non è stata trovata una differenza significativa sulla riduzione della HbA1c tra la monoterapia con il rosiglitazone rispetto a quella con un ipoglicemizzante orale non-tiazolidinedione (Delta HbA1c rosiglitazone vs altro ipoglicemizzante orale -0.08% [95% C.I. -0.65, +0.49]), ma è stata trovata una riduzione maggiore della glicemia a digiuno (Delta Glicemia A Digiuno rosiglitazone vs altro ipoglicemizzante orale -0.12 mmol/L [95% C.I. -1.07, -0.17]).<sup>1,iii</sup>

Quando il rosiglitazone è stato aggiunto ad un altro ipoglicemizzante orale, l'associazione ha determinato una maggior riduzione dai valori basali della HbA1c e della glicemia a digiuno del 1.3% e di 2.8 mmol/l (50 mg/dL), rispettivamente, rispetto alla continuazione della monoterapia con un ipoglicemizzante orale non-tiazolidinedione.<sup>1,iv,v,vi,vii</sup>

Il rosiglitazone, però, ha causato anche un maggior aumento statisticamente significativo del colesterolo totale, LDL e HDL rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, senza differenze significative nella trigliceridemia.<sup>1</sup>

Figure 1: Pooled estimate of HbA1c from rosiglitazone trials

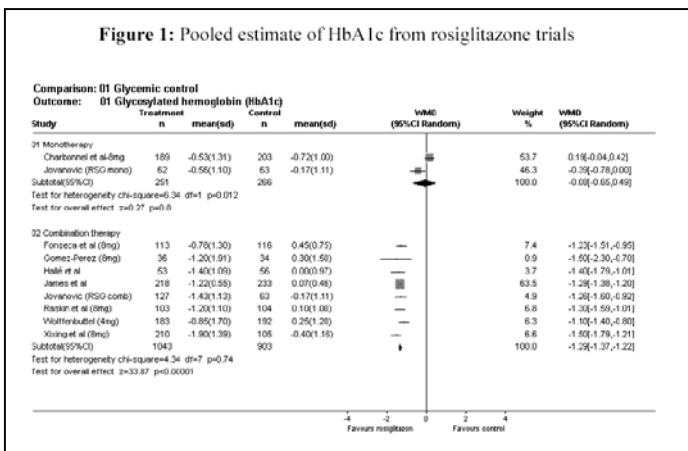
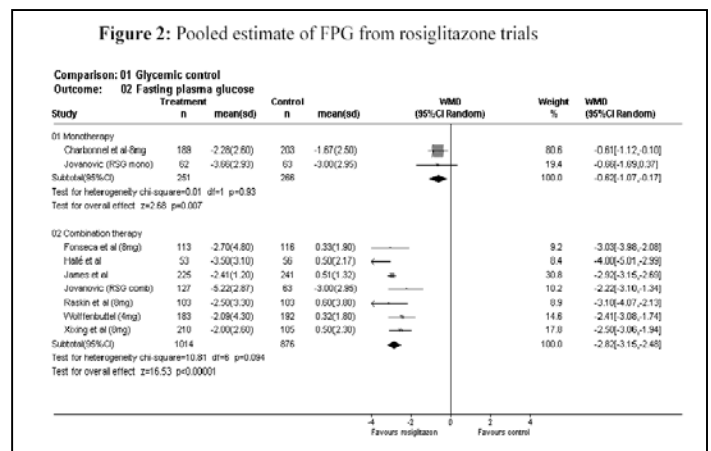


Figure 2: Pooled estimate of FPG from rosiglitazone trials

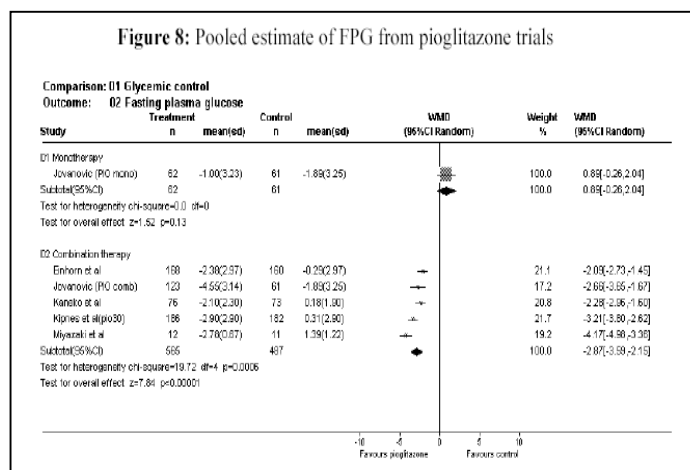
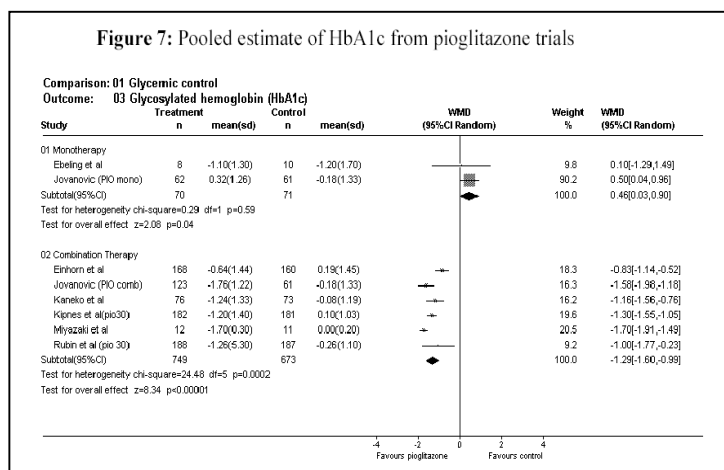


## Pioglitazone

Il pioglitazone in monoterapia ha prodotto una lieve aumento significativo della HbA1c rispetto alla monoterapia con un ipoglicemizzante orale non-tiazolidinedione (Delta HbA1c pioglitazone vs altro ipoglicemizzante orale +0.46% [95% C.I. +0.03, +0.90]), ma non è stata trovata una differenza significativa nella riduzione della glicemia a digiuno (Delta Glicemia A Digiuno pioglitazone vs altro ipoglicemizzante orale +0.89 mmol/L [95% C.I. - 0.26, +2.04]).<sup>1, viiii, ix, x</sup>

Quando il pioglitazone è stato aggiunto ad un altro ipoglicemizzante orale, l'associazione ha causato una maggior riduzione dai valori basali della HbA1c e della glicemia a digiuno del 1.3% e di 2.9 mmol/l (52 mg/dL), rispettivamente, rispetto alla continuazione della monoterapia con un ipoglicemizzante orale non-tiazolidinedione.<sup>1, 10, xi, xii</sup>

Il pioglitazone ha causato anche un maggior aumento statisticamente significativo del colesterolo HDL rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, senza differenze significative nella colesterolemia totale e LDL, mentre ha prodotto una maggior riduzione della trigliceridemia.<sup>1</sup>



## Tollerabilità ed eventi avversi

Sia il rosiglitazone che il pioglitazone sono stati generalmente ben tollerati. Nessun grave evento avverso epatico è stato riportato.

È stato osservato aumento di peso, edema, ipoglicemia e lieve riduzione della emoglobinemia, dell'ematocrito e della pressione arteriosa. L'aumento di peso indotto dai tiazolidinedioni è sovrapponibile a quello indotto dalle sulfaniluree. Esso sembra coinvolgere principalmente siti periferici sottocutanei con una riduzione dei depositi di grasso viscerale,<sup>xiii</sup> essendo quest'ultimo meglio correlato con l'insulino-resistenza. Sono stati trovati pochi eventi avversi come scompenso cardiaco e severa ipoglicemia (quando aggiunti ad un altro farmaco). Occasionalmente può verificarsi anemia. La funzionalità epatica dovrebbe essere monitorata durante il loro uso.

**Il pioglitazone e il rosiglitazone non dovrebbero essere usati in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III e IV e in quelli con insufficienza epatica.**<sup>xiv-xv</sup>

Secondo un recente documento edito congiuntamente da American Heart Association (AHA) ed American Diabetes Association (ADA), è fortemente sconsigliato prescrivere tiazolidinedioni ai pazienti a rischio di scompenso cardiaco. Questi farmaci sono oggi ampiamente usati in molti pazienti con diabete di tipo 2, ma sono stati riportati diversi casi di scompenso cardiaco congestizio collegati al loro uso. Attualmente la reale entità del rischio è sconosciuta, ma è riconosciuto che i pazienti che assumono questi farmaci sviluppano aumento di peso, edema dei piedi, dispnea o affaticamento. In caso di scompenso cardiaco sviluppato in corso di terapia, comunque, le opzioni più ovvie sono la variazione del dosaggio o la sospensione, temporanea o definitiva, della somministrazione del farmaco.<sup>xvi</sup>

La combinazione di un tiazolidinedione con insulina è stata trovata associata con una più elevata occorrenza di aumento di peso, edema e ipoglicemia. Sulla base di questi dati, l'associazione insulina/ tiazolidinedione dovrebbe essere utilizzata con prudenza.<sup>15-xvii</sup>

Sono necessari studi a lungo-termine per valutare il loro effetto sullo sviluppo delle complicanze diabetiche e per valutarne la sicurezza a lungo-termine.<sup>1,15</sup>

## Conclusioni

Gli studi clinici randomizzati sui tiazolidinedioni disponibili in letteratura sono pochi (3 per il rosiglitazone e 5 per il pioglitazone) e si riferiscono agli effetti a breve termine su end point surrogati (glicemia a digiuno e HbA1c per quanto riguarda il controllo glicemico e sui lipidi plasmatici per gli effetti sul metabolismo lipidico).

Mancano le prove di efficacia sugli effetti a lungo termine dei due farmaci sugli end point primari, cioè sulle complicanze micro- e macro-vascolari e sulla mortalità.

### *Monoterapia*

*- Data la miriade di opzioni terapeutiche disponibili per il diabete tipo 2, come si può orientare il medico per scegliere il migliore farmaco per il paziente individuale?*

Ciascun tipo di ipoglicemizzante orale (sulfaniluree, biguanidi, tiazolidinedioni), infatti, produce effetti di riduzione sulla HbA1c sostanzialmente sovrapponibili, eccetto gli inibitori dell'alfa-glucosidasi e i farmaci secretagoghi non sulfaniluree (glinidi) che sono generalmente meno efficaci e di cui non è indicato l'uso in monoterapia.<sup>15</sup>

Per quanto riguarda le glinidi, è recentissima la controindicazione all'uso combinato di repaglinide e gemfibrozil per il rischio di grave e prolungata ipoglicemia (Dear Doctor Letter, del 26/05/2003, disponibile sul sito del Ministero della Salute: [www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/nota.asp?val=novopra](http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/nota.asp?val=novopra)).

Però, gli effetti a lungo termine sulle complicanze micro- e macro-vascolari delle sulfaniluree e della metformina sono noti,<sup>xviii-xix</sup> mentre quelli dei tiazolidinedioni sono ancora da studiare.<sup>15</sup>

*- Esiste una classe di farmaci che presenta un maggior vantaggio rispetto alle altre per i pazienti diabetici tipo 2?*

Poiché la metformina è l'unico farmaco associato alla perdita di peso, o almeno alla neutralità sul peso corporeo, esso è diventato il singolo farmaco ipoglicemizzante orale più prescritto al mondo ed è generalmente considerato come il migliore farmaco per la monoterapia di prima scelta (*first-line*), almeno nei pazienti in sovrappeso senza controindicazioni al suo uso (insufficienza renale o cardiaca).<sup>15,18</sup> L'ottima efficacia della metformina sugli end point primari (morbilità e mortalità) supporta questo approccio.<sup>18</sup> Inoltre, la virtuale assenza di ipoglicemia rende la metformina molto attraente tra le opzioni terapeutiche, particolarmente nei pazienti il cui controllo glicemico sia prossimo al range euglicemico. Una monoterapia con metformina ben condotta ne prevede un aumento graduale delle dosi terapeutiche per evitare i disturbi gastro-intestinali indesiderati che potrebbero presentarsi senza una adeguata titolazione.

#### **Le prove di efficacia**

- Per il rosiglitazone sono stati analizzati 11 studi di cui solo 3 pubblicati come *journal article*. Nei 2 RCTs in monoterapia, il rosiglitazone non ha ridotto significativamente la HbA1c rispetto ad altro ipoglicemizzante orale, ma è stata trovata una riduzione maggiore della glicemia a digiuno (delta -0.12 mmol/L rosiglitazone vs altro ipoglicemizzante orale). Il rosiglitazone, però, ha causato anche un maggior aumento, statisticamente significativo, della colesterolemia totale, LDL e HDL rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali.
- Per il pioglitazone sono stati analizzati 11 studi di cui solo 3 pubblicati come *journal article*. Nei 2 RCTs in monoterapia, il pioglitazone ha aumentato significativamente la HbA1c (delta

+0.46% pioglitazone vs altro ipoglicemizzante orale) e non ha ridotto la glicemia a digiuno. Il pioglitazone ha causato anche un maggior aumento statisticamente significativo del colesterolo HDL rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, senza differenze significative nella colesterolemia totale e LDL, mentre ha prodotto una maggior riduzione della trigliceridemia.

#### Tollerabilità ed eventi avversi

- Il primo farmaco di questa classe, il troglitazone, è stato ritirato dal commercio per la comparsa di una grave tossicità epatica (anche letali): tali eventi sono stati evidenziati successivamente alla immissione in commercio del troglitazone.
- Si sono osservati casi di aumento di peso, edema, ipoglicemia e lieve riduzione della emoglobinemia, dell'ematocrito e della pressione arteriosa. Sia il rosiglitazone che il pioglitazone sono risultati generalmente ben tollerati
- Nessun grave evento avverso epatico è sinora stato riportato ma solo alcuni casi di aumento delle transaminasi. I dati degli studi randomizzati disponibili, però, si riferiscono ad alcune centinaia di pazienti studiati per una durata di follow-up limitata (da 16 a 52 settimane con solo uno studio di 148 settimane).
- Sono stati segnalati alcuni casi di scompenso cardiaco e di ipoglicemia grave (in particolare in associazione ad un altro farmaco ipoglicemizzante).
- **Il pioglitazone e il rosiglitazone non dovrebbero essere usati in pazienti a rischio di scompenso cardiaco o con scompenso cardiaco. Inoltre, i glitazoni non dovrebbero essere utilizzati in pazienti con insufficienza epatica.**
- Funzionalità epatica ed emoglobina vanno monitorate periodicamente nei pazienti trattati.

#### Raccomandazioni all'uso dei glitazoni

- L'uso di questi farmaci in **monoterapia** non è raccomandato come prima scelta. Infatti, per il trattamento dei pazienti diabetici tipo 2 in sovrappeso, il farmaco da utilizzare come prima scelta in monoterapia è la metformina. La metformina ha dimostrato, in RCTs di lunga durata (follow-up di 15 anni), di ridurre la mortalità legata al diabete e la mortalità totale e di essere sicura e ben tollerata.
- L'uso dei glitazoni in **monoterapia**, ma solo *come seconda scelta* ed in presenza di una *relazione clinica dettagliata*, andrebbe limitato a quei pazienti diabetici tipo 2 in sovrappeso in cui in cui altre misure terapeutiche (come la dieta e l'esercizio fisico) abbiano fallito ed per i quali il trattamento con metformina non sia indicato a causa della presenza di insufficienza renale che è una controindicazione specifica all'uso di metformina. Lo scompenso cardiaco, che è una controindicazione specifica all'uso di metformina, lo è anche all'uso dei glitazoni.
- L'uso dei glitazoni in bi-terapia con ipoglicemizzanti orali andrebbe considerato solo dopo il fallimento della bi-terapia metformina+secretagogo appropriatamente condotta e solo in presenza di una relazione clinica dettagliata. La ragione di questa raccomandazione sta nella mancanza di dati a lungo termine sugli end-points primari (morbilità e mortalità) e sulla sicurezza.
- La bi-terapia con glitazoni+insulina dovrebbe essere utilizzata con prudenza. Infatti,

tale combinazione è associata ad una più elevata occorrenza di aumento di peso, edema ed ipoglicemia.

- Sono necessari studi a lungo-termini per valutare il loro effetto sullo sviluppo delle complicanze diabetiche e per valutarne la sicurezza a lungo-termini.<sup>1-2</sup>

## Valutazione di impatto economico

**Metodi.** L'obiettivo della presente valutazione sull'impatto della spesa è quello di determinare la spesa incrementale conseguente all'introduzione dei glitazoni nella monoterapia del diabete tipo 2 sulla spesa farmaceutica della regione Emilia Romagna. Non è stata effettuata una vera valutazione economica che avrebbe comportato l'analisi dell'impatto economico sulle altre voci sanitarie (altri farmaci, ricoveri e visite specialistiche).

Assumendo una spesa regionale per il 2002 per gli ipoglicemizzanti orali pari a 4,8 milioni di euro, l'analisi è stata effettuata ipotizzando una sostituzione dei pazienti in monoterapia con ipoglicemizzanti orali con i glitazoni pari al 10, 20 e 30%. Per il calcolo della spesa farmaceutica incrementale si è tenuto conto di diversi sconti sul prezzo attuale dei farmaci in fascia H (50%, 60% e 70%).

**Risultati.** L'introduzione dei glitazoni a tutti i pazienti comporterà un forte incremento della spesa farmaceutica per questi farmaci. Sulla base dei diversi scenari è possibile prevedere una spesa incrementale minima pari a 2,1 milioni di euro per anno (nell'ipotesi del 10% di pazienti sostituiti e con uno sconto del 70% del prezzo del farmaco in fascia H) e massima pari a 11,6 milioni di euro (30% di pazienti sostituiti con una riduzione di prezzo del 50%).



## Ipotesi di spesa incrementale con l'introduzione dei glitazoni in regione Emilia Romagna

Sconto su prezzo al pubblico	% pazienti sostituiti in monoterapia (ipoglicemizzanti orali)					
	10%		20%		30%	
	Spesa incrementale €	% incremento	Spesa incrementale €	% incremento	Spesa incrementale €	% incremento
<b>70%</b>	2.138.934	45	4.277.869	89	6.416.803	134
<b>60%</b>	3.011.602	63	6.023.205	126	9.034.807	189
<b>50%</b>	3.884.270	81	7.768.540	162	11.652.810	243

### Ipotesi di impatto economico

Sulla base di una analisi di impatto economico, si stima che l'incremento netto della spesa pubblica regionale (per la dispensazione in fascia H) sarà (vedi tabella):

- c) di 2,1 milioni di euro per anno nell'ipotesi utilizzare un glitazone nel 10% dei pazienti in monoterapia e con uno sconto del 70% sul prezzo al pubblico (ipotesi minimale)
- d) di 11,6 milioni di euro per anno nell'ipotesi utilizzare un glitazone nel 30% dei pazienti in monoterapia in sostituzione e con uno sconto del 50% sul prezzo al pubblico (ipotesi massimale)

---

## Referenze Bibliografiche

- <sup>i</sup> Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely D, Skidmore B. *Efficacy of rosiglitazone and pioglitazone compared to other antidiabetic agents: systematic review and budget impact analysis*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002. Technology report no 29
- <sup>ii</sup> EMEA/2848/03
- <sup>iii</sup> Charbonnel B, Lönnqvist F, Jones NP, Abel MG, Patwardhan R. Rosiglitazone is superior to glyburide in reducing fasting plasma glucose after 1 year of treatment in type 2 diabetic patients [abstract]. *Diabetes* 2001;48 Suppl 1:A114-5
- <sup>iv</sup> Raskin P, McGill J, Hale P, Khutoryansky N, Santiago O. Repaglinide/rosiglitazone combination therapy of type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes* 2001;50 Suppl 2:128-9
- <sup>v</sup> Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(13):1695-702
- <sup>vi</sup> Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Rosiglitazone Clinical Trials Study Group, Freed MI, et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(7):1226-32
- <sup>vii</sup> Wolffenbuttel BHR, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;17(1):40-7
- <sup>viii</sup> Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, Koivisto VA. Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metab Clin Exper* 2001;50(3):283-7
- <sup>ix</sup> Kaneko T, Baba S, Toyota T. Clinical evaluation of an insulin-resistance improving agent, AD-4833, in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) or treatment with SU drug. A placebo controlled double blind clinical study [in Japanese]. *Jpn J Clin Exp Med* 1997;74:1515
- <sup>x</sup> Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E, et al. Improved glyceic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001;24(4):710-9
- <sup>xi</sup> Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000;22(12):1395-409
- <sup>xii</sup> Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylurea therapy improves glyceic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;111(1):10-7
- <sup>xiii</sup> Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean ME. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 1999;22:288-293
- <sup>xiv</sup> Delea T, Hagiwara M, Edelsberg J, et al. Exposure to glitazone antidiabetics and risk of heart failure among persons with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:A184
- <sup>xv</sup> Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287(3):360-72
- <sup>xvi</sup> AHA/ADA CONSENSUS STATEMENT. Richard W. Nesto, David Bell, Robert O. Bonow, Vivian Fonseca, Scott M. Grundy, Edward S. Horton, Martin Le Winter, Daniel Porte, Clay F. Semenkovich, Sidney Smith, Lawrence H. Young, and Richard Kahn. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure: A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108:2941-2948
- <sup>xvii</sup> DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289:2254-2264
- <sup>xviii</sup> 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
- <sup>xix</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1209/2002)

*Pareri relativi a:*

- Indicazioni neurologiche delle Ig Vena
- Ribavirina

Febbraio 2004

### **PARERE SULLE INDICAZIONI NEUROLOGICHE DELLE IG EV**

In merito al quesito posto dall'Assessorato nella riunione della CRF del 16 febbraio u.s. sulle differenze tra indicazioni terapeutiche di tipo neurologico dei diversi prodotti commerciali contenenti immunoglobuline, si precisa quanto segue:

- 1) tutti questi prodotti contengono immunoglobuline aspecifiche;
- 2) le autorizzazioni delle indicazioni terapeutiche sono state ottenute presso il Ministero della Salute su base bibliografica e non su specifici trial;
- 3) sono in corso di approvazione per tutte le immunoglobuline le indicazioni terapeutiche neurologiche di cui alcune erano inizialmente prive, per cui entro poco tempo (alcune settimane) i diversi prodotti avranno indicazioni sovrapponibili.

In particolare il prodotto della Kedrion riceverà le restanti indicazioni neurologiche nella prossima seduta della CUF o al massimo in quella successiva.

Pertanto nulla osta ad approvvigionarsi sin d'ora di un solo prodotto per soddisfare le diverse esigenze terapeutiche.

### **PARERE SULLA RIBAVIRINA**

In merito al quesito posto dall'Assessorato nel corso dell'ultima riunione della CRF del 16 febbraio u.s., cioè quanto siano stringenti le indicazioni autorizzate per la ribavirina Roche (Copegus, indicata in associazione con interferon alfa-2a o peginterferon alfa- 2a) e la ribavirina Schering Plough (Rebetol, indicata in associazione con interferon alfa-2b o peginterferon alfa-2b), si può sostenere - fino a prova contraria prodotta dalle Ditte - che la ribavirina contenuta nei due prodotti è chimicamente la stessa. La restrizione dell'indicazione a uno o all'altro interferone nei due preparati commerciali rispecchia soltanto le caratteristiche dei trial clinici eseguiti dall'una o dall'altra ditta, e riversati anche nella sezione "4.1 - indicazioni" anziché solo, come sarebbe stato più appropriato, nella sezione "5.1 - proprietà farmacodinamiche, trial clinici". In base a ciò, si ritiene che le Aziende Sanitarie possano indifferentemente approvvigionarsi dell'uno o l'altro prodotto, in quanto contenente lo stesso identico principio attivo.

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

**Documento relativo a:**

BUDESONIDE + FORMOTEROLO

SALMETEROLO XINAFOATO + FLUTICASONE  
PROPIONATO

usi appropriati delle associazioni di farmaci steroidei e  
beta-stimolanti a lunga durata d'azione per via  
inalatoria

Indicazione all'impiego nei pazienti affetti da  
broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Febbraio 2004

## USI APPROPRIATI DELLE ASSOCIAZIONI DI FARMACI STEROIDEI E BETA-STIMOLANTI A LUNGA DURATA DI AZIONE PER VIA INALATORIA

(BUDESONIDE + FORMOTEROLO E  
SALMETEROLO XINAFOATO + FLUTICASONE PROPIONATO)

### INDICAZIONI ALL'IMPIEGO NEI PAZIENTI AFFETTI DA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

#### 1. Le linee guida GOLD.

La linea guida “Global Initiative on Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD) per la diagnosi e la gestione dei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è stata elaborata dai National Institute of Health (NIH) americano e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), attraverso una commissione internazionale di esperti del settore (Pauwels R et al *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256 ed aggiornamento in Fabbri LM et al *Eur Respir J* 2003; 22: 1).

La metodologia di elaborazione delle linee guida GOLD si basa su criteri condivisi, tra cui:

- ricerca di PubMed con termini stabiliti dai membri della commissione GOLD;
- pubblicazioni aggiuntive non presenti in PubMed;
- ogni pubblicazione esaminata e valutata da 2 membri del comitato (diversi dagli autori);
- periodici incontri e disaccordi risolti attraverso voto di maggioranza;
- livelli di evidenza (decrescente dal livello A al livello D), in accordo con un sistema di classificazione del National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) dell'NIH. I risultati di meta-analisi sono collocati nel livello di evidenza B.

**Nota:** le linee guida GOLD non sono basate su revisioni sistematiche e la fase di adattamento e trasferibilità al contesto italiano è in corso.

#### 2. Dati epidemiologici.

La BPCO è una delle più frequenti cause di ricovero nei reparti ospedalieri pneumologici e di medicina interna in Italia ed è una delle patologie croniche per la quale si prevede un incremento di prevalenza nei prossimi anni.

Principale causa di ricovero dei pazienti affetti da BPCO è la “riacutizzazione” di malattia, evento a definizione puramente sintomatologica (incremento di tosse e/o dispnea e/o necessità di assistenza medica), spesso trattata secondo schemi terapeutici non standardizzati e di non provata efficacia (prolungati trattamenti con steroidi per via sistemica, antibiotici, terapia inalatoria con nebulizzatori). Non è al momento ancora stabilito con certezza quali siano i criteri su cui ci si debba basare per decidere di trattare un paziente con riacutizzazione di BPCO in regime di ricovero, piuttosto che a domicilio.

### 3. La diagnosi di BPCO.

La spirometria è il gold standard per la diagnosi di BPCO. È indispensabile effettuare una corretta diagnosi ed una corretta stadiazione di gravità della BPCO; soprattutto è necessaria la documentazione strumentale di una ostruzione fissa o solo parzialmente reversibile delle vie aeree (<15% del valore di FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatazione), associata a dati anamnestici di supporto alla diagnosi.

### 4. La stadiazione di gravità della BPCO.

L'unico sistema di stadiazione pubblicato è quello riportato nelle linee guida GOLD:

- stadio 0: **a rischio di BPCO**: spirometria normale e sintomi respiratori cronici (tosse ed espettorato).
- stadio I: **BPCO lieve**: FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%; FEV<sub>1</sub> ≥ 80%; con o senza sintomi respiratori cronici.
- stadio II: **BPCO moderata**: FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%; 50% ≤ FEV<sub>1</sub> < 80%; con o senza sintomi respiratori cronici.
- stadio III: **BPCO grave**: FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%; 30% ≤ FEV<sub>1</sub> < 50%; con o senza sintomi respiratori cronici.
- stadio IV: **BPCO molto grave**: FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%; FEV<sub>1</sub> ≤ 30% oppure FEV<sub>1</sub> < 50% con insufficienza respiratoria cronica

**Nota**: la stadiazione di gravità deve essere effettuata sulla base dei valori di FEV<sub>1</sub> post-broncodilatatore.

### 5. Le principali raccomandazioni terapeutiche delle linee guida GOLD.

- Nessuno degli attuali trattamenti farmacologici per la BPCO ha dimostrato di essere efficace nel modificare il decorso della malattia: la terapia della BPCO è esclusivamente mirata alla riduzione dei sintomi e/o della complicità [evidenza A].
- I broncodilatatori (anti-colinergici, beta-2-agonisti, teofillinici) sono la base del trattamento della BPCO [evidenza A].
- L'uso regolare di broncodilatatori a lunga durata di azione (anziché broncodilatatori a breve durata di azione) nella BPCO di grado da moderato a molto grave è efficace, anche se è più costoso, rispetto all'uso di broncodilatatori a breve durata di azione [evidenza A].
- L'aggiunta di corticosteroidi per via inalatoria è appropriato solo nei pazienti con BPCO grave e molto grave (FEV<sub>1</sub> < 50% del predetto) con frequenti riacutizzazioni di malattia [evidenza A].
- Nei pazienti affetti da BPCO grave e molto grave è raccomandata la somministrazione contemporanea di beta-2 stimolanti inalatori a lunga durata d'azione e di corticosteroidi inalatori [evidenza B].

**Nota**: sono stati pubblicati dati sulla diminuzione della densità ossea e sull'aumentato rischio di fratture ossee in pazienti con asma (Wong CA et al. *Lancet* 2000; 355: 1399) e con BPCO (Lung Health Study Research Group *NEJM* 2000; 343: 1902) in terapia a lungo termine con steroidi per via inalatoria, anche se tali dati non sono stati confermati in una recente revisione sistematica (Jones A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003537) ed in un recente studio retrospettivo (Suissa S et al *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 83-88).

## 6. Raccomandazioni della CRF.

- La base di una appropriata scelta terapeutica nella BPCO è la corretta diagnosi, che deve essere basata sulla dimostrazione di un'ostruzione bronchiale non reversibile o solo parzialmente reversibile dopo broncodilatazione farmacologica a breve durata d'azione. La spirometria con test di broncodilatazione costituisce dunque un essenziale elemento per una corretta diagnosi e per l'impostazione della terapia.
- Nella terapia della BPCO l'unico intervento di provata efficacia nel modificare il decorso della malattia è costituito dalla cessazione del fumo di sigaretta. Gli interventi farmacologici possono avere un effetto sui sintomi e sulla riduzione del numero delle riacutizzazioni di malattia.
- La terapia inalatoria combinata (beta-2-agonisti a lunga durata di azione e corticosteroidi) deve essere riservata (ai massimi dosaggi disponibili) ai pazienti con diagnosi di BPCO di grado grave o molto grave ( $FEV_1$  inferiore al 50% del predetto), con frequenti riacutizzazioni di malattia.
- Le 2 differenti associazioni (beta-2-agonisti a lunga durata di azione e corticosteroidi) disponibili sul mercato non presentano differenze farmacologiche o di somministrazione dei farmaci, tali da renderne una preferibile rispetto all'altra.
- Essendo la terapia steroidea inalatoria riservata ai pazienti più gravi, appare evidente che essa debba essere utilizzata ai dosaggi più elevati.



Assessorato alla Sanità – Commissione Regionale del Farmaco

Combinazioni	Specialità medicinali	Prezzo <sup>1</sup>	Indicazioni	
			Asma	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
budesonide + formoterolo fumarato	ASSIEME, SYMBICORT, SINESTIC (120 dosi, 160mcg/4,5 mcg)	€ 69,16	Trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e beta-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato in: pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2 agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno". O pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2 agonisti a lunga durata d'azione.	Trattamento sintomatico di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva severa (FEV1 <50% del normale) e storia di ripetute esacerbazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione.
salmeterolo xinafoato + fluticasone propionato	SERETIDE, ALIFLUS (60 Dosi, 50mcg/500 mcg)	€ 87,18	Trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (beta-2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato: in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con beta-2-agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" o in pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con beta-2-agonisti a lunga durata d'azione	Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave (FEV1 < 50% del normale previsto) ed una storia di riacutizzazioni ripetute, che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.

<sup>1</sup> Da verificare

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

**Scheda di valutazione del farmaco**  
**LEVOSIMENDAN (Simdax)**

Febbraio 2004

## Assessorato alla Sanità – Commissione Regionale del Farmaco Levosimendan (Simdax)

### Indicazioni registrate

Trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco cronico grave, in fase di instabilità acuta. Deve essere usato unicamente come terapia aggiuntiva in quelle situazioni in cui la normale terapia, per esempio con diuretici, ACE-inibitori e digitale non è sufficiente e dove è necessario un supporto inotropo.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La terapia di riferimento richiede, almeno nella fase iniziale di ospedalizzazione, l'utilizzo di diuretici e vasodilatatori per infusione. Quando queste terapie non sono efficaci, si utilizzano farmaci inotropi parenterali (i beta-agonisti dopamina, dobutamina e gli inibitori delle fosfodiesterasi). L'efficacia degli inotropi disponibili è però basata su prove di efficacia poco solide e alle volte contraddittorie.

La stessa dobutamina (farmaco di riferimento per il supporto inotropo e.v.) non presenta dati conclusivi in letteratura circa la sicurezza e l'efficacia a breve-medio termine. La sicurezza e l'efficacia della dobutamina rispetto al nitroprussiato è stata testata in uno studio clinico<sup>1</sup> che ha coinvolto pazienti con scompenso cardiaco avanzato e gli autori hanno evidenziato una maggiore sicurezza ed efficacia (in termini di mortalità, ospedalizzazione per deterioramento emodinamico e mortalità/trapianto cardiaco) del nitroprussiato rispetto alla dobutamina

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il levosimendan è stato confrontato con la dobutamina per l'analisi dell'efficacia nel trial LIDO<sup>2</sup>

I risultati dello studio hanno dimostrato che il levosimendan è in grado di indurre miglioramenti significativi dei parametri emodinamici valutati come endpoint primari al termine di 24 h di infusione (aumento della gittata cardiaca e diminuzione della pressione capillare polmonare) e di aumentare significativamente il numero dei pazienti comunque responders al trattamento rispetto alla dobutamina. Il miglioramento della sintomatologia clinica (dispnea ed affaticamento) appare sovrapponibile a quanto ottenuto con la dobutamina. Riduce inoltre la mortalità a 180 gg dal trattamento (endpoint secondario) in modo superiore alla dobutamina. Non esiste alcuno studio che valuti prospetticamente la mortalità nel lungo periodo.

La sicurezza del levosimendan è stata valutata nello studio RUSSLAN<sup>3</sup>

In termini di ipotensione ed ischemia (endpoint primari) il levosimendan non ha mostrato differenze rispetto al placebo, mentre i sintomi dispnea ed affaticamento e la mortalità totale a 3 e 14 giorni (endpoint secondari) sono risultati significativamente migliorati rispetto al placebo. La valutazione tardiva (180 giorni) ha fornito risultati analoghi ma la valutazione è retrospettiva.

Per quanto riguarda la durata d'azione, il levosimendan mantiene l'efficacia terapeutica per ulteriori 24 ore dopo il termine della fase di infusione, grazie alla presenza di un metabolita attivo dotato di lunga emivita.

### Conseguenze del nuovo trattamento e possibili indicazioni

I dati clinici attualmente a disposizione andrebbero in toto confermati utilizzando casistiche più numerose e l'efficacia clinica del levosimendan andrebbe confermata nel lungo periodo. Lo studio LIDO esclude i pazienti con PA < 85 mm HG e quindi più gravi, il trattamento di confronto utilizzato non prevede di associare la dobutamina con un vasodilatatore e.v. (nitrati o nitroprussiato) inoltre il 37%-39% dei paz. arruolati era già in trattamento cronico con beta bloccanti ed è noto che tali pazienti hanno minore probabilità di rispondere alla terapia con dobutamina<sup>4</sup>, per tali pazienti il farmaco di confronto dovrebbe essere un inibitore delle fosfodiesterasi. I risultati più evidenti del levosimendan sono infatti stati ottenuti nei pazienti in trattamento cronico con beta bloccanti. È noto infatti che l'efficacia del levosimendan non è influenzata dal trattamento con beta bloccanti.

Allo stato attuale delle conoscenze il ruolo di tale farmaco nella terapia dello scompenso grave, le sue reali indicazioni e lo schema posologico ottimale non sono facilmente delineabili: in attesa di ulteriori studi clinici su casistiche più numerose si consiglia di limitarne l'uso a:

1. pazienti con scompenso cardiaco cronico in fase di grave instabilità emodinamica nonostante un trattamento orale ottimale; tale trattamento deve comprendere il beta bloccante.

In tali pazienti il levosimendan si è dimostrato efficace e consente di mantenere il paziente in terapia col beta bloccante anche se a dose ridotta.

2. pazienti con scompenso cardiaco grave che non rispondono alla dobutamina e/o all'enoximone;

Attualmente non ci sono prove che dimostrano l'efficacia del farmaco in altre situazioni cliniche. Il levosimendan, in fine, non andrebbe utilizzato nei pazienti "end stage", con prognosi negativa a breve termine.

Il farmaco è di esclusivo uso ospedaliero ma è stato classificato in fascia C per insuccesso della negoziazione del prezzo a livello ministeriale, la sua eventuale acquisizione va attuata con una trattativa locale, provinciale o regionale.

<sup>1</sup> Eur J Heart Fail 2001; 5: 601-610

<sup>2</sup> Lancet 2002, 360:196-202

<sup>3</sup> Eur Heart J. 2002 Sep;23(18):1422-32

<sup>4</sup> J Am Coll Cardiol 2002; 40:1248-58

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

**Scheda di valutazione del farmaco**  
**TENECTEPLASE**

Marzo 2004  
Revisione Maggio 2004

## **SCHEDE FARMACO**

### **TENECTEPLASE (Tnk – Metalyse \* Boehringer Ingelheim).**

#### **Indicazioni registrate:**

trattamento dell'infarto miocardico sospetto con persistente elevazione del ST o recente blocco di branca sinistra entro 6 ore dalla insorgenza dei sintomi dell'infarto miocardico acuto (IMA).

#### **Trattamento di riferimento:**

il farmaco di riferimento è l'alteplase (rtPA – Actilyse).

#### **Evidenze disponibili:**

il tenecteplase è stato confrontato con l'alteplase per il trattamento dell'IMA nel trial ASSENT-2 (Lancet. 1999 Aug 28;354(9180):716-22). I due farmaci oggetto dello studio hanno dimostrato una sostanziale equivalenza in termini di mortalità per tutte le cause a 30 giorni (6,18% vs 6,15%, outcome primario) e per la percentuale di emorragie intracraniche (0,93% vs 0,94%), con una leggera ma significativa differenza a favore del tenecteplase per le complicazioni emorragiche non cerebrali e per la minore necessità di emotrasfusioni.

Il vantaggio del tenecteplase consiste nella maggiore facilità di somministrazione (bolo e.v. di 10 secondi vs infusione e.v. continua per 90 minuti dell'alteplase) con conseguente risparmio del tempo infermieristico per la preparazione e per il controllo dell'infusione rispetto al bolo e dei sistemi meccanici utilizzati, nonché per la riduzione del tempo per la verifica della avvenuta riperfusione per l'eventuale "PTCA rescue".

#### **Conseguenze del nuovo trattamento:**

In considerazione dei dati ad oggi disponibili di efficacia vs l'alteplase, della maggiore facilità di somministrazione del tenecteplase e del costo superiore rispetto ai trattamenti di riferimento, si raccomanda l'adozione del tenecteplase solo per la trombolisi in emergenza quando si rende necessario un trasporto del paziente verso una unità operativa dotata di emodinamica. Visto la particolare indicazione di questo farmaco si raccomanda alle singole Commissioni Terapeutiche Locali di condizionarne la disponibilità all'esistenza di uno specifico progetto sulla gestione dell'infarto acuto e di linee guida di impiego del farmaco rispetto al progetto stesso.

Per l'utilizzo intraospedaliero (in pazienti che non necessitano di trasporto) restano di scelta i trattamenti trombolitici già in uso<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Lancet 2000; 356: 449-54

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

**Scheda di valutazione del farmaco**  
**DROTRECOGIN alfa (Xigris)**

Maggio 2004

Eliminazione dal documento della scheda di monitoraggio regionale del farmaco Drotrecogin alfa a seguito delle decisioni assunte dalla CRF nella riunione tenutasi in data 17 aprile 2008

## **Drotrecogin alpha attivato (Xigris)**

### **Indicazioni registrate**

Trattamento di pazienti adulti con sepsi grave associata a due o più insufficienze d'organo in aggiunta alla migliore terapia standard.

### **Trattamenti di riferimento disponibili per le patologie elencate**

Un recente studio (GER-Inf-05) atto a valutare l'efficacia degli steroidi a basse dosi, ha evidenziato una riduzione della letalità a 28 gg pari al 10% (Annane et al. JAMA, 2002). E' inoltre noto che la ventilazione con bassi volumi porti ad una riduzione della letalità dell'8,8%, lo stretto controllo glicemico ad una riduzione della letalità del 9,5% e che l'Early goal directed therapy porti ad una riduzione del 16%.

### **Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità**

Lo studio PROWESS effettuato su 1690 pazienti arruolati secondo criteri rigidi di inclusione alla studio, ha dimostrato l'efficacia del Drotrecogin (Xigris) nella riduzione del rischio assoluto di morte a 28 gg del 6,1 % (limite di confidenza 1,9-10,4 %) nei pazienti con sepsi grave rispetto al placebo. L'effetto collaterale maggiore registrato durante tale studio è stato l'evidenza di emorragie gravi che si sono verificate nel 3,5% dei pazienti trattati rispetto al 2% dei pazienti con placebo. Le valutazioni fatte da più parti sullo studio, che al momento è l'unico randomizzato controllato, in doppio cieco, sono positive. Si sottolinea come sia la prima volta che l'utilizzo di un singolo farmaco specifico per il trattamento della sepsi grave, porti ad una riduzione significativa della mortalità nei pazienti con sepsi grave. Per onestà di valutazione va però ricordato che la maggior parte degli Autori dello studio sono legati alla Ditta produttrice.

### **Conseguenze del nuovo trattamento e possibili indicazioni**

Le sepsi gravi/shock settici sono sepsi cui si associano stati di disfunzione di uno o più organi e/o ipotensione, accompagnate da anomalie della perfusione e caratterizzate da infiammazione sistemica ed alterazioni della coagulazione. Sono sindromi gravate da un tasso di mortalità elevato: negli USA si verificano ogni anno più di 700.000 casi (Angus et al.) con una mortalità valutata attorno al 20% (Martin et al.), in Europa la letalità per sepsi è stata calcolata tra 114.000 e 146.000 pazienti/anno (in Italia mortalità del 52% per sepsi grave e del 81% se shock settico – Salvo, 1995). Recentemente Moerer e collaboratori hanno calcolato i costi diretti sostenuti dal sistema sanitario tedesco su un pool di 385 pazienti ricoverati in ICU con diagnosi di sepsi grave; in questo ambito si è registrata una mortalità del 42,6% con degenza media di 17 gg. I costi diretti sono risultati pari a 1.318 euro al giorno con un costo medio pari a 25.446 euro/paziente deceduto contro 21.984 euro/paziente sopravvissuto.

Le più recenti acquisizioni in tema di fisiopatologia della sepsi enfatizzano i meccanismi infiammatori e procoagulanti nell'iniziare e perpetuare il danno a carico del microcircolo e, conseguentemente, d'organo. Durante le fasi iniziali della sepsi, il sistema infiammatorio diventa iperattivo coinvolgendo entrambi i meccanismi di difesa, umorale e cellulare. In una fase successiva, che inizia 3-4 giorni dopo l'esordio della sindrome, si verifica un quadro di anergia immunitaria. Sulla base di questa nuova visione della sindrome settica, caratterizzata da una fase di iperattivazione immunitaria della durata di 2-3 giorni, seguita da una fase di ipoattivazione che, se non revertita, porta a morte il paziente, i trattamenti non solo devono essere mirati ma devono avvenire secondo una scansione temporale precisa. Nella prima fase sono potenzialmente utili tutti i trattamenti capaci di disattivare la risposta immune, mentre nella fase di anergia la somministrazione degli stessi farmaci diventa controproducente. Ciò spiega il fallimento di numerosi trial con cortisone e inibitori delle citochine nel ridurre la mortalità, sia il motivo per cui solo i pazienti nelle fasi precoci della sepsi possono beneficiare della somministrazione di proteina C attivata.

### **Considerazioni conclusive**

In conclusione deve essere chiaro che la terapia della sepsi grave e/o dello shock settico persegue distinti obiettivi: il controllo dell'infezione con terapia antibatterica tempestiva e ragionata/mirata, la rimozione chirurgica di eventuali foci, la conservazione di un'adeguata perfusione degli organi vitali (rene, cuore, polmoni), il mantenimento di un'adeguata ossigenazione tissutale, la regolazione dei valori glicemici, la prevenzione delle complicanze e la terapia patogenetica.

Il costo di un trattamento completo di 4 gg per un paziente di 70 Kg è di circa 8.000 euro, pertanto il confronto con altri trattamenti di cui è stata dimostrata l'efficacia nel ridurre la mortalità nei pazienti settici è sfavorevole allo Xigris. Comunque, l'alto costo della terapia con Xigris (trattandosi di farmaco salvavita) non deve certamente essere un ostacolo all'impiego del farmaco ma deve in ogni caso imporre al clinico una corretta valutazione del paziente e dei criteri di esclusione dello stesso dalla terapia. Trattandosi di pazienti gravi con disfunzioni d'organo che necessitano di terapie intensive, ovviamente il medico prescrittore non potrà che essere il Terapista intensivo con l'eventuale supporto dell'Infettivologo. Per l'utilizzo in età pediatrica, non esistendo lavori significativi sull'efficacia o sull'inefficacia, si ritiene indispensabile la concomitante valutazione da parte di una figura di riferimento per la terapia dei pazienti in età pediatrica individuata dalla Direzione Sanitaria.

Si ritiene che un modulo articolato di richiesta del farmaco alla Farmacia ospedaliera sia indispensabile anche enfatizzare i limiti e le controindicazioni di impiego del farmaco cui il Medico deve attenersi.

### **Bibliografia:**

1. **Bernard GR., Vincent JL., Laterre PF., et al. For the recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 699-709.
2. **Annane D., Sébille V., Charpentier C., et al.** Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA*, 2002; 288: 862-871.
3. **Angus DC., Linde-Zwirble WT., Lidiker J. et al.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1303-1310
4. **Martin GS., Mannino DM., Eaton S. and Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003; 348(16):1546-1554.
5. **Moerer O., Schmid A., Hofmann M., Herklotz A., Reinhart K., Werdan K., Schneider H and Burchardi H.** Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1440-1446



*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

ADALIMUMAB (Humira, Trudexa)

Maggio 2004  
Revisione Settembre 2004

**Adalimumab (Humira, Trudexa)**

**Indicazioni registrate**

Humira è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs - DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata.

Per assicurare la massima efficacia, Humira è somministrato in associazione con metotressato o come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.

**Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate**

La terapia dell’artrite reumatoide si basa sull’utilizzo combinato di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi e farmaci modificanti il decorso della malattia (DMARDs). Oltre al metotressato, che rappresenta il cardine della terapia con DMARDs, sono disponibili diversi nuovi farmaci di derivazione biotecnologia diretti contro diversi mediatori del processo infiammatorio. Agenti diretti contro il TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept), inibitori della sintesi delle pirimidine (leflunomide) e antagonisti dell’interleuchina-1 (anakinra), vedi tabella 2 per le indicazioni terapeutiche autorizzate.

**Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità**

L’autorizzazione dell’EMA è stata attribuita sulla base di dati di efficacia clinica derivanti da studi vs placebo, unici studi ad oggi disponibili. I dosaggi utilizzati nei vari studi sono stati di 20, 40, e 80 mg ogni settimana oppure ogni due settimane per via sottocutanea<sup>1,2,3,4</sup> (la dose raccomandata in scheda tecnica è di 40 mg ogni due settimane nei pazienti adulti, dosaggio che può essere incrementato fino a 40 mg ogni settimana). Tali studi indicano l’efficacia del farmaco verso placebo nel ridurre i segni e i sintomi dell’artrite reumatoide in soggetti in trattamento con altri DMARDs con controllo inadeguato della patologia. Dal punto di vista della tollerabilità e della sicurezza, sembra che l’adalimumab non offra vantaggi rispetto ai congeneri (infliximab ed etanercept).

**Conseguenze del nuovo trattamento**

In merito al ruolo in terapia dell’adalimumab, va rilevato che:

- I dati di efficacia clinica dell’adalimumab, ottenuti mediante studi clinici verso placebo, non consentono la sua collocazione in terapia;
- Non sono disponibili studi di confronto vs infliximab e congeneri;
- Non c’è alcuna dimostrazione di vantaggi di efficacia e tollerabilità verso analoghi con un ruolo in terapia più consolidato;
- Il costo per l’ospedale dell’adalimumab sensibilmente superiore a quello dell’infliximab (vedi tabella 1);
- Gli unici potenziali vantaggi dell’adalimumab sarebbero rappresentati dalla somministrazione per via sottocutanea e dalla minore antigenicità del farmaco, essendo quest’ultimo un anticorpo monoclonale umano al 100%.

<b>Tabella 1. Confronto dei costi (Euro) dell’adalimumab vs infliximab per 1 e 2 anni di terapia</b>		
	<b>52 settimane</b>	<b>104 settimane</b>
<b>adalimumab</b>	12916,02	25832,04
<b>infliximab</b>	7943,84	14894,7
<b>diff.</b>	<b>4972,18</b>	<b>10937,34</b>

**Conclusioni**

Allo stato attuale delle conoscenze e dei dati di prezzo disponibili, la CRF non ravvisa significativi elementi di vantaggio terapeutico o economico per l’inclusione dell’adalimumab nel PTR salvo condizioni più favorevoli di cessione all’ospedale. In ogni caso l’uso dell’adalimumab andrebbe riservato a pazienti con artrite reumatoide rispondenti alle caratteristiche cliniche previste nello studio Antares e quindi potenzialmente trattabili con qualsiasi dei farmaci biologici DMARD.

## Bibliografia

1. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK. *J Rheumatol* 2003 Dec;30(12):2563-71
2. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, Schattenkirchner M, Emery P, Burmester GR, Zeidler H, Moutsopoulos HM, Beck K, Kupper H. *Ann Rheum Dis* 2003 Dec;62(12):1168-77.
3. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. *Arthritis Rheum* 2003 Jan;48(1):35-45.
4. den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van Riel P, Sander O, Binder C, Fenner H, Bankmann Y, Velagapudi R, Kempeni J, Kupper H. *J Rheumatol* 2002 Nov;29(11):2288-98.

<b>Tabella 2</b> Indicazioni terapeutiche autorizzate dei DMARDs più recenti	
<b>Adalimumab</b>	Humira è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs - DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata. Per assicurare la massima efficacia, Humira è somministrato in associazione con metotressato o come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.
<b>Infliximab</b>	Artrite reumatoide: indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzionalità in pazienti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci che modificano la malattia, incluso il methotrexate, sia stata inadeguata. In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, un rallentamento della progressione del danno articolare (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia e la tollerabilità sono state dimostrate solo in associazione con methotrexate. Morbo di Crohn: indicato per il trattamento del morbo di Crohn in fase attiva, di grado grave, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie. il trattamento del morbo di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un corso di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva). Spondilite anchilosante: indicato per trattamento della spondilite anchilosante in pazienti che presentano gravi sintomi assiali, elevate concentrazioni sieriche dei marker dell'attività infiammatoria e che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.
<b>Etanercept</b>	Trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato), è risultata inadeguata. Enbrel è anche indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti precedentemente non trattati con metotressato. In questa popolazione, Enbrel ha mostrato di rallentare la progressione del danno strutturale associato alla malattia misurato radiologicamente. Trattamento dell'artrite cronica giovanile poliarticolare in fase attiva in bambini di età comprese tra i 4 ed i 17 anni che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti al metotressato. Enbrel non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 4 anni. Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata Trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.
<b>Anakinra</b>	Kineret è indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi dell'artrite reumatoide, usato in associazione con metotrexato nei pazienti con risposta inadeguata al solo metotrexato.
<b>Leflunomide</b>	La leflunomide è indicata nel trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva, come farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drug). Un recente o concomitante trattamento con DMARD epatotossici o ematotossici (ad esempio, metotrexato) può portare ad un aumentato rischio di reazioni avverse gravi; quindi, prima di iniziare una terapia con leflunomide si deve fare un'attenta valutazione in termini di rischio/beneficio. Inoltre, il passaggio da leflunomide ad altri DMARD senza seguire la procedura di washout (vedi punto 4.4) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse gravi anche per un lungo periodo dopo tale passaggio.

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

GLATIRAMER (Copaxone)

Ottobre 2004

## Assessorato alla Sanità – Commissione Regionale del Farmaco

### Glatiramer (Copaxone)

#### Indicazioni Registrate

Le indicazioni registrate sono : “Copaxone® è indicato per ridurre la frequenza delle esacerbazioni in pazienti in grado di camminare senza aiuto, affetti da sclerosi multipla con esacerbazioni e remissioni, caratterizzata da almeno 2 esacerbazioni cliniche in un periodo di 2 anni”. Copaxone non è indicato in pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria.

#### Trattamento di riferimento disponibile per la patologia

Per la forma di sclerosi multipla con esacerbazioni e remissioni sono autorizzati, oltre il glatiramer, l'interferone  $\beta$ -1a ricombinante e l'interferone  $\beta$ -1b ricombinante. Quest'ultimo è autorizzato anche per la sclerosi multipla progressiva cronica secondaria, così come il mitoxantrone. Nella pratica clinica sono impiegati anche altri immunosoppressori, quali azatioprina, metotressato, ciclofosfamide, che tuttavia non riportano la sclerosi multipla tra le indicazioni esplicitamente autorizzate. I più documentati in termini di sperimentazione clinica sono gli interferoni- $\beta$ . In ogni caso, gli effetti sulla progressione di malattia sono modesti.

#### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il glatiramer è un polimero amino-acidico sintetico che è stato studiato nell'encefalomielite allergica sperimentale nell'animale dimostrandosi in grado di prevenirla. Poiché l'encefalomielite allergica sperimentale è considerata un modello fisiopatologico della sclerosi multipla, sono stati condotti studi clinici nell'uomo.

Le migliori evidenze disponibili sono costituite da una meta-analisi aggiornata al febbraio 2003 (1) ed una revisione sistematica Cochrane aggiornata al giugno 2003(2). La meta-analisi è stata pubblicata da autori che in precedenza avevano eseguito una sperimentazione clinica sul glatiramer e fra di essi è presente un dipendente della ditta produttrice del farmaco; inoltre gli autori non dichiarano eventuali conflitti d'interesse.

Nella revisione Cochrane gli esiti principali considerati sono: 1) la progressione clinica, 2) la frequenza delle ricadute, 3) l'incidenza degli effetti avversi, 4) la qualità della vita.

Nella meta-analisi gli esiti principali considerati sono :1) il tasso di ricadute annualizzato, 2) il numero totale di ricadute nel corso dello studio, 3) l'intervallo di tempo alla prima ricaduta.

La revisione Cochrane non ha mostrato differenze significative fra trattati e gruppo di controllo per quanto riguarda la progressione di malattia a due anni, una lieve diminuzione significativa della scala di disabilità, una riduzione marginale della frequenza delle ricadute a tre anni. Non c'erano dati elaborabili sulla qualità della vita. La meta-analisi trova una riduzione del 28% del tasso annualizzato delle ricadute ed “ un effetto favorevole sulla disabilità accumulata” del glatiramer.

#### Conclusioni

Entrambi gli studi pubblicati ad oggi trovano effetti leggermente favorevoli del glatiramer nella sclerosi multipla. Tuttavia gli effetti mostrati sono scarsamente rilevanti dal punto di vista clinico. Il glatiramer non mostra effetti significativi sulla progressione di malattia. E' pertanto condivisibile la conclusione della revisione Cochrane che allo stato attuale non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso del glatiramer nella pratica clinica di routine.

Al riguardo si fa presente che la nota CUF n° 65 prevede la prescrizione di interferoni- $\beta$  e di glatiramer a carico del SSN solo su diagnosi e piano terapeutico dei centri specializzati individuati dalle Regioni, e lascia alle singole Regioni la valutazione sull'opportunità di proseguire il monitoraggio della prescrizione attraverso schede ad hoc.

#### Bibliografia

- 1) Martinelli Boneschi F., Roveris M, Johnson KP et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Multiple sclerosis* 2003;9 : 349-355.
- 2) Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis (Cochrane Review). In : *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004, UK: John Wiley & Sons,Ltd

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

**PALIVIZUMAB (Synagis)**

Ottobre 2004

**Palivizumab (Synagis)****Indicazioni registrate**

Il Synagis è indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS:

1. bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS;
2. bambini di età inferiore ai 2 anni trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi;
3. bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.

**Trattamento di riferimento disponibile per la patologia elencata**

L'unica opzione terapeutica precedentemente disponibile era rappresentata da IG umane anti-VRS per uso endovenoso (RespiGam, farmaco non disponibile in Italia). Le LG internazionali e nazionali presentano raccomandazioni più o meno restrittive rispetto alle casistiche studiate.

**Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità**

Le infezioni da VRS, essenzialmente la bronchiolite acuta, sono frequenti nei neonati, ma raramente sono gravi, eccetto che in certi gruppi a rischio. Nei neonati senza fattori di rischio circa l'1% delle bronchioliti portano a ospedalizzazione. Questa percentuale aumenta, fino al 25%, nei grandi prematuri, nei neonati con displasia broncopolmonare o con cardiopatia congenita<sup>1</sup>.

Gli studi clinici attualmente disponibili per il palivizumab e per le IG umane anti-VRS sono stati condotti verso placebo con endpoint primario rappresentato dalla efficacia della profilassi nel ridurre l'incidenza di ospedalizzazione da VRS.

Indicazioni terapeutiche 1 e 2: lo studio IMPACT<sup>2</sup> è stato eseguito su 1502 neonati prematuri con età gestazionale non superiore di 35 settimane (in oltre l'80% dei casi si trattava di neonati con età gestazionale  $\leq$  32 settimane) con meno di 6 mesi di vita e neonati di età inferiore a 2 anni con anamnesi di broncodisplasia. Il palivizumab ha ridotto l'incidenza di ospedalizzazione per infezione da VRS del 5,8% (in termini assoluti la percentuale di ospedalizzati è passata dal 4,8% per il farmaco rispetto a 10,6% per il placebo), senza mostrare differenze fra farmaco e placebo sui rischi di complicanze maggiori (decessi 0,4% rispetto a 1% con placebo), e sulla necessità di ventilazione assistita (0,7% rispetto a 0,2% con placebo).

Indicazioni terapeutiche 3: il trial CARDIAC<sup>3</sup>, ha incluso 1287 neonati di età inferiore a 2 anni, con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa mai operata o parzialmente corretta dalla chirurgia. Nel periodo a maggior rischio di infezione da VRS, i neonati randomizzati hanno ricevuto 5 iniezioni intramuscolari pari a 15mg/kg di palivizumab o placebo. La mortalità, a 150 giorni dalla randomizzazione non è risultata statisticamente differente tra i gruppi (3,3% rispetto a 4,2%). Il tasso di ospedalizzazione per infezione da VRS è stato inferiore con il palivizumab (5,3% rispetto a 9,7%;  $p=0,003$ ). La durata totale di giornate di ospedalizzazione e il numero di giorni in ossigenoterapia sono stati inferiori nel gruppo trattato con palivizumab, ma le differenze erano in media meno di un giorno per neonato. Le percentuali di ricovero in terapia intensiva e il numero di neonati trattati con ventilazione meccanica non sono stati differenti tra i due gruppi.

È stata inoltre condotta un'analisi per sottogruppi, non programmata prima dello studio, stratificando la popolazione in:

1. portatori di cardiopatie congenite cianogene (atresia polmonare con o senza difetto del setto interventricolare, tetralogia di Fallot, ventricolo unico, atresia della tricuspide, ventricolo dX a doppia uscita con trasposizione dei grossi vasi, anomalia di Ebstein, D trasposizione dei grossi vasi con o senza difetto interventricolare con o senza stenosi della polmonare),
2. portatori di cardiopatie congenite non cianogene.

Solo nel gruppo 2 la differenza nel tasso di ospedalizzazione per VRS è risultata statisticamente significativa (5% del farmaco rispetto a 11,8% del placebo) mentre non lo è stata nel gruppo 1 (5,6% rispetto a 7,9%), nonostante la numerosità dei due gruppi stratificati fosse simile.

### **Conseguenze del nuovo trattamento**

I dati attualmente disponibili mostrano che il beneficio terapeutico, seppure limitato, del trattamento con palivizumab riguarda:

- i nati prematuri a meno di 32 settimane di gestazione e con meno di 6 mesi di età;
- i neonati di età inferiore a 2 anni trattati per broncodisplasia negli ultimi sei mesi;
- i neonati affetti da cardiopatia congenita con persistenza di problemi emodinamici.

Non c'è accordo fra i clinici sul fatto che la prematurità in assenza di problemi respiratori debba essere necessariamente considerata un elemento facilitante un'infezione grave da VRS.

In conclusione, la Commissione Regionale del Farmaco raccomanda di utilizzare il farmaco sulla base di una valutazione clinica caso per caso che consideri le evidenze esistenti ed il quadro clinico del singolo paziente.

### **Bibliografia**

1. Prescrire Rédaction. Nouvelle indication: une réduction modérée du risque d'hospitalisation. *Rev Prescrire* 2004;24(254):657 *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531-7.
2. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3 Pt 1):648-51.
3. Feltes-TF et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Journal of Pediatrics*. 2003; 143(4): 532-540.

Documento approvato dalla CRF nella seduta del 21 ottobre 2004



## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

TERIPARATIDE

Marzo 2010  
Gennaio 2005  
Novembre 2004

## Teriparatide

### Indicazioni registrate

L'EMA nel 2008 ha modificato le indicazioni autorizzate per il farmaco nel modo seguente: "Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura. Nelle donne in postmenopausa, è stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali e non vertebrali, ma non delle fratture femorali. Trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia con glucocorticoidi per via sistemica nelle donne e negli uomini ad aumentato rischio di frattura".

La nota 79 è stata aggiornata nell'agosto 2009 e prevede quanto segue: "La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata a:

- soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio, acido zoledronico) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore.
- soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio acido zoledronico), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale."
- soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La terapia dell'osteoporosi si basa sull'utilizzo di calcio e vitamina D e, per la profilassi primaria e secondaria di fratture osteoporotiche, di bifosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, acido zoledronico), ranelato di stronzio e raloxifene, ormone paratiroideo. Alendronato, risedronato ed acido zoledronico hanno evidenze per un'efficacia anche nella prevenzione delle fratture non vertebrali ed in particolare di femore.

Il ruolo attuale degli estrogeni nella terapia dell'osteoporosi andrebbe considerato come marginale.

Nella prevenzione delle fratture in corso di terapia corticosteroidea con dosi > 5 mg di prednisone o equivalenti i trattamenti di riferimento sono rappresentati dalla somministrazione orale di alendronato e risedronato.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia della teriparatide nelle donne con osteoporosi in post-menopausa è stata valutata in tre RCT per un totale di 1835 pazienti, confrontando il farmaco con placebo<sup>1</sup>, con alendronato<sup>2</sup> e confrontando la teriparatide associata alla terapia ormonale sostitutiva (TOS) vs la TOS da sola<sup>3</sup>.

#### Teriparatide vs placebo in donne in post menopausa con fratture vertebrali all'arruolamento

Il più importante è lo studio FPT<sup>1</sup> dai cui dati sono state sviluppate numerose sottoanalisi successive. La maggioranza delle pazienti arruolate presentava fratture vertebrali all'arruolamento (oltre 80%). I dosaggi giornalieri di teriparatide utilizzati nello studio vs placebo sono stati di 20, 40 µg s.c.. Dopo un periodo di trattamento di 24 mesi la densità minerale ossea (BMD) era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore rispettivamente del 9% e del 4%, rispetto al placebo; tale differenza era statisticamente significativa. L'incidenza di nuove fratture vertebrali e non vertebrali è risultata inferiore con

teriparatide rispetto al placebo. Il trattamento con il farmaco ha provocato una riduzione del rischio relativo, di avere una o più nuove fratture vertebrali rispetto al placebo, rispettivamente del 65% per 20 µg e del 69% per 40 µg di teriparatide. Per quanto riguarda le fratture di femore invece la teriparatide non si è mostrata superiore al placebo.

#### Teriparatide vs alendronato in donne in post menopausa con osteoporosi

Nello studio di confronto con alendronato (10 mg) la teriparatide (40 µg) è risultata più efficace nell'aumentare la BMD dell'anca e della colonna vertebrale e nel ridurre l'incidenza di fratture non vertebrali (4.1% vs 13.7%); tali differenze sono risultate statisticamente significative.

#### Teriparatide + TOS vs TOS in donne in post-menopausa con osteoporosi

Dal confronto di 25 µg di teriparatide + TOS vs TOS da sola è risultato, dopo tre anni di trattamento, che le BMD dell'anca e della colonna vertebrale erano aumentate rispettivamente del 13% e del 2.7% nel gruppo con teriparatide, rispetto ad una variazione non significativa nel gruppo delle donne trattate con TOS. Inoltre, nel gruppo trattato con teriparatide + TOS si è avuta una riduzione di fratture vertebrali dal 37.5% a 8.3% rispetto alla riduzione dal 25% a 0% nel gruppo di donne trattate solo con la sola TOS.

Viste le limitazioni temporali della terapia con teriparatide, diversi studi hanno valutato gli effetti di tale farmaco in rapporto a terapie pregresse o concomitanti come pure è stato preso in esame l'effetto di terapie successive alla sospensione della teriparatide.

#### Teriparatide in donne già sottoposte ad altri trattamenti per l'osteoporosi

Dati provenienti da studi con PTH 1-84<sup>4</sup> e da uno studio di modeste dimensioni con teriparatide<sup>5</sup> facevano ipotizzare che un pretrattamento con bisfosfonati potesse condizionare l'annullamento o una importante riduzione dell'effetto remineralizzante della teriparatide, legato ad un perdurante effetto inibitorio sull'osteoblasto. La conferma di questa ipotesi avrebbe rappresentato un'importante deterrente alla raccomandazione usuale di utilizzare la teriparatide in pazienti che avevano avuto una risposta inadeguata a trattamenti precedenti in particolare con bisfosfonati.

Gli studi hanno in realtà confermato una lieve riduzione della risposta osteogenetica (non statisticamente significativa), ma hanno comunque mostrato, **pur su esiti surrogati**, un incremento della BMD in sede vertebrale (+ 6,1% vs basale) ed in sede femorale (+ 3% vs basale) con un incremento dei marcatori di mineralizzazione ossea<sup>6-8</sup>.

In particolare, nell'ambito dello studio EUROFORS, sono state effettuate diverse sottoanalisi in rapporto al tipo di terapia assunta prima della teriparatide oppure all'esito clinico della terapia stessa. La somministrazione di 20 µg di teriparatide s.c. ha indotto un incremento significativo della BMD in sede vertebrale e femorale in tutti i sottogruppi di pazienti trattate e in tutti i controlli eseguiti. Considerando le rilevazioni della MOC a 24 mesi le donne pretrattate con alendronato mostravano + 9,2% in sede vertebrale e + 2,1% in sede femorale, le trattate con risedronato + 9,4% e + 2,9 %, le pazienti pretrattate con etidronato + 13,5 % e + 3,7 %, le donne pretrattate con altre terapie (raloxifene, calcitonina, estrogeni) + 9,3% e + 1,8%.

Analizzando invece gli effetti della teriparatide in base agli effetti del pretrattamento con bisfosfonati, è stato identificato un incremento della BMD vertebrale e femorale sia nelle donne che avevano interrotto il bifosfonato perché inefficace o non tollerato, sia in quelle che avevano avuto un esito clinico favorevole; a 24 mesi tutti i gruppi hanno evidenziato infatti aumenti significativi della BMD lombare con un incremento medio superiore nelle pazienti mai trattate (+13,1%) rispetto a quelle pretrattate (+10,2 e +9,8%); a livello femorale l'incremento riscontrato è stato minore, ma comunque statisticamente significativo e viene confermato il maggiore riscontro nei non pre-trattati (3,8%) rispetto ai pre-trattati (2,8% in entrambi i gruppi).

Tutti i dati disponibili inoltre depongono per un effetto favorevole di conservazione della BMD da parte dei trattamenti con bisfosfonati effettuati successivamente alla sospensione della teriparatide.

#### Teriparatide vs placebo in uomini con osteoporosi idiopatica o conseguente ad ipogonadismo

L'efficacia della teriparatide nell'uomo è stata valutata in un RCT che include 437 pazienti affetti da osteoporosi idiopatica o da ipogonadismo, confrontando il farmaco con placebo<sup>9</sup>.

I dosaggi giornalieri di teriparatide utilizzati nello studio vs placebo sono stati di 20 e 40 µg s.c. Dopo un periodo di trattamento di 12 mesi la BMD era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del femore del 9% e del 3,8 % rispettivamente, rispetto al placebo; la differenza era statisticamente

significativa. La BMD si riduceva progressivamente nel periodo di follow-up dopo sospensione pur mantenendosi oltre i livelli di base. La successiva terapia con bisfosfonati in aperto ha impedito la riduzione e favorito un incremento ulteriore della BMD dopo la sospensione della teriparatide.

A 30 mesi dall'inizio della terapia (12 mesi di cura e 18 di follow-up) su un campione di 279 pazienti l'incidenza di nuove fratture vertebrali è risultata inferiore con teriparatide (5,4% con 20 µg, 6,0% con 40 µg, rispetto al placebo (11,7%); la significatività statistica era presente solo considerando le fratture di severità medio-grave (- 83%; ARR -5,7%).

Considerando il sottogruppo di 114 pazienti con frattura all'arruolamento, il trattamento con teriparatide sia con 20 che 40 µg ha indotto una riduzione significativa del rischio di fratture di gravità moderata-severa con una riduzione compressiva dell'AAR del 13,1 % rispetto al placebo.

La casistica era troppo modesta per individuare differenze tra i diversi trattamenti nel periodo di follow-up.

#### Teriparatide vs alendronato in donne e uomini sottoposti a terapia con corticosteroidi

La teriparatide è stata inoltre valutata in confronto con alendronato nella prevenzione della demineralizzazione e delle fratture in pazienti (345 donne e 83 uomini) sottoposti a terapia con corticosteroidi (almeno 5 mg di prednisone/die o equivalenti).

Nello studio di confronto a 36 mesi<sup>10</sup> vs alendronato (10 mg) la teriparatide (20 µg) è risultata più efficace nel conservare ed incrementare la mineralizzazione dell'anca (teriparatide +6.3% , alendronato +3.4%) e della colonna vertebrale (teriparatide +11.0, alendronato 5.3%) riducendo nel contempo il rischio di fratture vertebrali (rispettivamente 1,7% e 7,7% ma non di fratture non vertebrali (rispettivamente 7,5% e 7%).

In merito alla trasferibilità dei dati emersi dagli studi clinici si può osservare che:

- lo studio di confronto con alendronato in donne in post menopausa con osteoporosi è stato eseguito utilizzando un dosaggio di teriparatide doppio rispetto a quello raccomandato di 20 µg.
- per quanto riguarda le fratture non vertebrali, in base ai dati disponibili non è possibile stabilire che la terapia con teriparatide comporti reali vantaggi in termini di efficacia e sicurezza rispetto a farmaci con un ruolo in terapia più consolidato in particolare per quanto riguarda le fratture di femore; inoltre le evidenze disponibili si riferiscono ad un confronto vs placebo
- gli studi in donne già sottoposte ad altri trattamenti per l'osteoporosi hanno valutato esclusivamente esiti clinici surrogati (densitometria ossea, marcatori di rimodellamento)

#### **Profilo di sicurezza del farmaco**

Gli studi preclinici hanno evidenziato la comparsa di osteosarcoma per somministrazione protratta di teriparatide nel ratto. Anche se non è possibile una estrapolazione immediata alla specie umana, questa osservazione ha imposto in passato e continua ad imporre cautela anche se gli unici due casi di osteosarcoma descritti nella specie umana a seguito di esposizione alla teriparatide si sono sviluppati in segmenti ossei sottoposti a radioterapia. Da tale osservazione deriva una particolare attenzione nella raccolta<sup>11</sup> dell'anamnesi per questo fattore di rischio che di fatto controindica la somministrazione di teriparatide; si dovranno inoltre ricercare con attenzione le altre condizioni di predisposizione all'osteosarcoma come il morbo di Paget o le condizioni con elevazione inspiegata della fosfatasi alcalina o la presenza di cartilagini epifisarie non saldate. Il black box precedentemente imposto dall'FDA a seguito degli studi preclinici nel ratto è stato successivamente mantenuto pur allungando a 2 anni la durata consentita della terapia. L'EMA invece richiama l'attenzione dei prescrittori rispetto ai rischi di osteosarcoma nei pazienti irradiati.

Per quanto riguarda il restante profilo di sicurezza della teriparatide gli eventi avversi classificati come molto comuni ( $\geq 1/10$ ), sono i dolori agli arti; quelli classificati come comuni ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ) sono: palpitazioni, anemia, vertigini, cefalea, dispnea, nausea, vomito, aumentata sudorazione, ipotensione, crampi, muscolari, depressione e "fastidi" nel sito di iniezione.

#### **Costi del trattamento**

Vengono di seguito presentati i costi al pubblico ed *ex-factory* della teriparatide:

ATC5	Principio attivo e via di somm.	Prodotto	Posologia	Prezzo al pubblico e fascia rimborsabilità (costo/die)	Prezzo ex factory (costo/die)
H05A A02	Teriparatide fl s.c.	Forsteo® 20 µg /80 µL soluzione iniettabile in una penna preriempta di 2,4 ml contenente 600 µg	20 µg/die	570,71 € fascia A  (19 €)	345,80 €  (11,5 €)

Sei mesi (26 settimane) di trattamento con 20 µg/die di teriparatide costano 3458 € al pubblico (2093 € all'ospedale) rispetto ai 126 € richiesti per la terapia con 70 mg di alendronato una volta alla settimana. Pertanto il trattamento massimo previsto di 18 mesi costerebbe all'ospedale 6279 €.

## Conclusioni

I dati attualmente disponibili in prevenzione secondaria su endpoint clinicamente rilevanti provengono essenzialmente da uno studio e mostrano una efficacia discutibile nella prevenzione secondaria delle fratture di femore. Esistono poi studi esclusivamente su endpoint surrogati come BMD e marcatori di rimodellamento osseo, dopo pretrattamento con altre terapie.

Alla luce di tali considerazioni, la CRF propone di limitare l'impiego della teriparatide in prevenzione secondaria e solo come seconda scelta in caso di intolleranza o documentata inefficacia di precedenti trattamenti. L'impiego in prima scelta deve essere limitato a situazioni cliniche di gravità elevata, con fratture vertebrali multiple e bassa mineralizzazione. In tali pazienti infatti esiste la dimostrazione di un beneficio rispetto agli altri trattamenti disponibili in termini di riduzione delle fratture vertebrali.

Per quanto riguarda l'uso nel sesso maschile in caso di elevato rischio di frattura per osteoporosi idiopatica o conseguente ad ipogonadismo la teriparatide deve essere considerato una opzione di seconda scelta in caso di intolleranza o inefficacia dei trattamenti più consolidati. Nella prevenzione di fratture nei pazienti trattati con corticosteroidi il ruolo in terapia della teriparatide deve essere limitato ai casi di fallimento della prevenzione con alendronato o risedronato.

La CRF propone quindi l'accoglimento delle nuove indicazioni della teriparatide nel PTR, la cui prescrizione dovrà avvenire secondo le modalità stabilite dalla versione più recente della nota AIFA 79 (compresa la durata massima del trattamento non superiore a 18 mesi) e secondo le raccomandazioni regionali sopra sintetizzate, previa compilazione di un piano terapeutico da parte dei centri autorizzati.

## Bibliografia

1. Neer RM *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis* N Engl J Med. 2001 May 10;344(19):1434-41.
2. Body JJ *A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis* J Clin Endocrinol Metab. 2002 Oct;87(10):4528-35.
3. Cosman F *Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal* J Bone Miner Res. 2001 May;16(5):925-31.
4. Black D *The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis* New Engl J Med. 2003; 349: 1207-1215
5. Ettinger B et al *Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate*. J Bone Miner Res. 2004; 19: 745-51.
6. Boonen S et al *Effects of previous antiresorptive therapy on the bone Mineral density response to two Years of teriparatide Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis* JCEM 2008; 93:852.860
7. Obermayer Pietsch B et al *Effects of Two Years of Daily Teriparatide Treatment on BMD in postmenopausal Women With Severe Osteoporosis With and Without Prior Antiresorptive Treatment* JBMR 2008; 23:1591-1600
8. Cosman F et al *Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate* NEJM 2005; 353: 566-75
9. Kaufman JM et al *Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy*. Osteoporos Int. 2005; 16: 510-6.
10. Saag KG et al *Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: 36 month results of a RCT*. Arthritis Rheum. 2009; 60: 3346-55.
11. Subbiah V et al *Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma*. Osteoporos Int. 2009 Jul 14. [Epub ahead of print]

Documento approvato nella seduta della CRF del 18 marzo 2010

## Piano Terapeutico

### Richiesto per la prescrizione di farmaci della nota AIFA 78: COLLIRI ANTIGLAUCOMA

Unità Operativa del medico prescrittore \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_

Sesso M  F  Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

AUSL di residenza \_\_\_\_\_ Medico curante \_\_\_\_\_

Diagnosi : **glaucoma ad angolo aperto**

Motivazione clinica della scelta del farmaco:

- controindicazione alla somministrazione del betabloccante topico
- inefficacia del trattamento con farmaci di betabloccante topico
- pressione intra-oculare target non raggiunta (monoterapia terapeuticamente insufficiente)

Farmaco/i prescritti:

1) \_\_\_\_\_ Posologia :

2) \_\_\_\_\_ Posologia :

3) \_\_\_\_\_ Posologia :

Durata del trattamento prevista (max 1 anno) fino al |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| (formato mese anno), oppure mesi: \_\_\_\_\_

Altri trattamenti farmacologici in atto: \_\_\_\_\_

Prima prescrizione

Proseguimento cura

Data controllo prevista per: |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| (formato giorno mese anno)

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore

**Certificazione per la dispensazione gratuita di medicinali  
a base di adrenalina autoiniezzabile monodose a pazienti  
a rischio accertato di shock anafilattico**

Unità Operativa del medico prescrittore \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_

Sesso M  F  Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

AUSL di residenza \_\_\_\_\_ Medico curante \_\_\_\_\_

Si certifica che l'assistito di cui sopra presenta un rischio accertato di shock anafilattico da:

alimenti  farmaci  veleno di imenotteri  inalanti  altro (specificare) \_\_\_\_\_

sulla base dei seguenti dati anamnestici: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Farmaco prescritto

adrenalina autoiniezzabile monodose mg 0,165

adrenalina autoiniezzabile monodose mg 0,33

Validità (massimo due anni) fino al \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (formato gg/mm/aaaa)

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

**ENTACAPONE (Comtan)**

6 Maggio 2005



### Entacapone (Comtan)

#### Azione del farmaco e indicazioni registrate

L'entacapone è un inibitore reversibile e selettivo delle COMT ad azione principalmente periferica. Il farmaco riduce la metabolizzazione di levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD), per inibizione dell'enzima COMT. Questo determina un aumento della quantità di levodopa disponibile nell'encefalo, prolungando così la risposta clinica alla levodopa.

“L'entacapone in aggiunta alle preparazioni standard a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa è indicato per il trattamento dei pazienti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di “fine dose” e che non possono essere stabilizzati con le suddette combinazioni.”

#### Trattamento di riferimento disponibile per la patologia elencata

I trattamenti di riferimento per le fluttuazioni motorie nel morbo di Parkinson, oltre al frazionamento ed all'aumento della dose di levodopa, sono costituiti dai dopamino agonisti diretti<sup>1</sup>.

#### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione dell'EMA è stata attribuita sulla base di dati di efficacia clinica derivanti da due studi vs placebo, di fase III in doppio cieco, condotti complessivamente in 376 pazienti affetti da morbo di Parkinson con fluttuazioni motorie giornaliere di “fine dose”<sup>2,3</sup>. L'entacapone o placebo sono stati somministrati con ciascuna dose delle preparazioni di levodopa/inibitori della decarbossilasi e in entrambi gli studi si sono osservate corrispondenti diminuzioni del periodo “off”, con un guadagno 60-90 minuti nell'arco della giornata.

Le evidenze cliniche disponibili indicano che l'associazione dell'entacapone a levodopa/carbidopa comporta un lieve prolungamento della risposta clinica alla levodopa in pazienti con Parkinson in fase avanzata e fluttuazioni da fine dose. Tuttavia, i risultati ad oggi disponibili derivano da studi di piccole dimensioni dai risultati spesso contraddittori e con periodi di follow up molto brevi (8-6 mesi) in relazione alla storia naturale della malattia, che non permettono di trarre indicazioni su efficacia e sicurezza a lungo termine. Non emerge con chiarezza se l'associazione dell'entacapone al regime levodopa/carbidopa possa fornire un migliore controllo dei sintomi rispetto all'aumento della dose o della frequenza di somministrazione della levodopa, all'utilizzo di formulazioni a lento rilascio e verso l'aggiunta di altri agenti come i dopamino-agonisti<sup>4</sup>.

#### Conseguenze del nuovo trattamento

Riduzione dei periodi di ipocinesia e di acinesia (wearing-off e off) per un periodo medio complessivo di 60-90 minuti nella giornata.

#### Conclusione

L'impiego dell'entacapone potrebbe rappresentare una opzione terapeutica destinata a una coorte limitata di soggetti affetti da malattia di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di “fine dose” non controllabili con altre strategie terapeutiche quali l'aumento della dose di levodopa o il frazionamento delle somministrazioni (almeno quattro somministrazioni giornaliere), oppure l'uso di formulazioni a rilascio modificato o l'aggiunta di dopamina-agonisti diretti.

L'impiego di entacapone va quindi riservato ai centri neurologici con esperienza specifica nell'approccio alla malattia che provvederanno alla compilazione di un piano terapeutico contenente criteri di eleggibilità ed elementi per la valutazione del mantenimento dell'effetto clinico, al fine di una dispensazione diretta da parte delle farmacie ospedaliere.

#### Bibliografia

1. Clinical Evidence, 2004.
2. Parkinson Study Group: Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997; 42:747-755.
3. Rinne K, Larsen JP, Siden A et al: Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998; 51:1309-1314.
4. MICROMEDEX vol. 123.

## Piano Terapeutico per la prescrizione di ENTACAPONE (da rinnovarsi trimestralmente)

Unità Operativa del medico prescrittore \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_

 Sesso M  F  Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

AUSL di residenza \_\_\_\_\_ Medico curante \_\_\_\_\_

**Indicazione terapeutica:** in aggiunta alle preparazioni standard a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, è indicato per il trattamento dei pazienti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di “fine dose” e che non possono essere stabilizzati con le suddette combinazioni.

Età d'esordio della malattia (anni) \_\_\_\_\_ Durata di malattia ad oggi anni /mesi \_\_\_\_ / \_\_\_\_

### Terapia attuale:

- Levodopa/beserazide: dose giornaliera come L-dopa in mg \_\_\_\_\_ n° di somministrazioni \_\_\_\_\_
- Levodopa/carbidopa: dose giornaliera come L-dopa in mg \_\_\_\_\_ n° di somministrazioni \_\_\_\_\_
- Levodopa/carbidopa RM: dose giornaliera come L-dopa in mg \_\_\_\_\_ n° di somministrazioni \_\_\_\_\_
- Pramipexolo: dose giornaliera mg \_\_\_\_\_
- Ropinirolo: dose giornaliera mg \_\_\_\_\_
- Cabergolina: dose giornaliera mg \_\_\_\_\_
- Pergolide: dose giornaliera mg \_\_\_\_\_
- Apomorfina Sì  No
- Amantadina Sì  No
- Anticolinergici Sì  No
- Altro ..... Sì  No  specificare \_\_\_\_\_
- Terapia neurochirurgica Sì  No  specificare \_\_\_\_\_

 UPDRS<sup>1</sup> parte 1 \_\_\_\_\_

 UPDRS<sup>1</sup> parte 2 \_\_\_\_\_

 UPDRS<sup>1</sup> parte 3 \_\_\_\_\_ (punteggio totale) \_\_\_\_\_

### Prescrizione di entacapone

 Prima prescrizione  Posologia \_\_\_\_\_

 Continuazione terapia  Posologia \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

 Timbro e Firma del medico  
 \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> Unified Parkinson Disease Rating Scale (<http://www.parkinson.org>)

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

**Criteri di interpretazione della nota AIFA n. 13**

Maggio 2005

Si ringraziano, per il lavoro svolto, i componenti del sottogruppo della Commissione Regionale del Farmaco che hanno collaborato alla stesura del presente documento.

Dott. Luigi Bagnoli, Medico di medicina generale, Azienda USL di Bologna (coordinatore)  
Dott. Gianfranco Baggioni, Cardiologo, Azienda USL di Ferrara  
Prof. Carlo Coscelli, Diabetologo, Azienda Ospedaliera di Parma  
Dott. Alessandro Di Pasquale, Medico di medicina generale, Azienda USL di Rimini  
Dott. Giuseppe Di Pasquale, Cardiologo, Azienda USL di Bologna  
Prof. Antonio Gaddi, Lipidologo, Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi di Bologna  
Dott. Nicola Magrini, CeVEAS  
Dott.a Anna Maria Marata, CeVEAS  
Dott. Alessandro Maresta, Cardiologo, Azienda USL di Ravenna  
Dott.a Elisabetta Poluzzi, Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci  
Dott. Afro Salsi, Geriatra, Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi di Bologna  
Dott.a Ester Sapigni, Assessorato Politiche per la Salute  
Dott.a Valentina Solfrini, Medico di struttura, Azienda USL Bologna  
Dott. Giovanni Vigna, Lipidologo, Azienda Ospedaliera di Ferrara

# CRITERI DI INTERPRETAZIONE DELLA NOTA AIFA N.13

## Premessa generale

La recente revisione della nota 13 AIFA, riguardante la concedibilità SSN dei farmaci ipolipemizzanti ha introdotto alcune importanti modifiche nella valutazione del rischio cardiovascolare globale (RCG) in prevenzione primaria.

Prima fra queste è l'introduzione delle carte del rischio italiane<sup>1</sup>. Nelle carte Italiane il RCG è stimato a 10 anni sia per maschi che femmine e deriva dalla somma di eventi fatali e non fatali riferibili a una malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro e possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione).

A questo proposito è importante ricordare che il calcolo del RCG per la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria si è basato fino alla fine del 2004 su una carta del rischio ricavata dallo studio nordamericano di Framingham<sup>2</sup>.

Il rischio così calcolato risulta essere sovrastimato nella popolazione italiana<sup>3</sup>, nella popolazione cinese e anche in quella inglese<sup>4,5</sup>.

La distribuzione dei fattori di rischio in Europa presenta notevoli differenze tra macroaree e le evidenze disponibili riferite a popolazioni mediterranee confermano la necessità di utilizzare funzioni di rischio ad hoc per queste popolazioni.

Non bisogna inoltre dimenticare che la predittività dei fattori di rischio considerati nelle carte (ad esempio la colesterolemia, la pressione sistolica, etc) è diverso nelle varie popolazioni in relazione a differenze genetiche o geoambientali e alle abitudini di vita.

Il calcolo del RCG basato sulle nuove Carte del rischio italiane ha quindi portato, per molti pazienti (soprattutto femmine), ad una riduzione del rischio che, in alcuni casi, è risultata inferiore alla soglia di rimborsabilità, fissata dall'AIFA nel 20%.

È importante ricordare che le nuove carte non consentono la valutazione del rischio nei pazienti con più di 70 anni o quando la colesterolemia supera i 320 mg/dl.

Inoltre fra i fattori di rischio non viene considerata la familiarità per malattie cardiovascolari precoci, un basso valore di colesterolo HDL o la presenza di un trattamento antiipertensivo. Questi ultimi due fattori di rischio possono essere tenuti in considerazione utilizzando il calcolatore individuale scaricabile (o direttamente utilizzabile) dal sito <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>.

La particolare utilità delle Carte del Rischio sta nel favorire la discussione interattiva con il paziente, analizzando i vari fattori di rischio e condividendo la strategia globale di trattamento più opportuna, e più gradita.

Occorre ribadire che la dieta rappresenta, assieme al miglioramento dello stile di vita e alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare. Solo dopo almeno tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto<sup>6</sup> e dopo aver escluso le cause di dislipidemia dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo), vedi Tab. 1, si potrà iniziare una terapia ipolipemizzante. La correzione delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica e, in senso lato, tutti cambiamenti dello stile di vita devono essere significativi, permanenti e mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica.

---

<sup>1</sup> <http://www.cuore.iss.it>

<sup>2</sup> Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes JI. Factors of risk in the development of coronary heart disease six year

<sup>3</sup> Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, Cesana G, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Sega R, Vanuzzo D; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. The global cardiovascular risk chart. Ital Heart J Suppl. 2004 Mar; 5(3): 177-85

<sup>4</sup> Jing Liu et al. Predictive Value for the Chinese Population Tool Compared With the Chinese Multi-provincial Cohort Study JAMA. 2004;291(21):2591-9.

<sup>5</sup> Brindle P et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study BMJ. 2003;327(7426):1267-7

<sup>6</sup> JW Anderson. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. JAMA 2003; 290: 531-33.

## **Alcuni quesiti che la nuova nota 13 AIFA ha posto relativamente alla prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti in classe "A":**

### **1. nel Trattamento dell'Ipercolesterolemia in Prevenzione Primaria:**

- ❖ Come comportarsi nei confronti di pazienti che già assumevano un farmaco ipolipemizzante in prevenzione primaria in regime di rimborsabilità ?
- ❖ Come comportarsi quando i pazienti non rientrano nei criteri stabiliti della Nota 13 (cioè non sono affetti da una dislipidemia familiare e non raggiungono la soglia del 20% di RCG), ma il medico considera ugualmente indicato un trattamento ipolipemizzante sulla base di una valutazione clinica globale?
- ❖ Come comportarsi nei confronti di pazienti non considerati dalle Carte di Rischio Italiane, ma che sono potenzialmente in una condizione di rischio elevato: ipercolesterolemia > 320 mg/ dl; età > 69 anni ?
- ❖ Come sospettare una forma di Ipercolesterolemia Familiare?

### **2. nel Trattamento dell'Ipercolesterolemia in Prevenzione Secondaria:**

- ❖ In che modo documentare l'esistenza delle patologie aterosclerotiche previste dalla Nota 13 per la prescrizione delle Statine in Prevenzione Secondaria?
- ❖ Come interpretare il fatto che il diabete viene incluso fra i fattori di rischio nella valutazione della prevenzione primaria sia come indicazione al trattamento nell'ambito della prevenzione secondaria?

**Per rispondere ai quesiti di cui sopra sono stati descritti dei casi-modello esemplificativi.**

#### **Soggetto già in trattamento ipocolesterolemizzante in prevenzione primaria**

- La terapia seguita in modo costante e continuativo può essere proseguita
- Nel momento in cui il medico decide di rivalutare il paziente, utilizza la nuova carta o l'algoritmo elettronico del rischio cardiovascolare globale italiano.

#### **Soggetto con ipercolesterolemia e RCG, calcolato con le carte italiane, tra il 10% e il 20%, per il quale si valuta l'opportunità clinica di iniziare il trattamento con statine. E' ammissibile la rimborsabilità sulla base delle seguenti valutazioni effettuate su base individuale:**

- Ricerca di una stima del RCG più attendibile con l'algoritmo elettronico scaricabile gratuitamente dal sito ufficiale di Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Il calcolatore consente la stima individuale più accurata inserendo nella valutazione una quota di rischio aggiuntivo. In particolare l'uso del calcolatore è utile nei pazienti con basso livello di HDL colesterolo e nei pazienti con storia di ipertensione. L'utilizzo di algoritmi elettronici è in realtà sempre preferibile all'uso di strumenti cartacei.
- Presenza di malattia aterosclerotica, diagnosticata con valutazione clinica e documentata da indagini strumentali (ad esempio un ecodoppler arterioso dei TSA che documenti la presenza di una placca ateromastica carotidea). In questi casi il paziente verrà considerato in prevenzione secondaria. La semplice iperplasia intimale non è un elemento sufficiente per iniziare la prescrizione di una statina.

- Presenza di familiarità per malattia cardiovascolare precoce, intesa come il riscontro anamnestico di un ictus o infarto miocardico in un familiare di primo grado prima dei 55 aa se maschio o dei 65 aa se femmina<sup>7</sup>

Si raccomanda comunque la ricerca attiva dell'eventuale presenza di malattia aterosclerotica in tutte le altre condizioni di rischio (per es., obesità grave) non considerate nelle carte di rischio italiane, in pazienti a rischio medio o alto.

**Soggetto con ipercolesterolemia > 290 mg/dL (Colesterolo LDL superiore a 190 mg/dL dopo dieta)<sup>7</sup>**

- I soggetti con valori di colesterolemia superiori a 320 mg/dl (dopo almeno 3 mesi di dieta) non sono valutabili con le carte di rischio cardiovascolare. In essi è quasi certa la presenza di una forma genetica di dislipidemia, la cui diagnosi richiede comunque la valutazione di LDL-colesterolo, HDL-colesterolo e trigliceridi nonchè l'adozione dei necessari criteri clinici (vedi Allegato).
- Anche livelli di colesterolemia tra 290 e 320 mg/dL (LDL-colesterolo nell'adulto  $\geq$  190 mg/dL), sono probabilmente espressione di dislipidemia familiare (dopo esclusione di iperlipidemie secondarie le cui possibili cause sono illustrate nella Tab.1). In tal caso se viene posta la diagnosi di dislipidemia genetica (cfr sopra) il soggetto ricade nell'ambito applicativo della nota AIFA 13.
- Nel caso vi sia il sospetto di forme genetiche più gravi o complesse, in cui possono essere necessari trattamenti a dosi massimali di farmaci o con associazione di più farmaci o LDL-afèresi o in presenza di marcate alterazioni dei lipidi nei bambini o nei giovani adulti è fortemente consigliato l'invio ai centri di riferimento.

**Soggetto con ipercolesterolemia ed età superiore ai 69 anni per i quali si valuta l'opportunità di iniziare un trattamento ipocolesterolemizzante in prevenzione primaria. Il medico deciderà se è ammissibile la rimborsabilità valutando attentamente i seguenti elementi:**

- È possibile stimare il rischio cardiovascolare globale utilizzando le carte del rischio italiane riferite alla decade precedente.
- Si suggerisce di valutare comunque la presenza di malattia aterosclerotica con valutazione clinica e documentazione strumentale.
- In assenza di un numero sufficiente di studi specificamente dedicati alla popolazione di età superiore ai 70 anni, si ritiene che debba essere lasciata libertà di valutazione al singolo medico che terrà conto:
  - ❖ in generale, delle considerazioni esposte sopra;
  - ❖ del progresso delle conoscenze scientifiche, che sembrano suggerire di intervenire in termini di prevenzione primaria anche nell'intervallo di età 70-80 anni;
  - ❖ data la carenza di dati convincenti di efficacia del trattamento farmacologico per le persone al di sopra degli 80 anni, che la scelta di iniziare una terapia farmacologica è dettata principalmente dalle condizioni cliniche generali, dal grado di fragilità complessivo in rapporto alle comorbidità presenti e dalla speranza di vita attiva del singolo paziente.

<sup>7</sup> Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report

## Soggetto diabetico e trattamento della dislipidemia

La nota 13 AIFA prevede la possibilità di considerare il diabete come “equivalente ischemico”, in accordo con quanto affermato dalle più recenti Linee Guida americane<sup>7</sup>, e per questo lo pone tra le condizioni da considerare in Prevenzione Secondaria. Va però sottolineato che il paziente diabetico può essere anche valutato con le Carte del Rischio in Prevenzione Primaria, in quanto il suo rischio cardiovascolare globale soprattutto se viene mantenuto un buon compenso metabolico è comunque inferiore rispetto alle altre patologie cardiovascolari sottoposte a prevenzione secondaria.

Pure in presenza di livelli normali di lipidi circolanti, il diabete in sé è responsabile di modifiche della composizione e distribuzione delle frazioni lipoproteiche, come conseguenza dell'effetto della iperglicemia sulle sottofrazioni LDL che divengono piccole, dense ed ancor maggiormente aterogene.

Inoltre nei diabetici in cattivo compenso metabolico la alterazione lipidica più frequente è un basso livello di colesterolo HDL indipendente dal sesso, il che spiegherebbe la mancata protezione nei pazienti di sesso femminile, che presentano un rischio cardiovascolare uguale a quello dei maschi. Il cattivo compenso metabolico è considerato, di per sé, un potente determinante della dislipidemia sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2. E' stato dimostrato che il miglioramento del grado di compenso metabolico comunque ottenuto (modifiche dello stile di vita, antidiabetici orali, insulina) determina il miglioramento del profilo lipidico del soggetto diabetico.

Nel soggetto diabetico di tipo 2, accanto alle misure finalizzate alle modifiche dello stile di vita (aumento della attività fisica, perdita di peso, sospensione del fumo) ed all'intervento nutrizionale, si impone prioritariamente il miglioramento del grado di compenso metabolico, particolarmente in presenza di una elevazione persistente dei livelli di trigliceridi.

Secondo le linee guida internazionali sul diabete e in particolare secondo quelle della American Diabetes Association del 2005<sup>8</sup>, tre potrebbero essere gli scenari da considerare:

- **Soggetto diabetico di età superiore a 40 anni senza segni clinici di malattia cardiovascolare pregressa o in atto e livelli di LDL > 130 mg** nel quale le alterazioni lipidiche non sono state corrette con le misure dietetiche e la intensificazione del controllo metabolico: considerare l'uso di statine con l'obiettivo di ridurre i livelli di LDL del 30-40% (indipendentemente dal livello di partenza) e con obiettivo finale di un livello di colesterolo-LDL di 100 mg/dl. Un approccio simile può essere considerato per diabetici di età <40 anni, ma con lunga storia di diabete o in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari.
- **Soggetto diabetico con segni clinici di malattia cardiovascolare conclamata.** È ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore. Va trattato con statine con l'obiettivo di raggiungere rapidamente un livello di LDL <100 mg (o addirittura <70 mg/dl). Il trattamento va iniziato da subito, contemporaneamente agli interventi su dieta, attività fisica, cessazione del fumo. Può essere necessario impiegare elevati livelli di statine.
- **Soggetto diabetico che malgrado l'intervento sullo stile di vita ed il mantenimento di un compenso metabolico accettabile (HbA1c stabilmente inferiore a 8%), mantiene elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL.** E' tipico dei soggetti diabetici di tipo 2 con persistenti segni di Sindrome metabolica: considerare l'impiego dei soli fibrati con l'obiettivo di raggiungere livelli di trigliceridi <150 mg/dl e di colesterolo HDL >40 mg/dl nel maschio e >50 mg/dl nella donna.

<sup>8</sup> Diabetes Care 2005; 28 (suppl.1)



## CRITERI DIAGNOSTICI DELLE PRINCIPALI IPERLIPIDEMIE FAMILIARI

Il presente documento è coerente con le linee guida pubblicate dalla Società Italiana dell'Aterosclerosi (SISA) e dal Gruppo di Studio delle Malattie Dismetaboliche e dell'Aterosclerosi, facenti parte della International Atherosclerosis Society.

La revisione per i Medici di Medicina Generale e Specialisti Ambulatoriali dell'Emilia Romagna è a cura dei Proff. A. Gaddi (Università di Bologna) e G.B. Vigna (Università di Ferrara) e del Dr. Luigi Bagnoli, quali componenti la Commissione sulla Nota 13, e della SISA della Regione Emilia Romagna (Pres. Prof. F. Bernini, Università di Parma).

### 1.0 Malattie la cui diagnosi può essere effettuata dal Medico di Medicina Generale o dallo specialista ambulatoriale

#### 1.1 Ipercolesterolemia poligenica (multigenica)

Esordio nell'età adulta; la colesterolemia è di solito compresa tra 250 e 300 mg/dl<sup>a</sup>, apo B elevata, trigliceridi nella norma, HDL usualmente normali o appena ridotte. Nelle famiglie circa 1/5 dei componenti sono affetti da tale patologia. Per la diagnosi deve essere comunque presente un ascendente o un discendente diretto con analoghe caratteristiche.

#### 1.2 Ipercolesterolemie monogeniche severe (autosomiche dominanti)

Le singole forme monogeniche sono descritte in dettaglio nel paragrafo 2.0. Il Medico può sospettare una forma di ipercolesterolemia severa monogenica quando: a) è presente un LDL-c molto elevato (>190 mg/dL) in più relativi della stessa famiglia, con trasmissione autosomica dominante (di padre in figlio), OPPURE, b) quando vi è un bambino con colesterolemia LDL molto elevata, oppure c) quando si osservano xantomi o xantelasmi. Quasi sempre vi è familiarità per infarto o ictus precoci. I trigliceridi possono essere appena aumentati (anche le LDL trasportano un poco di trigliceridi) e HDL-c è di solito normale ridotto. In tutti questi casi il paziente deve effettuare approfondimenti diagnostici possibilmente presso centri di alta specialità.

#### 1.3 Iperlipidemia Familiare Combinata (IFC o FCH)

La Iperlipidemia Familiare Combinata (Familial Combined Hyperlipidemia, o FCH) è caratterizzata da un incremento della colesterolemia e/o della trigliceridemia in soggetti appartenenti alla stessa famiglia. E' associata a variabilità intraindividuale e intrafamiliarità del fenotipo lipidico, ed è stata di recente classificata come la più importante causa metabolica conosciuta di aterosclerosi prematura. I criteri diagnostici suggeriti (Nutr Metab Cardiovasc Dis 1999; 9:304-311 e Atheroma, 2004, 1:1-5) sono i seguenti:

*Valutazione della variabilità fenotipica:*

Documentazione della variabilità fenotipica intrafamiliarità, escluse le famiglie in cui diversi soggetti hanno *solo* il fenotipo IIa o *solo* il fenotipo IV,

oppure

Documentazione della variabilità fenotipica intraindividuale in un intervallo di tempo (alcuni mesi o tempi più lunghi) (la variabilità fenotipica è tale che può portare, sporadicamente, anche a pattern normolipidemico),

insieme a:

---

<sup>a</sup>. LDL-c usualmente sempre superiore a 160 mg/dL; valori, anche isolati, di 190 mg/dL o più, sono diagnostici; nelle forme multigeniche va comunque sempre esplorata la risposta al trattamento dietetico, in quanto alcuni pazienti possono portare i livelli di LDL-c ai livelli ottimali con la sola dieta.

Esclusione delle iperlipidemie secondarie, da interferenza farmacologica e degli abusi alimentari (tra le forme secondarie non va considerato il diabete mellito compensato poichè la FCH può essere complicata dal diabete),

e

Documentazione di CHD prematura e/o di complicanze gravi dell'aterosclerosi.

I valori dei lipidi in questi malati possono variare: come tagli orientativi suggeriamo: trigliceridi spesso superiori a 180 mg/dL, apo B quasi sistematicamente superiore a 125 mg/dL e LDL-c quasi sempre superiore a 160 mg/dL.

#### **NOTA BENE**

- 1: *in tutti i casi descritti al punto precedente e soprattutto in pazienti con il fenotipo IIb e senza dati sulla famiglia, la presenza nel probando di ateromasia precoce o delle sue complicanze cardiovascolari, costituisce criterio diagnostico addizionale.*

- 2: *qualora vi siano quadri particolarmente gravi e in tutti i casi, anche non gravi, in cui si pongano problemi di diagnostica differenziale con la Sindrome Metabolica il p. andrà inviato a Centri Specialistici.*

### **1.4 Ipertrigliceridemia familiare**

E' una anomalia trasmessa come tratto autosomico dominante ed è caratterizzata da un aumento delle VLDL plasmatiche. Si manifesta generalmente in età adulta e non sembra determinata da un'unica alterazione biochimica. Obesità, ridotta tolleranza al glucosio, iperinsulinemia, ipertensione ed iperuricemia sono frequentemente associati alla ipertrigliceridemia familiare. I pazienti presentano un aumento della trigliceridemia con valori di circa 200-600 mg/dl; solitamente il colesterolo HDL è ridotto, mentre le LDL plasmatiche sono normali o solo leggermente aumentate.

## **2.0 Malattie la cui prima diagnosi e l'impostazione dell'iter diagnostico - terapeutico dovrebbe essere affidata a centri di alta specialità.**

### **Dislipidemia di tipo III**

Esordio dopo i 20 anni, aumento di CT e TG della stessa entità, spesso su livelli molto elevati, xantomi cutanei (palmari, tuberosi), associazione con: ipotiroidismo, diabete, obesità, lupus. Presenza del genotipo omozigote dell'apo E due ( $\epsilon 2/\epsilon 2$ ). Presenza di aterosclerosi precoce. Diagnosi da affidare a Centri Specialistici.

### **Ipercolesterolemia Familiare**

#### **Forma monogenica autosomica dominante (FH)**

La diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare (Familial Hypercholesterolemia, o FH) è *certa* quando siano presenti valori del colesterolo totale o LDL superiori al 95° percentile, e quindi valori del Colesterolo totale superiori a 260 mg/dL (in età < 16 anni) o a 290 mg/dL (in età >16 anni) o di colesterolo LDL > 190 mg/dL, associati alla presenza di xantomi tendinei (per lo più al dorso delle mani o al tendine di Achille) nello stesso paziente o nei parenti di I o II grado. La diagnosi è invece *possibile* quando agli stessi valori di colesterolo si associ una anamnesi familiare di IMA in età < 50 anni o il reperto dei valori di colesterolo prima ricordati in parenti di I o di II grado del probando. Bisogna, però, considerare che solo 4/100 soggetti con i valori di colesterolo indicati hanno in realtà una FH. Si stima, infatti, che la forma omozigote di questa malattia abbia una prevalenza di 1 caso su 1.000.000 di soggetti e che la forma eterozigote abbia un'incidenza di 1 caso su 500 soggetti.

### **Forma autosomica recessiva (ARH)**

Fenotipicamente simile alla FH, ma manca il coinvolgimento del 50% dei familiari di I grado.

Difetto familiare di apo B (Familial defective apoB)

La malattia sembra avere nei paesi anglosassoni una frequenza di circa 1:500-700 soggetti allo stato di eterozigosi. Dal punto di vista clinico i soggetti con la forma eterozigote sono asintomatici. Unica manifestazione è l'ipercolesterolemia moderata (valore medio 270 mg/dl) dovuta ad aumento delle LDL. Non sono noti dati epidemiologici specifici circa la mortalità, ma appare probabile un aumentato rischio di cardiopatia ischemica.

$\beta$  sitosterolemia

È un raro disordine di tipo autosomico recessivo caratterizzato dalla presenza nel plasma di alte concentrazioni di steroli vegetali quali sitosterolo, campesterolo e stigmasterolo. La malattia si manifesta durante la prima infanzia ed è caratterizzata dalla comparsa di xantomatosi cutanea e tendinea. Circa la metà dei pazienti presenta una ipercolesterolemia moderata (270-290 mg/dl), dovuta ad aumento delle LDL, ma talora l'aumento è molto superiore fino a valori di 600 mg/dl e oltre. Le manifestazioni di aterosclerosi precoce sono frequenti, specialmente nei maschi, e caratterizzate dalla comparsa di cardiopatia ischemica. La patogenesi è sconosciuta ma è stato ipotizzato un aumento dell'assorbimento intestinale degli steroli vegetali, con perdita della normale selettività, o anche una loro diminuita escrezione biliare.

Iperchilomicronemia familiare

Può essere causata da tre diversi tipi di alterazione genetica.

### **Deficit di lipasi lipoproteica (LPL)**

I soggetti eterozigoti non manifestano la malattia ma possono sviluppare una forma moderata di ipertrigliceridemia con aumento delle VLDL plasmatiche. La malattia conclamata è caratterizzata da un massivo accumulo di chilomicroni nel plasma con grave ipertrigliceridemia (spesso > 1000 mg/dl). La colesterolemia è normale mentre LDL ed HDL sono ridotte. La malattia è causata da deficit funzionale o dalla assenza totale di LPL, enzima localizzato sull'endotelio dei capillari dei tessuti extraepatici. La diagnosi certa richiede il dosaggio specifico della LPL nel plasma post-eparinico o nel tessuto adiposo: un valore plasmatico inferiore al 10% della norma appare suggestivo. Viene solitamente diagnosticata in età pediatrica per la comparsa di coliche addominali ripetute e attacchi ricorrenti di pancreatite (talora configuranti un quadro drammatico che conduce il paziente sul tavolo operatorio), probabilmente causati da ostruzione dei capillari pancreatici da parte di ammassi di chilomicroni, con necrosi focale e liberazione di enzimi digestivi. Raramente, tuttavia, si sviluppano diabete secondario o steatorrea. Xantomatosi cutanea eruttiva, epato-splenomegalia e lipemia retinalis costituiscono frequenti riscontri.

### **Deficit di apo C-II**

Il deficit di apo C-II è un disordine autosomico recessivo molto raro con manifestazioni cliniche in buona parte simili alla forma precedentemente descritta.

### **Presenza di inibitori della LPL**

In alcuni casi una iperchilomicronemia massiva è stata evidenziata in pazienti con normale LPL ed apo C-II. Tale quadro è stato descritto in soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico o disgammaglobulinemia. Nel plasma di una paziente sono state identificate IgA dirette contro LPL e HTLG; una intera famiglia ha rivelato la presenza di un inibitore plasmatico della LPL non ancora caratterizzato.

Tabella 1. Le dislipidemie secondarie

<b>Iperlipidemia</b>	<b>Malattia o condizione</b>	<b>Caratteristiche</b>
<b>Ipercolesterolemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestasi</li> <li>• Anoressia nervosa</li> <li>• Ipotiroidismo</li> </ul>	Ipercolesterolemia anche molto marcata. HDL elevate o ridotte. Presenza di LP-X e LP-Y.
<b>Ipertrigliceridemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colelitiasi</li> <li>• Diabete mellito</li> <li>• Obesità</li> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Emodialisi</li> <li>• Etilismo</li> <li>• Paraproteinemie</li> <li>• Malattie autoimmuni</li> <li>• Pancreatite</li> <li>• Terapia con <math>\beta</math>-bloccanti</li> <li>• Terapia con diuretici</li> <li>• Terapia con estrogeni</li> </ul>	<p>Spesso coesistono alterazioni metaboliche plurime (sdr. Polimetabolica).</p> <p>La dislipidemia può configurare una iperchilomicronemia, in particolare nei casi di scompenso metabolico del diabete di tipo I.</p> <p>Ipertrigliceridemia in un quinto dei pazienti (elevate VLDL e chilomicroni).</p>
<b>Iperlipidemie combinata</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epatiti acute</li> <li>• Ipotiroidismo</li> <li>• Sdr. nefrosica</li> <li>• Acromegalia</li> <li>• S.Cushing e ipercorticismo</li> </ul>	L'aumento della colesterolemia è un indice molto sensibile di ridotta funzione tiroidea.

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2682/2004)

*Parere relativo a:*

**DIFFORMITÀ DELLE INDICAZIONI AUTORIZZATE DI  
GENERICI RISPETTO ALLE SPECIALITÀ MEDICINALI DI MARCA**

26 Maggio 2005

**PARERE SULLA DIFFORMITÀ DELLE INDICAZIONI AUTORIZZATE DI  
GENERICI RISPETTO ALLE SPECIALITÀ MEDICINALI DI MARCA**

In merito al problema delle difformità delle indicazioni terapeutiche dei farmaci generici rispetto ai corrispondenti farmaci “di marca” in commercio in Italia, si fa presente che tale situazione deriva dalle regole della procedura di Mutuo Riconoscimento praticata per l’attribuzione dell’AIC ai succitati generici, che prevedono che un farmaco destinato al mutuo riconoscimento riceva dapprima l’autorizzazione di un paese della Comunità Europea (“Reference Member State”) e che poi tale autorizzazione venga riconosciuta dagli altri paesi (“Concerned Member States”) ai quali viene presentata (non necessariamente tutti i 25 della Comunità). Nel caso di farmaci “essenzialmente simili” (vedi le Linee guida EMeA CPMP/EWP/QWP/1401/98), come appunto i generici, la Ditta produttrice è tenuta a presentare solo uno studio di bioequivalenza rispetto all’“originator” (il farmaco di marca). Le indicazioni terapeutiche proposte per il generico dipenderanno, e saranno identiche, all’originator commercializzato nel “Reference Member State”, ovvero nel Paese comunitario da cui parte la procedura di Mutuo Riconoscimento. In tale paese il prodotto di marca potrebbe non avere tutte le indicazioni che un medicinale contenente lo stesso principio attivo ha in Italia, se l’autorizzazione del prodotto italiano è solo “nazionale”. Quando la procedura del generico giunge in Italia è possibile quindi che le indicazioni proposte per esso siano difformi, e in genere più limitate, rispetto al corrispondente farmaco di marca “nazionale” presente in Italia.

Per esempio, in Italia potrebbe essere già in commercio un prodotto di marca a base di un calcio-antagonista diidropiridinico autorizzato per il trattamento dell’ipertensione e dell’angina pectoris. Giunge da un altro paese europeo un generico a base dello stesso calcio-antagonista con l’indicazione della sola ipertensione, perché nel paese di origine della procedura esso si è conformato a un prodotto di marca indicato per la sola ipertensione. L’Italia non può certo imporre al generico in arrivo un’indicazione che risulterebbe difforme dall’“originator” del paese di provenienza perché ciò sarebbe contrario alle regole ivi vigenti. Peraltro, accade che molti altri paesi coinvolti nella procedura di mutuo riconoscimento non sollevino alcuna obiezione al riguardo.=

La Commissione Regionale del Farmaco suggerisce che, in attesa di una eventuale armonizzazione delle indicazioni terapeutiche tra i paesi europei, i medici considerino l'indicazione terapeutica del generico di mutuo riconoscimento come più ampiamente validata, in quanto condivisa dai molti paesi europei coinvolti nella procedura, mentre l'indicazione del prodotto di marca italiano è frutto solo di una validazione locale.

**In conclusione, la Commissione Regionale del Farmaco raccomanda che, qualora l'AIFA collochi tale generico nelle liste di trasparenza, ciò va inteso come un'ammissione che il generico (europeo) e il prodotto di marca (italiano) sono interscambiabili.**

I



## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

*Doc. PTR n° 20 relativo a:*

**ARIPIPRAZOLO**

Novembre 2011  
Luglio 2005



## Aripiprazolo

<b>Azione del farmaco e indicazioni registrate</b> .....	2
<b>A) Schizofrenia</b> .....	3
Trattamenti già disponibili.....	3
Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità .....	3
Popolazioni speciali: adolescenti (≥15 anni) .....	5
Costo .....	6
Sicurezza.....	6
<b>B) Disturbo Bipolare</b> .....	7
Trattamenti già disponibili.....	7
Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità .....	7
Costo .....	9
Sicurezza.....	9
<b>Conclusioni</b> .....	9
Schizofrenia.....	9
Disturbo bipolare .....	9
<b>Bibliografia</b> .....	10

### Azione del farmaco e indicazioni registrate

Aripiprazolo è un derivato chinolinonico con attività di agonista parziale sui recettori D<sub>2</sub> della dopamina. Riduce i livelli eccessivi e aumenta i livelli bassi di dopamina, evitando sia l'iperattività (allucinazioni, deliri paranoidi) sia l'iporeattività (anedonia, mancanza di motivazioni). L'aripiprazolo è anche un agonista parziale dei recettori 5-HT<sub>1A</sub> della serotonina e un antagonista dei recettori 5-HT<sub>2A</sub>.

Aripiprazolo è indicato per:

- A) il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti dai 15 anni in avanti.
- B) il trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale in pazienti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo.

Aripiprazolo è disponibile nelle seguenti formulazioni:

- compresse orali da 5, 10 o 15 mg;
- compresse orodispersibili da 10 o 15 mg;
- soluzione iniettabile intramuscolo da 7,5 mg/1ml;
- soluzione orale da 1mg/1ml [1]

*Considerata le numerose differenze tra le due indicazioni del farmaco, la trattazione delle evidenze di efficacia e sicurezza per le due indicazioni è stata suddivisa in due diverse sezioni: una relativa alla schizofrenia (A) e una al disturbo bipolare (B).*

### **A) Schizofrenia**

#### **Trattamenti già disponibili**

La schizofrenia è una malattia cronica invalidante che nella maggior parte dei casi richiede trattamenti farmacologici.

Il trattamento acuto e di mantenimento della schizofrenia comprende l'utilizzo di farmaci antipsicotici cosiddetti "tipici" (o di prima generazione) e "atipici" (o di seconda generazione). La validità di questa distinzione è dubbia, perché in ognuna delle due classi i composti differiscono tra loro in quanto a efficacia, effetti collaterali e costi, pur essendo accomunati da meccanismi d'azione in gran parte (ma non completamente) simili. Gli antipsicotici del primo gruppo, come aloperidolo, perfenazina o clorpromazina, bloccano i recettori D<sub>2</sub> e inibiscono la neurotrasmissione dopaminergica. Gli antipsicotici del secondo gruppo, quali clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina, ziprasidone, agiscono sia sui recettori dopaminergici che su quelli serotoninergici.

Gli antipsicotici di seconda generazione hanno una minore probabilità di indurre effetti extrapiramidali rispetto agli antipsicotici di prima generazione ad alta potenza (aloperidolo), ma alcuni comportano un alto rischio di sviluppare la cosiddetta "sindrome metabolica", ovvero aumento di peso, iperlipidemie, diabete [2, 3, 4]

Clozapina, oltre a questi effetti avversi, può provocare leucopenia potenzialmente pericolosa e necessita di un assiduo monitoraggio dei leucociti. Di conseguenza, nonostante sembri avere un'efficacia più elevata, non è indicata come antipsicotico di prima scelta, ma nelle forme resistenti agli altri antipsicotici\*.

In molti studi olanzapina è risultata essere (dopo clozapina) l'antipsicotico più efficace [5, 6]. Tuttavia, il suo utilizzo appare limitato da importanti effetti collaterali (soprattutto aumento di peso, ipercolesterolemia e diabete).

In sintesi, la scelta dell'antipsicotico deve esser personalizzata in base alle caratteristiche individuali [7] e al rapporto rischi/benefici, ovvero deve tener conto delle evidenze di efficacia, del profilo di effetti collaterali in relazione alle caratteristiche del paziente, dell'anamnesi di risposta favorevole e del costo del trattamento [8].

#### **Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità**

Le principali evidenze di efficacia clinica sono state raccolte:

- (a) dall'EPAR (European Public Assessment Report) dell'aripiprazolo, che cita e descrive i tre studi clinici a breve termine e i due a lungo termine presentati per la registrazione del farmaco;
- (b) da quattro revisioni sistematiche Cochrane;
- (c) da una rassegna degli studi di confronto "testa a testa" degli antipsicotici di seconda generazione.

---

\* In due grandi trials pragmatici, CATIE e CUtLASS, effettuati rispettivamente negli USA e nel Regno Unito, clozapina ha dimostrato una maggiore efficacia nelle forme di schizofrenia resistente rispetto ad antipsicotici di seconda generazione, come olanzapina, risperidone, amisulpride, ziprasidone [5]. Peraltro in una revisione Cochrane del 2009 le evidenze della maggiore efficacia di clozapina nel ridurre i sintomi della schizofrenia rispetto agli antipsicotici "tipici" sono risultate deboli e soggette a bias, ponendo in primo piano la necessità di clinical trial che indaghino l'efficacia di clozapina anche sul funzionamento globale e sociale a lungo termine e sulla soddisfazione dei pazienti e dei familiari [9].

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- (a) Quattro dei cinque studi registrativi per l'indicazione d'uso nella schizofrenia negli adulti sono stati condotti contro placebo [1].

I tre studi clinici a breve termine (da 4 a 6 settimane), multicentrici, randomizzati, controllati vs placebo e a dose fissa (10, 15, 20 o 30 mg/die) hanno coinvolto 1.228 pazienti schizofrenici. L'endpoint principale includeva una diminuzione  $\geq 30\%$  dal valore basale nel punteggio totale della scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). In questi studi l'aripirazolo è risultato associato a un più rapido inizio d'effetto e a miglioramenti più ampi nei sintomi psicotici rispetto al placebo.

Il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ha però sottolineato tra i principali limiti di queste evidenze che gli studi non sono stati in grado di discriminare fra i diversi dosaggi di aripirazolo (10, 15, 20 e 30 mg) senza pertanto stabilire una dose ottimale e, inoltre, che la validità esterna dei risultati è probabilmente bassa.

Per quanto riguarda gli studi a lungo termine (26-52 settimane), sono stati condotti 2 studi in doppio cieco, ai quali non hanno partecipato i pazienti arruolati negli studi precedenti. In un RCT multicentrico, di 26 settimane, controllato con placebo in pazienti con schizofrenia cronica stabilizzata (n=310), il gruppo trattato con aripirazolo (15 mg/die) ha mostrato un periodo di tempo più lungo prima di una ricaduta e una percentuale minore di ricadute (33.8% nel gruppo aripirazolo e 57% nel gruppo placebo). Il tasso di abbandono è stato del 54% nel gruppo trattato con aripirazolo e del 71% in quello trattato con placebo [1, 10]. In un RCT multicentrico di 52 settimane (n=1294, con recidiva acuta di schizofrenia cronica), aripirazolo (30 mg/die) è risultato efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la continuazione della terapia in pazienti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale vs aloperidolo (10 mg/die). La proporzione dei pazienti responder che mantenevano una risposta al trattamento a 52 settimane (endpoint principale) è stata simile in ambedue i gruppi (aripirazolo 77% e aloperidolo 73%). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripirazolo (43%) che per quelli in trattamento con aloperidolo (30%).

- (b) Una serie di revisioni sistematiche Cochrane [11, 12, 13, 14] ha valutato gli effetti di aripirazolo nella schizofrenia e nelle psicosi simili alla schizofrenia, raggruppando tutti gli studi clinici randomizzati che confrontassero aripirazolo con antipsicotici tipici, atipici e placebo.

*Aripirazolo vs antipsicotici tipici:* 3122 pazienti in 9 RCT. Non ci sono stati benefici significativi riguardo allo stato globale, allo stato mentale e all'abbandono precoce dallo studio.

*Aripirazolo vs antipsicotici atipici (olanzapina e risperidone):* 1404 pazienti in 4 RCT. Aripirazolo non è stato né migliore né peggiore riguardo all'abbandono precoce degli studi, purtroppo così alto (38,5%) da pregiudicare la validità dei risultati. In due studi aripirazolo è stato meno efficace di olanzapina per quanto riguarda lo stato mentale generale. Nei due studi di confronto rispetto a risperidone, l'aripirazolo ha mostrato un'efficacia simile.

*Aripirazolo vs placebo:* 2585 pazienti in 9 RCT. Aripirazolo, oltre a diminuire in modo statisticamente significativo le ricadute (nel medio periodo in un solo RCT, già citato al punto a), appare determinare anche una migliore aderenza al protocollo dello studio (n=2275, 8 RCT).

Complessivamente, aripirazolo non è risultato significativamente differente dagli antipsicotici tipici in termini di esiti di stato globale e mentale; rispetto agli atipici è risultato meno efficace di olanzapina. Inoltre, è opportuno considerare che tali evidenze derivano da studi che hanno arruolato pazienti altamente selezionati ed hanno utilizzato farmaci di confronto a dosi tali che l'applicabilità dei risultati alla pratica clinica quotidiana risulta difficile. Infine, le percentuali di abbandono dei pazienti dagli studi sono risultate alte e in ogni caso diverse da ciò che capita nella pratica clinica quotidiana.

- (c) Per rispondere alla necessità di studi "testa a testa" tra i vari antipsicotici atipici e cercare di chiarire le differenze di efficacia clinica, Leucht et al. (2009) [6] hanno condotto una meta-analisi di RCT e confrontato nove antipsicotici atipici.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Aripiprazolo è risultato meno efficace di olanzapina (punteggi totali PANSS) in due studi sponsorizzati dalla casa farmaceutica produttrice di aripiprazolo (n casi=794). Altri due studi non hanno trovato significative differenze con risperidone (n casi=372).

### **Popolazioni speciali: adolescenti (≥15 anni)**

#### *Trattamenti disponibili*

Molti antipsicotici sia di prima generazione (clorpromazina, promazina, trifluoperazina, perclazina, aloperidolo, clotiapina) sia di seconda (clozapina) presentano l'indicazione per il trattamento delle schizofrenia nei pazienti adolescenti (età maggiore di 15 anni).

#### *Evidenze disponibili*

L'estensione dell'indicazione alla popolazione adolescenziale per l'aripiprazolo è stata autorizzata da EMA sulla base di due studi di fase I, volti ad indagare il profilo farmacocinetico nella popolazione pediatrica, tre studi di efficacia di cui uno randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, e ulteriori due studi di fase III (estensioni del precedente) in aperto senza confronto volti a valutare la sicurezza a lungo termine.

Lo studio registrativo 31-03-029, multicentrico, randomizzato in doppio cieco controllato con placebo ha arruolato 302 pazienti adolescenti (età compresa tra 13 e 17 anni, media 15 anni) con diagnosi di schizofrenia secondo la classificazione DSM-IV e con punteggio alla scala PANSS uguale o maggiore a 70 alla partenza dello studio: il 25% dei pazienti non aveva mai assunto nessun farmaco per la schizofrenia, mentre il 59,6% dei pazienti aveva già assunto in precedenza antipsicotici.

I pazienti erano randomizzati a ricevere placebo, aripiprazolo 10 mg/die o aripiprazolo 30 mg /die, attraverso un incremento giornaliero del dosaggio.

L'endpoint principale dello studio era il cambiamento del punteggio totale nella scala PANSS al termine della sesta settimana di trattamento.

Gli obiettivi secondari erano le variazioni del punteggio positivo e negativo della scala PANSS, le variazioni della scala CGI (Clinical Global Impression), della CGAS (Children's Global Assessment Scale) e la valutazione degli abbandoni dello studio per tutte le ragioni.

L'85,4% dei pazienti (n= 258) ha completato lo studio e le differenze registrate nel punteggio totale PANSS dopo sei settimane sono state: -21,2 con placebo, -26,7 con aripiprazolo 10 mg e - 28,6 con aripiprazolo 30 mg. Entrambe le differenze, comparate con il braccio placebo, erano statisticamente significative.

In tutti gli endpoint secondari aripiprazolo, in entrambi i dosaggi, si è dimostrato superiore al placebo.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, nello studio registrativo 31-03-029 la percentuale di eventi avversi era maggiore nei due bracci di trattamento: 71% per i casi con aripiprazolo 10 mg, 72,5% per aripiprazolo 30 mg, 57% per placebo. Gli eventi avversi principali erano connessi a disturbi del sistema nervoso quali acatisia, sintomi extrapiramidali, cefalea, sonnolenza e tremori. Non sono emerse variazioni significative sui parametri metabolici in tutti i bracci dello studio. Le percentuali di abbandono dovute a eventi avversi erano del 7% per aripiprazolo 10 mg, del 3,9% per aripiprazolo 30 mg e del 2% per placebo.

Nello studio di estensione 31-03-241 gli eventi avversi registrati in maggior percentuale rimangono quelli dovuti a disturbi del sistema nervoso quali: sindrome extrapiramidale (19,2% degli eventi avversi), sonnolenza (13,8%), insonnia (9,2%) e acatisia (8,4%). La percentuale complessiva di eventi avversi è risultata anche in questo studio alta (69% dei pazienti).

In conclusione, l'aripiprazolo, pur avendo riportato solo risultati di modesta superiorità nello studio registrativo verso placebo, può costituire un'ulteriore opzione nella popolazione adolescenziale con schizofrenia, quando gli altri trattamenti disponibili hanno fallito o non sono tollerati.

### Costo

Per l'analisi dei costi dell'aripirazolo nel trattamento della schizofrenia, considerata la disponibilità di differenti confezioni di aripirazolo, sono state prese in considerazione la confezione di 28 compresse da 15 mg (prezzo al pubblico € 140,49, ottobre 2011) e la soluzione iniettabile 1 flaconcino da 7,5 mg/ml (prezzo al pubblico € 5,02, ottobre 2011).

Per un dosaggio di mantenimento pari a 15 mg/die, come riportato in scheda tecnica, il costo di una terapia orale con aripirazolo è pari a € 5,01. Tale costo è superiore sia a quello di una dose di 10 mg di olanzapina orale (€ 1,91; prezzo al pubblico di olanzapina generico 28 compresse da 10 mg € 53,41, ottobre 2011), sia a quello di 4 mg di risperidone (€ 0,90; prezzo al pubblico di risperidone generico 60 compresse da 4 mg € 63,25, ottobre 2011).

Per quanto riguarda la formulazione parenterale, la somministrazione intramuscolo di aripirazolo ha un costo di € 5,02 per ogni iniezione, paragonabile a quello della olanzapina intramuscolo (€ 4,77 flaconcino da 10 mg).

### Sicurezza

La tollerabilità degli antipsicotici è un aspetto di particolare importanza considerato l'impatto negativo degli effetti avversi sull'aderenza al trattamento con questi farmaci.

Una rassegna sulla sicurezza e la tollerabilità dell'aripirazolo [15] ha evidenziato che gli effetti avversi riportati durante gli studi clinici con un'incidenza superiore al 2% e in percentuale doppia rispetto al placebo sono stati: acatisia, ansia, sedazione, tremore, irrequietezza, sindrome extrapiramidale, visione offuscata, dolore alle estremità, mialgia, spasmi muscolari, vomito, secchezza delle fauci, ipersalivazione, aumento di peso, capogiri e insonnia. Tali effetti sono risultati simili nella popolazione degli adolescenti e degli anziani. Per questi ultimi si è registrato un aumento dell'incidenza di effetti cardiovascolari (ictus, TIA) anche fatali.

Una meta-analisi Cochrane [12] ha riportato che l'aripirazolo, rispetto agli antipsicotici tipici, presenta una minor incidenza di sintomi extrapiramidali, soprattutto acatisia. Inoltre, aripirazolo ha causato meno spesso iperprolattinemia, tachicardia sinusale e visione offuscata, ma ha aumentato il rischio di vertigini e nausea.

Diversi studi hanno confrontato il profilo di sicurezza dell'aripirazolo con quello di altri antipsicotici atipici. In particolare, due meta-analisi, riguardanti 9 antipsicotici, hanno concluso che l'aripirazolo è meglio tollerato di altri in merito a sedazione, aumento di peso, effetti sul glucosio e sui lipidi ematici, aumento della prolattina, sindrome extrapiramidale e prolungamento dell'intervallo QT [16, 17,18].

## **B) Disturbo Bipolare**

### **Trattamenti già disponibili**

I trattamenti già disponibili sono distinti in base all'uso come trattamento o come prevenzione nel disturbo bipolare. Trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I: risperidone, quetiapina, olanzapina, acido valproico, (litio in caso di disturbo non grave). Prevenzione di un nuovo episodio maniacale: olanzapina, acido valproico, litio, (lamotrigina o carbamazepina, se anche le combinazioni tra i precedenti non sono efficaci).

### **Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità**

L'efficacia dell'aripiprazolo nel trattamento acuto dell'episodio di disturbo bipolare è stata valutata in 5 studi, 3 dei quali presentavano come confronto il placebo, e nei restanti 2 litio e aloperidolo. Tutti gli studi avevano una durata di 3 settimane. L'endpoint primario era rappresentato dal miglioramento della sintomatologia valutato tramite scale YMRS (Young Mania Rating Scale), una scala che valuta il grado dei sintomi maniacali come irritabilità, comportamento aggressivo, stato di eccitazione, aumento dell'attività, disturbi del linguaggio del pensiero: i soggetti erano considerati responders se mostravano un miglioramento del 50% di tali sintomi. In tutti gli studi il tasso di drop-out è stato elevato (50-60%) e circa la metà dei pazienti sono usciti dallo studio per mancanza di efficacia. Tra gli studi in cui il confronto era rappresentato dal placebo, uno non ha dimostrato alcuna differenza tra il placebo e l'aripiprazolo, mentre negli altri due il farmaco si è rivelato più efficace del placebo. Inoltre, l'aripiprazolo è risultato di efficacia comparabile al litio (litio 45.8% vs 46.8% aripiprazolo) e all'aloiperidolo (aloiperidolo 49.8% vs 47% aripiprazolo) nel raggiungimento dell'endpoint primario [1].

Gli studi randomizzati nel trattamento a lungo termine con aripiprazolo nel disturbo bipolare per la valutazione di efficacia sulla prevenzione delle recidive depressive e maniacali si limitano al "Keck Trial" [19]. Lo studio è stato progettato dall'Aripiprazole Study Group e sponsorizzato dalla casa produttrice del prodotto stesso, Bristol-Myers Squibb. Lo studio è stato oggetto di due pubblicazioni; la prima pubblicazione descrive la prima fase, in doppio cieco, di durata pari a 26 settimane [20], mentre la seconda descrive la fase di estensione, durata per le successive 74 settimane [19]. È stato identificato anche un sottogruppo post hoc di analisi dei dati del "Keck trial" che si riferiva ai partecipanti con la variante a cicli rapidi del disturbo bipolare.

Sebbene il "Keck trial" [19] rappresenti lo studio in virtù del quale aripiprazolo ha ricevuto l'indicazione, approvata dalla FDA, per il trattamento di mantenimento del disturbo bipolare, si evidenziano alcune criticità:

1. la durata del "Keck trial" appare insufficiente per dimostrare un'efficacia in termini di prevenzione delle recurrences del disturbo bipolare;
2. la fase in doppio cieco era basata su un campione di pazienti che avevano già risposto al farmaco durante la fase di stabilizzazione, e tale fattore rende meno generalizzabili i risultati;
3. la sospensione del trattamento, prevista nella fase di randomizzazione, potrebbe aver determinato una coesistenza di effetti dovuti alla brusca interruzione del trattamento e di effetti benefici del trattamento nel corso della fase di continuazione. Tutti gli effetti benefici del trattamento, infatti, si sono verificati durante la fase in doppio cieco dello studio e solo un ridotto miglioramento è stato ottenuto nella fase di estensione;
4. la percentuale di pazienti che hanno completato del trial, pari all'1,3%, rappresenta un'estrapolazione poco valida per trarre conclusioni significative.

Di seguito sono esaminati in dettaglio gli elementi di criticità del "Keck trial".

- 1) *Durata insufficiente per dimostrare l'efficacia nel periodo di mantenimento*

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Nella fase iniziale del “Keck trial” la stabilità è stata definita dal fatto che i partecipanti mantenessero punteggi nelle scale YMRS e MADRS che corrispondevano all’assenza di sintomi per almeno 6 settimane consecutive. Per soddisfare tale criterio, i partecipanti al trial sono rimasti nella fase di stabilizzazione per circa 89 giorni. A differenza di quanto affermato dall’autore, data la storia naturale del disturbo bipolare, il protocollo sperimentale del “Keck trial” appare inadatto alla valutazione dell’efficacia di aripiprazolo nella terapia di mantenimento del disturbo bipolare. La natura episodica e la ricorrenza del disturbo, infatti, richiede un’osservazione dei pazienti di durata sufficiente per dimostrare l’efficacia di mantenimento e/o profilattica del trattamento. “Siccome la storia naturale del disturbo bipolare è di per sé ricorrente, in media, ogni 16-18 mesi, una corretta profilassi non può essere valutata in 6-12 mesi”. Nonostante il dibattito sia ancora aperto, l’idea che la dimostrazione di una reale efficacia profilattica richieda uno studio di durata maggiore di quella tipicamente utilizzata, è stata supportata anche da altre ricerche correnti.

### 2) *Limitata possibilità di generalizzare i risultati per la selezione operata sul campione*

Solo i partecipanti che hanno risposto ad aripiprazolo nella fase di stabilizzazione del trial sono stati inclusi nella fase in doppio cieco. Dei 567 partecipanti entrati nella fase di stabilizzazione soltanto 206 hanno completato tale fase; l’efficacia del farmaco nella fase di doppio cieco è stata valutata su 161 partecipanti. Ciò significa che 361 (74%) dei 567 partecipanti che sono entrati nella fase di stabilizzazione sono stati esclusi dalla randomizzazione a causa di eventi avversi, mancanza di efficacia del trattamento, assenza di consenso e altre ragioni descritte nella pubblicazione; mentre è rimasto un selezionato gruppo di partecipanti che, avendo risposto favorevolmente al trattamento con aripiprazolo nella fase di stabilizzazione, sono stati successivamente randomizzati. Tale struttura sperimentale potrebbe aver avuto l’effetto di creare alcuni bias nei risultati del trial e, anche qualora tali bias non si siano verificati, tale campione selezionato non può essere generalizzato alla maggior parte delle persone affette da disturbo bipolare. Tale limitazione nella modalità di randomizzazione è stata riconosciuta da lungo tempo, essendo analoga a quella presente nella maggior parte degli studi randomizzati di prima generazione, volti a valutare l’uso del litio nel trattamento di mantenimento del disturbo bipolare. Anche in questi studi, infatti, vengono preferenzialmente selezionati per la randomizzazione i pazienti responsivi al litio.

### 3) *Possibile coesistenza di effetti dovuti alla brusca interruzione del trattamento ed effetti benefici del trattamento stesso*

Il protocollo sperimentale, basato sulla brusca interruzione del trattamento in un sottogruppo di pazienti, potrebbe permettere di ottenere risultati positivi nel prevenire le ricadute anche in assenza di un effetto reale del farmaco. Nel “Keck trial”, infatti, il campione randomizzato è stato selezionato su un gruppo di partecipanti che avevano già risposto ad aripiprazolo nella fase di stabilizzazione e che pertanto erano maggiormente predisposti a sperimentare una ricaduta per cause iatrogene una volta che il farmaco venisse bruscamente interrotto nella fase in doppio cieco. È noto come la brusca interruzione del trattamento, o anche la riduzione improvvisa, di un farmaco utilizzato nella terapia di mantenimento siano in grado di provocare una ricaduta in pazienti affetti da disturbo bipolare. Tale “effetto rebound nel bipolare” è stato descritto più spesso per il litio, ma è stato osservato anche nel contesto di una brusca sospensione di farmaci antiepilettici, antipsicotici e antidepressivi somministrati a pazienti con disturbi dell’umore e disturbi psicotici.

### 4) *Ridotta percentuale di pazienti che abbiano completato in modo globale lo studio*

Solo 7 dei 39 (18%) partecipanti trattati con aripiprazolo e 5 dei 27 (19%) trattati con placebo hanno completato la fase di estensione di 74 settimane. La percentuale di completamento del gruppo trattato con il farmaco è particolarmente limitata. Dei 633 partecipanti al trial, esclusi gli 83 partecipanti trattati con placebo nella fase di estensione, solo 7 partecipanti trattati con aripiprazolo hanno completato la 100° settimana. Tale numero rappresenta meno dell’ 1,3% dei partecipanti

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

trattati con aripiprazolo. La percentuale di completamento limita sostanzialmente la generalizzabilità dei risultati del trial, dal momento che i partecipanti che hanno completato il protocollo non sono rappresentativi del campione di partecipanti arruolati e/o randomizzati nello studio. Le differenze significative tra partecipanti che hanno completato e non hanno completato il trial è stata dimostrata in un trial randomizzato per la valutazione del valproato nei confronti del litio nel prevenire le ricadute nel disturbo bipolare.

### Costo

La valutazione del costo dell'utilizzo di aripiprazolo nel disturbo bipolare è identica a quella prevista per l'indicazione della schizofrenia, in quanto la dose raccomandata per il trattamento degli episodi maniacali è di 15 mg, pari a quella prevista per la terapia di mantenimento nella schizofrenia. Pertanto, il trattamento del disturbo bipolare con aripiprazolo ha un costo giornaliero di € 5,01 per la formulazione orale, mentre l'impiego della soluzione per via intramuscolo ha un costo di € 5,02 per ogni iniezione. Tale costo è superiore a quello dell'olanzapina generico (€ 1,91 per un dosaggio orale di 10 mg/die e € 4,77 per il flaconcino da 10 mg) e a quello del risperidone generico (€ 1,41 per un dosaggio di 4 mg/die), similmente impiegati nel disturbo bipolare.

### Sicurezza

Gli effetti avversi emersi sono stati di grado da lieve a moderato e sostanzialmente simili a quelli osservati in passato nella popolazione di pazienti schizofrenici trattati con aripiprazolo. Non è emerso nessun aspetto inatteso inerente la sicurezza. Negli studi a 3 settimane controllati con placebo gli eventi avversi che hanno portato con maggiore frequenza all'interruzione dello studio sono stati episodi maniacali e acatisia. Considerando tutti i pazienti trattati nei vari studi con aripiprazolo, l'incidenza di eventi avversi che hanno portato all'interruzione dalla terapia sono stati del 17,6%. Nello studio esteso a 100 settimane il 72% dei pazienti nel gruppo placebo e il 78% dei pazienti in aripiprazolo hanno riportato almeno un effetto collaterale; gli eventi avversi seri sono stati riportati più frequentemente nel gruppo placebo. Il profilo di tollerabilità di aripiprazolo si è confermato favorevole anche nel lungo termine sotto i vari profili considerati.

---

## Conclusioni

### Schizofrenia

Aripiprazolo è un antipsicotico che, sulla base degli studi disponibili, per lo più riferiti a trattamenti di 4-6 settimane, ha dimostrato un'efficacia analoga a quella di aloperidolo e risperidone ma inferiore a olanzapina. I potenziali vantaggi attribuiti ad aripiprazolo (migliore tollerabilità in termini di sintomi extrapiramidali, sindrome metabolica, prolattinemia) necessitano di conferme provenienti da studi di maggiore durata e dalla farmacovigilanza.

Il farmaco, anche in relazione al suo rapporto costo/efficacia poco favorevole, dovrebbe essere riservato ai pazienti (adulti o adolescenti) in cui gli effetti avversi di altri antipsicotici rendono impraticabile il proseguimento della terapia.

### Disturbo bipolare

L'aripiprazolo presenta una buona tollerabilità da parte dei pazienti con disturbo bipolare; tuttavia, questo vantaggio non compensa l'attuale mancanza di evidenze sull'efficacia del farmaco in questa patologia nel lungo termine.

Tenuto conto delle scarse prove di efficacia e della disponibilità di opzioni terapeutiche per la medesima patologia, la CRF esprime parere negativo all'inserimento dell'aripiprazolo per il disturbo bipolare nel PTR.



## Bibliografia

1. 2011) EPAR European Public Assessment Report, Abilify.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000471/human\\_med\\_000619.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000471/human_med_000619.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). 2.  
Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA (2003) Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 160:290-296
3. Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O (2002) Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf* 25:1107-1116
4. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373:31-41
5. Lewis S, Lieberman J (2008) CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry* 192:161-163
6. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo LC, Schwarz S, Davis JM (2009) A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166:152-163
7. Leucht S, Kissling W, Davis JM (2009) Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med* 39:1591-1602
8. National Institute for Health & Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Mental Health (2009) Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline Number 82. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG82FullGuideline.pdf>.
9. Essali A, Al Haj HN, Li C, Rathbone J (2009) Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD000059
10. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG (2003) Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 64:1048-1056
11. El Sayeh HG, Morganti C (2006) Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* %19;CD004578
12. Bhattacharjee J, El Sayeh HG (2008) Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD006617
13. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El Sayeh HG, Kissling W, Leucht S (2009) Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD006569
14. Belgamwar RB, El Sayeh HG (2011) Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD006622
15. Pae CU (2009) A review of the safety and tolerability of aripiprazole. *Expert Opin Drug Saf* 8:373-386
16. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123:225-233

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

17. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S (2010) Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons. *Schizophr Bull*
18. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, Lavange LM, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Nussbaum AM, Lieberman JA (2011) A Randomized Trial Examining the Effectiveness of Switching From Olanzapine, Quetiapine, or Risperidone to Aripiprazole to Reduce Metabolic Risk: Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 168:947-956
19. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN, Sanchez R (2007) Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 68:1480-1491
20. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN, Sanchez R (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 67:626-637

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 Novembre 2011

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

**PEGFILGRASTIM**

Febbraio 2004  
Revisione Settembre 2005

## Assessorato alla Sanità – Commissione Regionale del Farmaco

### Pegfilgrastim

#### Indicazioni registrate

Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplatiche). Recentemente il pegfilgrastim è stato riclassificato in fascia A, nota 30 bis, PT/PHT al prezzo di 1000 Euro ex-factory con un prezzo di cessione alle strutture pubbliche di 690 Euro (sconto 31%).

#### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per l'indicazione sopra indicata, il trattamento di riferimento è il filgrastim e congeneri. Questi ultimi hanno anche altre indicazioni (neutropenia cronica grave; trapianto di midollo osseo; neutropenia HIV-correlata o correlata ai farmaci antiretrovirali in pazienti pluritrattati che necessitano di farmaci ad azione neutropenizzante; mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico [pbpc] nei donatori sani), non autorizzate per il pegfilgrastim. Si ricordi, in proposito, che rimane valida la raccomandazione a suo tempo emanata dalla CRF (all'epoca dell'introduzione in PTR del filgrastim) e cioè che il trattamento della neutropenia da chemioterapia antitumorale è giustificato quando la conta dei neutrofili scenda al di sotto di 500/microlitro.

#### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Una dose sottocutanea di 6 mg di pegfilgrastim per ciclo di chemioterapia è risultata terapeuticamente equivalente a dosi ripetute s.c. di 5 mcg/kg/die di filgrastim senza significative differenze nell'incidenza e nelle severità degli effetti avversi. Negli studi di Holmes et al. (2002) e di Green et al. (2003), in donne con cancro della mammella trattate con 4 cicli di docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> e doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup>, il pegfilgrastim ha determinato un effetto confrontabile con quello di circa 11 giorni di trattamento quotidiano con filgrastim. Tuttavia, ciò non suggerisce che un tale numero di somministrazioni ripetute di filgrastim sia quello più usuale in questo tipo di trattamento. Infatti, diversi studi clinici che utilizzavano dosi equivalenti di doxorubicina e taxolo in media usavano una quantità di filgrastim da 5 a 9 fiale. (Javier Pérez-Calvo Haematologica 2001; Citron ML 2003; Sandler AJClin Onc 1998).

#### Conseguenze del nuovo trattamento

In merito alla collocazione in terapia del pegfilgrastim, va rilevato che:

- Non v'è alcuna dimostrazione di vantaggi di efficacia e tollerabilità tra pegfilgrastim e filgrastim in termini di profondità e durata della neutropenia, frequenza della neutropenia febbrile, mediana del tempo di risoluzione della neutropenia e durata della neutropenia di grado 4.
- Non vi sono dati per il suo uso nei bambini o in adulti con peso < 45 kg.
- Vi è una minore flessibilità nella scelta della dose minima efficace.
- Non v'è beneficio clinico nel raggiungere e mantenere una conta di neutrofili >10.000 mm<sup>3</sup>, anzi potrebbe teoricamente essere vero l'opposto, in quanto un nuovo ciclo di chemioterapia non potrebbe essere avviato se la conta superasse i 10.000 neutrofili. A questo riguardo va ricordato che il pegfilgrastim vanta un effetto "autolimitante", in quanto una elevazione dei neutrofili inattiverebbe il pegfilgrastim stesso.

L'unico vantaggio riconoscibile è quello di una maggiore comodità di somministrazione del pegilato (dose unica), ma tale facilità potrebbe però aumentare il rischio di abuso del fattore di crescita, dato l'accertato frequente uso inappropriato di detti fattori documentato in letteratura (Bennett et al., 1999). Inoltre, a fronte di un potenziale vantaggio della forma pegilata in termini di compliance del paziente e di riduzione degli interventi medici per il monitoraggio della risposta ematologica, va considerato lo svantaggio della irreversibilità di questa somministrazione long-acting in caso di eventi avversi seri che richiedessero la sospensione del trattamento.

#### Conclusione

La CRF ribadisce, per la forma non pegilata di filgrastim e per i suoi congeneri, i criteri d'impiego da essa stabiliti negli anni Novanta (neutrofili ≤500/microlitro). Ricorda per il pegfilgrastim l'osservanza delle sole indicazioni registrate e il dettato della nota 30bis, secondo il quale nuove indicazioni che dovessero intervenire saranno oggetto di rinegoziazione del prezzo prima di estendere ad esse la rimborsabilità. Da ultimo, la CRF richiama le limitate circostanze in cui il pegfilgrastim può trovare un ruolo nel trattamento delle neutropenie profonde e prolungate e cioè nei casi in cui il trattamento chemioterapico determinerebbe una conta di neutrofili ≤500/microlitro per un periodo superiore ai 7 gg e quando il mantenimento della intensità della dose chemioterapica è importante per la sopravvivenza (tumori chemiosensibili quali infomi, carcinoma mammario e carcinoma del testicolo). Ovviamente ciò non suggerisce che la "copertura" con pegfilgrastim consigli di aumentare la posologia ottimale.

Si ritiene infine che il farmaco vada utilizzato solo in distribuzione diretta, con richiesta motivata personalizzata (precisando il tipo di neoplasia e il tipo di protocollo chemioterapico che è stato effettuato) anziché piano terapeutico, considerato che l'impiego riguarda una confezione per volta.

- Bennett CL, Weeks JA, Somerfield MR, Feinglass J, Smith TJ. *J Clin Oncol* 1999 Nov;17(11):3676-81.
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. *J Clin Oncol* 2003 Apr 15;21(8):1431-9.

- Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, Siena S, Lalisang RI, Samonigg H, Clemens MR, Zani V, Liang BC, Renwick J, Piccart MJ. *Ann Oncol* 2003 Jan;14(1):29-35
- Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, Glaspy J, Moore M, Meza L, Wiznitzer I, Neumann TA, Hill LR, Liang BC. *J Clin Oncol* 2002 Feb 1;20(3):727-31
- Perez-Calvo J, Fernandez-Hidalgo O, Subira ML, Martin-Algarra S, Salgado E, Brugarolas A. *Haematologica* 2001 Jan;86(1):100-1
- Sandler A, Fox S, Meyers T, Rougraff B. *Am J Clin Oncol* 1998 Jun;21(3):241-5.

Versione approvata nella seduta della CRF del 15 settembre 2005

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

STRONZIO RANELATO

Settembre 2005  
Revisione marzo 2008

## Stronzio Ranelato

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con la seguente indicazione “Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.”

Il ranelato di stronzio è costituito da due atomi di stronzio, che rappresenta la componente farmacologicamente attiva, e da una molecola di acido ranelico. Lo stronzio è strettamente correlabile al calcio dal punto di vista sia chimico sia fisico; si lega all'osso ed interviene sul metabolismo osseo in un duplice modo, aumentando la formazione ossea e riducendone il riassorbimento.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La terapia dell'osteoporosi si basa sull'utilizzo di calcio e vitamina D e, per la profilassi secondaria di fratture osteoporotiche, di bifosfonati (alendronato, risedronato) e raloxifene. Per quanto riguarda gli estrogeni, il loro ruolo attuale nella terapia dell'osteoporosi andrebbe considerato marginale a seguito delle numerose evidenze sul loro rapporto beneficio/rischio. Da qualche tempo è disponibile la teriparatide, il cui ruolo in terapia è tutt'ora oggetto di discussione (vedi scheda CRF).

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici sul ranelato di stronzio derivano da due ampi studi verso placebo, il TROPOS<sup>1</sup> e il SOTI<sup>2</sup>. Lo studio TROPOS ha valutato principalmente l'efficacia dello stronzio ranelato nel prevenire le fratture non vertebrali, fornendo altresì dati per sottogruppi relativamente alle fratture vertebrali. A tale scopo, 5091 donne in postmenopausa con osteoporosi sono state randomizzate al trattamento con stronzio (2 gr/die) verso placebo + supplementi di calcio e di vitamina D in entrambi i gruppi. La durata prevista dello studio era di 5 anni, tuttavia i dati forniti si riferiscono ai primi 3 anni di trattamento. Nel campione in studio è stata osservata una riduzione del 16 % del rischio di fratture non vertebrali [RR = 0.84; 95% CI (0.702; 0.995)] e una riduzione del 19% del rischio di fratture osteoporotiche maggiori non vertebrali [RR = 0.81; 95% CI (0.66; 0.98)]. Il dato relativo alla riduzione del rischio di fratture dell'anca non è risultato significativo per l'intero campione osservato, tuttavia, in un sottogruppo di donne ad alto rischio di frattura dell'anca (1977 donne di età ≥ 75), si è osservata una riduzione del 36% di tale rischio [RR = 0,64; CI 0,412; 0,997]. Nel sottogruppo di soggetti sottoposto a controllo radiografico annuale della colonna vertebrale (N = 3640) si è osservata una riduzione del 39% del rischio di nuove fratture vertebrali [RR = 0.61; 95% CI (0.51; 0.73)].

Lo studio SOTI ha valutato l'efficacia dello stronzio ranelato vs placebo (2 gr/die + supplementi di calcio e di vitamina D per 3 anni) nella riduzione delle fratture vertebrali in 1649 donne osteoporotiche in postmenopausa con bassa BMD e con almeno una frattura vertebrale. Alla fine del primo anno di trattamento si è osservata una riduzione del 49% del rischio di nuove fratture vertebrali [RR = 0.51; CI (0.36; 0.74)] e del 41% a tre anni di trattamento [RR = 0.59; CI (0.48; 0.73)]. L'NNT risultante è di 9 pazienti da trattare per tre anni al fine di prevenire una frattura vertebrale. In entrambi gli studi clinici, lo stronzio ranelato è risultato ben tollerato. La reazione avversa più comunemente riportata è stata la diarrea.

Secondo una rassegna sistematica sui trattamenti per l'osteoporosi contenente anche una metanalisi ITT risedronato e alendronato<sup>3</sup>, il risedronato e lo stronzio ranelato si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di fratture non vertebrali (analisi ITT), con la differenza che, nel caso del ranelato, tale evidenza emerge da un solo studio clinico verso placebo. La meta-analisi ha evidenziato come entrambi i bifosfonati, risedronato e alendronato, risultino efficaci nei confronti del medesimo end-point (fratture non vertebrali).

Rassegne successive<sup>4,5</sup> hanno concluso che sono necessari ulteriori studi per confermare il meccanismo di azione e dati a lungo termine sulle fratture, insieme a studi comparativi che valutino l'efficacia dello stronzio ranelato in confronto ad altre terapie come i bifosfonati.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha acquisito nuove informazioni sulla sicurezza del farmaco, per quanto riguarda il rischio di una grave reazione allergica denominata “rash cutaneo con sintomi sistemici di eosinofilia, (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)”. Dalla commercializzazione del farmaco nel 2004, 16 casi di tale sindrome sono stati riportati e i sintomi si sono verificati da 3 a 6 settimane dall'inizio del trattamento. Tutti i casi sono stati gravi e hanno richiesto il ricovero ospedaliero, si sono verificate anche due morti. Il ritardo nella correlazione tra il trattamento con stronzio ranelato e la sindrome

DRESS ha comportato un ritardo nella sospensione del farmaco e ciò potrebbe aver peggiorato l'esito di questi pazienti. Il Comitato scientifico per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che l'uso di stronzio ranelato è collegato ad un aumento del rischio di sindrome DRESS, precisando che i pazienti che presentano i sintomi della sindrome devono immediatamente interrompere il trattamento e contattare il proprio medico.

## Conclusioni

Sulla base dei dati disponibili, e in attesa di dati che confrontino direttamente il ranelato di stronzio con i bifosfonati, la CRF ritiene che il farmaco in oggetto debba essere considerato un'alternativa in donne che rientrano nei criteri stabiliti dalla nota AIFA 79 e che non tollerano o non rispondono a dosi terapeutiche di bifosfonati e di raloxifene.

## Bibliografia

1. Reginster JY et al., Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816–2822
2. Meunier P J et al., The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
3. Boonen S et al., Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int.* 2005 Jun 29; [Epub ahead of print]
4. O'Donnell S, et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Available in *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; Issue 4. Chichester: John Wiley; 2006
5. 7. Stevenson M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-134.

Documento approvato nella seduta della CRF del 15 settembre 2005  
Revisione approvata nella seduta della CRF del 20 marzo 2008



*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

TEMOZOLOMIDE

Settembre 2005

## TEMOZOLOMIDE

### Indicazioni terapeutiche registrate

Glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo terapia standard.

La temozolomide (TMZ) è un agente alchilante orale della famiglia delle triazine, chimicamente correlato alla dacarbazina.

### Evidenze disponibili per il farmaco

Si possono suddividere in quelle riguardanti le indicazioni registrate (a, b) e altre, riguardanti una condizione attualmente in corso di esame da parte dell'EMeA (c), e quindi da considerare tra gli usi non autorizzati (*off-label*).

#### a) Glioma maligno in recidiva o progressione

L'efficacia clinica della Temozolomide nel glioblastoma multiforme alla prima ricaduta dopo intervento chirurgico e radioterapia è stata studiata in uno studio clinico randomizzato di fase II nel quale la temozolomide era confrontata con la procarbazina su 225 pazienti (il 67 % dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea)<sup>1</sup>. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico.

	Procarbazina	Temozolomide
PFS* 6 mesi	8%	21%
OS** 6 mesi	44%	60%

\* *Progression-Free Survival*

\*\* *Overall Survival*

In questo studio randomizzato, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per la temozolomide che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato  $p = 0,008$ ) con una PFS rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank  $p = 0,0063$ ). La sopravvivenza mediana per la temozolomide e la procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank  $p = 0,33$ ). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvissuti è stata significativamente maggiore nel braccio della temozolomide (60 %) che in quello della procarbazina (44 %) (chi-quadrato  $p = 0,019$ ). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS (*Karnofsky Performance Score*) di 80 o migliore. I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per la temozolomide rispetto alla procarbazina come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (diminuzione di KPS a  $< 70$ , o un calo di almeno 30 punti). I tempi medi di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per la temozolomide che per la procarbazina (test log rank  $p = < 0,01$  a 0,03). La progressione di malattia è associata con un rapido deterioramento della QoL (*Quality of Life*). I pazienti trattati con TMZ che vanno in RC (*Complete Response*), RP (*Partial Response*) o SD (*Stable Disease*) hanno una QoL migliore che dura più a lungo rispetto ai pazienti trattati con procarbazina<sup>2</sup>.

#### b) Astrocitoma anaplastico

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia della temozolomide nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la sopravvivenza libera dalla progressione a 6 mesi è stata pari al 46 %<sup>5</sup>. La sopravvivenza mediana libera dalla progressione è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il gruppo di popolazione intent-to-treat. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda l'istologia della popolazione eleggibile, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

### c) Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Il glioblastoma (GBM) è la forma più frequente di tumore cerebrale primitivo nell'adulto incidenza 7:100000 ed è associata ad una cattiva prognosi. La mediana di sopravvivenza è generalmente inferiore ad 1 anno dalla diagnosi. Fino ad oggi la terapia standard è stata la resezione chirurgica seguita da radioterapia (RT). La radioterapia postchirurgica ha dimostrato 30 anni fa di migliorare la sopravvivenza da 4 ad 8 mesi. Diversi trials hanno investigato la terapia sistemica adiuvante a base di nitrosurea, senza evidenziare un incremento di sopravvivenza statisticamente significativo rispetto alla sola RT. Una metanalisi che ha preso in considerazione 12 studi controllati randomizzati di terapia adiuvante nei tumori cerebrali di alto grado (63% GBM), ha dimostrato un aumento significativo del 5% di sopravvivenza a due anni rispetto alla sola radioterapia (20% vs 15%)<sup>3</sup>.

Più recentemente l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e il Brain Tumor and Radiotherapy Groups e il National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) hanno condotto uno studio randomizzato, multicentrico (85 centri) di fase III per confrontare questo nuovo regime concomitante versus la sola radioterapia in pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma.

Lo studio EORTC/NCIC ha randomizzato 573 pazienti di età media 56 anni di cui l'84 % era stato sottoposto a chirurgia debulking. Con un follow-up mediano di 28 mesi la sopravvivenza mediana era di 14,6 mesi nel braccio sperimentale versus 12,1 mesi nel braccio con solo radioterapia. La sopravvivenza a due anni era 26,5% nel braccio RT+TMZ versus 10 % nel braccio solo RT. Il trattamento concomitante è ben tollerato con solo il 7% di tossicità ematologica di grado 3-4.

	<b>Solo radioterapia</b>	<b>Radioterapia + TMZ</b>
Sopravvivenza Mediana	12,1 mesi	14,6 mesi
Sopravvivenza a 2 anni	10,4 %	26,5%

Questo trial prospettico randomizzato è il primo ad aver dimostrato un beneficio di sopravvivenza statisticamente significativo in pazienti con nuova diagnosi di GBM<sup>4</sup>.

### Conclusioni

Nel glioblastoma e nell'astrocitoma anaplastico in recidiva o progressione, le evidenze della letteratura consistono in uno studio di fase II randomizzato (glioblastoma) e di uno studio di fase II multicentrico e prospettico (astrocitoma anaplastico).

Tali evidenze, benché limitate, dimostrano una superiorità di Temozolomide rispetto alla procarbazine nel glioblastoma multiforme e una sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi nel 46% dei casi trattati.

In considerazione della gravità e della cattiva prognosi di questa patologia e della assoluta mancanza di farmaci alternativi di pari attività o efficacia, i dati di letteratura disponibili ne giustificano l'inserimento nel Prontuario Terapeutico Regionale con le indicazioni registrate.

Ad oggi, non sono disponibili dati a sostegno dell'utilizzo della temozolomide nei tumori cerebrali secondari, nei quali l'uso della temozolomide non è giustificato.

### Bibliografia

- 1) Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer 2000;83:588-93.
- 2) Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados M. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2000;18:1481-91.
- 3) Steward LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. Lancet 2002; 359:1011-1018.
- 4) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005; 352; 987-996.
- 5) Yung WKA, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol. 1999; 17:2762-71

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Parere relativo a:*

Prescrizioni di Clopidogrel a carico del SSR per pazienti  
con un nuovo episodio di sindrome coronarica acuta

Novembre 2005

**PARERE SULLE PRESCRIZIONI DI CLOPIDOGREL A CARICO DEL SSR  
PER PAZIENTI CON UN NUOVO EPISODIO DI SINDROME CORONARICA  
ACUTA**

In merito alle richieste di prescrizione a carico del SSR di un secondo ciclo di clopidogrel in pazienti con un nuovo episodio di sindrome coronarica acuta, la Commissione Regionale del Farmaco esprime il seguente parere.

Il clopidogrel è prescrivibile a carico del SSN solo nei limiti definiti dalla nota AIFA 9bis:

La prescrizione a carico del SSN su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile fino a 12 mesi, dei centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano è limitata ai pazienti con:

sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q) in associazione con ASA a basse dosi.

La nota, pertanto, limita la prescrizione di clopidogrel ai soggetti che hanno un episodio di sindrome coronarica acuta..." e ad un periodo massimo di 12 mesi.

Tuttavia se un soggetto già trattato con clopidogrel manifesta un nuovo episodio di "sindrome coronarica acuta...", il medico può decidere di redigere un nuovo piano terapeutico, indipendentemente dalla durata del trattamento precedente con clopidogrel. Nel caso il nuovo episodio si manifesti in corso di trattamento con clopidogrel, il nuovo piano terapeutico sostituisce il precedente.

L'episodio di sindrome coronarica acuta, sia il primo che gli eventuali successivi, deve essere documentato, compreso l'avvenuto ricovero.

Si ricorda che la durata ideale del trattamento con clopidogrel è di 6 mesi, pertanto gli usi per durate superiori dovrebbero essere assai poco frequenti.

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

CINACALCET

Novembre 2005  
Revisione Novembre 2007

## Cinacalcet

### Azione del farmaco e indicazioni terapeutiche registrate

Il cinacalcet è il primo farmaco ad azione calcimimetica; infatti aumenta la sensibilità dei recettori calcio-sensibili della paratiroide nei confronti del calcio extracellulare e riduce la secrezione di ormone paratiroideo e i livelli di calcemia.

E' stato approvato con procedura centralizzata EMEA per le seguenti indicazioni:

1. Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale in stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento; può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D.

E' disponibile in compresse rivestite nei dosaggi da 30, 60 e 90 mg, da somministrare per via orale una volta al giorno durante il pasto;

2. Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con carcinoma paratiroideo.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Nell'iperparatiroidismo secondario a insufficienza renale in trattamento dialitico attualmente si utilizzano, oltre alla dieta, vitamina D e chelanti del fosforo, a base o meno di sali di calcio; l'obiettivo è quello di raggiungere i seguenti valori target: iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al disotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, calcemia corretta per l'albuminemia compresa tra 8,4 e 9,5 mg/dl e fosfatemia < 5,5 mg/dl.

La paratiroidectomia chirurgica è da riservare in caso di fallimento delle terapie farmacologiche.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

#### • Iperparatiroidismo secondario

La documentazione disponibile a supporto dell'impiego del farmaco comprende :

- una revisione sistematica Cochrane;
- una serie di RCT condotti su casistiche limitate di pazienti;
- 3 RCT di ampie dimensioni di confronto vs placebo; per due di questi RCT è stata pubblicata l'analisi dei dati combinati

I tre studi clinici, più rilevanti come numerosità, hanno valutato in modo randomizzato e in doppio cieco l'efficacia di cinacalcet rispetto al placebo in pazienti con le seguenti caratteristiche : pazienti con insufficienza renale in stadio terminale (ESRD), in dialisi peritoneale o emodialisi, con iperparatiroidismo secondario non controllato dalla terapia standard. I valori medi al basale di iPTH erano > 500 pg/ml, nonostante oltre il 70% dei pazienti arruolati fosse già in trattamento con vitamina D e/o oltre il 90% dei pazienti assumesse chelanti del fosforo. I protocolli degli studi prevedevano la continuazione, per entrambi i gruppi a confronto, della terapia standard in corso, oltre al trattamento sperimentale. La durata degli studi è stata di 6 mesi circa.

Mediamente nei pazienti trattati con cinacalcet sono state osservate riduzioni significative dell'iPTH, del prodotto calcio-fosforo sierico (Ca x P), della calcemia e fosfatemia rispetto ai pazienti del gruppo placebo; i risultati sono sovrapponibili in tutti gli studi.

In particolare nello studio di Lindberg, l'endpoint primario (ovvero la percentuale di pazienti con livelli di iPTH ≤250 pg/ml) è stato raggiunto nel 39% di quelli trattati con cinacalcet e nel 7% di quelli che hanno ricevuto il placebo. I soggetti arruolati sono stati stratificati rispetto alla modalità di dialisi e gli emodializzati anche rispetto ai valori di PTH basale. Tra gli emodializzati che ricevono cinacalcet la percentuale di riduzione media di iPTH rispetto al basale è diminuita con l'aumentare dei livelli basali di PTH.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, circa il 65% dei pazienti trattati con cinacalcet ha raggiunto una riduzione ≥ 30% dei livelli di iPTH rispetto al 13% dei pazienti del gruppo controllo. Inoltre sono state registrate differenze statisticamente significative a favore del gruppo cinacalcet anche per la riduzione media del prodotto Ca x P e per la percentuale di pazienti che rientrano nei livelli target del prodotto Ca x P, previsto dalle Linee Guida, indipendentemente dalle modalità di dialisi (peritoneale o emodialisi) e dalla durata della dialisi stessa.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Una Revisione Cochrane, che ha selezionato sull'argomento 8 studi clinici per un totale di 1429 pazienti (sono compresi anche gli studi registrativi sopra descritti), conferma che cinacalcet è in grado di apportare un significativo miglioramento di quei parametri biochimici (iPTH, prodotto Ca x P, calcemia e fostatemia) che sono stati correlati (in base a risultati di studi osservazionali) ad incremento della mortalità, del rischio vascolare e di osteite fibrosa; tuttavia l'effetto del farmaco su benefici clinicamente rilevanti come la riduzione della mortalità, del rischio cardiovascolare non è ancora stato dimostrato in studi clinici randomizzati controllati; rimangono inoltre da chiarire alcuni importanti punti, come il momento ottimale di inizio della terapia con cinacalcet e la sua efficacia nei differenti stadi della malattia renale cronica e dopo trapianto di rene.

Nei pazienti affetti da nefropatia cronica (CKD) e iperparatiroidismo secondario non sottoposti a dialisi, dati limitati (solo 54 pazienti) desunti da un unico studio a breve termine indicano che cinacalcet ha ridotto i livelli PTH in modo simile a quanto osservato nei pazienti con ESRD e iperparatiroidismo secondario in dialisi. Tali dati necessitano di ulteriori conferme.

### • Carcinoma paratiroideo

E' disponibile un solo studio clinico (non pubblicato), non randomizzato, non controllato in cui sono stati trattati con cinacalcet 29 pazienti [21 affetti da carcinoma paratiroideo, 8 da iperparatiroidismo primario non trattabile (per insuccesso o controindicazione della terapia chirurgica)] per un periodo di tempo fino a 2 anni (in media 188 giorni). Cinacalcet è stato somministrato a dosi da 30 mg due volte al giorno a 90 mg quattro volte al giorno. L'endpoint primario dello studio era la percentuale di pazienti in cui si osserva una riduzione della calcemia di  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l) alla fine della fase di titolazione. Nei pazienti con carcinoma paratiroideo la calcemia media è diminuita da 14,5 mg/dl a 12,4 mg/dl (da 3,6 mmol/l a 3,1 mmol/l). Quindici dei 21 pazienti con carcinoma paratiroideo hanno ottenuto una riduzione della calcemia  $\geq 1$  mg/dl, Diminuzioni simili dei livelli di calcemia sono state osservate nei pazienti con iperparatiroidismo primario non trattabile, ma i dati sono troppo limitati per permettere conclusioni riguardanti l'utilità di cinacalcet in questa patologia.

### *Effetti Collaterali*

Tra i pazienti che hanno assunto cinacalcet negli studi clinici, gli eventi avversi registrati con maggiore frequenza, sono nausea (circa il 31% dei pazienti) e vomito (circa il 27% dei pazienti): nella maggior parte dei casi si è trattato di eventi transitori e di gravità moderata. Altri sintomi quali mialgie, crampi, convulsioni e parestesie sono stati correlati ad una riduzione grave della calcemia (calcemia  $< 7,5$  mg/dl) indotta da cinacalcet, verificatasi nel 4% dei pazienti trattati con tale farmaco. In particolare, eventi convulsivi sono stati rilevati in circa l'1,7% dei pazienti (11 su 656 pazienti) trattati con cinacalcet verso 0,4% dei pazienti (2 su 470) del gruppo di controllo. La percentuale di pazienti che nel corso degli studi clinici ha interrotto il trattamento con cinacalcet a causa degli eventi avversi è circa il 15% verso l'8% del gruppo di controllo.

### **Cosa questo farmaco modifica/migliora, come modifica il trattamento di riferimento**

Il farmaco rappresenta un'opzione terapeutica aggiuntiva rispetto a quelle attualmente disponibili per il trattamento di pazienti affetti da insufficienza renale (ESRD) sottoposti a dialisi, che presentano un iperparatiroidismo secondario con parametri che non raggiungono i valori target raccomandati dalle linee guida, con la terapia standard ottimizzata.

Inoltre la riduzione graduale della calcemia indotta dal farmaco, è da intendere non tanto come effetto collaterale negativo ma come effetto terapeutico che può consentire di ottimizzare la terapia standard (chelanti del fosforo e/o dosaggi vit D).

### **Considerazioni relative ai costi**

Il farmaco ai fini della rimborsabilità è stato collocato in classe A; è soggetto a prescrizione medica limitativa (prescrizione di Centri Ospedalieri o di Specialisti) con piano terapeutico (PT). Il Cinacalcet è inserito nel PHT (Prontuario della distribuzione diretta). Il prezzo ex-factory (IVA esclusa) è di: 182 €/conf. (28 cpr da 30 mg) - 336 €/conf. (28 cpr da 60 mg) - 504 €/conf. (28 cpr da 90 mg).



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Il costo medio di un trattamento mensile varia, a seconda del dosaggio impiegato, da circa 182 € (30 mg/die x 28gg) a circa 1.008 € (180 mg/die x 28gg) per paziente, da aggiungere comunque alla terapia standard. Sulla base dei dati desunti dagli studi clinici il dosaggio medio utilizzato è di circa 50 mg/die.

### Conclusioni

I dati fino ad ora disponibili attestano che il cinacalcet, è in grado di ridurre in modo significativamente superiore rispetto al placebo i livelli di iPTH, in associazione ad un miglior controllo del prodotto Ca x P, in pazienti dializzati con ESDR, non adeguatamente controllati dalla terapia standard. Anche le recenti (febbraio 2007) Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia riportano le stesse conclusioni, con la precisazione che il cinacalcet è utilizzabile attualmente nei pazienti in emodialisi e dialisi peritoneale.

Anche se la riduzione dell'iPTH è un end point surrogato è importante osservare che i risultati di alcuni studi osservazionali hanno dimostrato una correlazione fra l'aumento del PTH e la mortalità cardiovascolare per cui in realtà tale end point è da considerare rilevante dal punto di vista clinico.

Sono in corso alcuni studi sperimentali sul cinacalcet che potranno fornire ulteriori informazioni in merito ad esiti clinicamente rilevanti come la riduzione delle calcificazioni cardiovascolari e dei tessuti molli e/o la riduzione della mortalità e quindi alla effettiva utilità del cinacalcet nella prevenzione delle complicanze associate all'iperparatiroidismo secondario.

L'associazione di cinacalcet con paracalcitolo non è supportata da evidenze in quanto non sono stati condotti RCT che abbiano valutato l'efficacia dell'associazione cinacalcet + paracalcitolo rispetto a cinacalcet + calcitriolo

Sulla base delle evidenze disponibili si può concludere che l'impiego di cinacalcet è da considerare nel trattamento di pazienti affetti da insufficienza renale (ESRD) sottoposti a dialisi, che presentano un iperparatiroidismo secondario con parametri che non raggiungono i valori target raccomandati dalle linee guida<sup>a</sup>, con la terapia standard ottimizzata.

Il ricorso a cinacalcet in pazienti con carcinoma paratiroideo è giustificato solo se si configura come ultima opzione terapeutica proponibile per ridurre la calcemia.

<sup>a</sup>=iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al di sotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, calcemia corretta per l'albuminemia compresa tra 8,4 e 9,5 mg/dl e fosfatemia < 5,5 mg/dl)

### Bibliografia:

- Block GA et al. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. N Engl J Med 2004;350:1516-25.
- Lindberg JS et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. J Am Soc Nephrol. 2005;16(3):800 - 7.
- Charytan C et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. Am J Kidney Dis 2005; 46 (1): 58 – 67
- Strippoli GMF e al. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients (Review Cochrane 2007)
- <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/mimpara/mimpara.htm>
- Block GA et al Association of serum phosphorus and calciumxphosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study Am J Kidney Dis 1998; 31(4):607-17
- Santhi K. et al Association of Elevated Serum PO<sub>4</sub>, Ca \_ PO<sub>4</sub> Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2131–38.
- Geoffrey A et al. mineral metabolism, Mortality and Morbidity in Maintenance Hemodialysis J Am Coc Nephrol 2004;15:2208-18

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 novembre 2005  
Revisionato nella seduta della CRF del 8 novembre 2007

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

Ezetimibe+Simvastatina

Novembre 2005

**Ezetimibe + simvastatina****Indicazioni registrate**

L'ezetimibe è un farmaco ipolipemizzante che agisce inibendo selettivamente l'assorbimento a livello dell'intestino tenue del colesterolo introdotto con la dieta o eliminato attraverso la bile.

In Italia è stata registrata (attraverso la procedura del mutuo riconoscimento a partenza dalla Germania) l'associazione di 10 mg di ezetimibe con 10, 20, 40, 80 mg di simvastatina con le seguenti indicazioni:

- come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o con iperlipidemia mista ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione;
- pazienti non controllati adeguatamente con una statina da sola;
- pazienti già trattati con una statina ed ezetimibe;
- come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. I pazienti possono essere sottoposti anche ad ulteriori misure terapeutiche (per esempio, l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità [LDL]).

**Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate**

Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari sia in prevenzione primaria (e in particolare nei pazienti a rischio CV elevato o molto elevato) sia in prevenzione secondaria; l'effetto è più marcato per le dosi più elevate di farmaco somministrato. In alcune situazioni specifiche la statina viene associata ad un fibrato (solitamente quando si associa una ipertrigliceridemia clinicamente rilevante) o ad una resina (nelle forme di ipercolesterolemia familiare che non raggiungono il target con la sola statina).

**Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità:**

Un RCT condotto per 12 settimane su 1528 pazienti ipercolesterolemici ha valutato l'efficacia di placebo, ezetimibe 10 mg da solo, simvastatina 10-20-40 o 80 mg o l'associazione di ezetimibe 10 mg a simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg. Si è evidenziato che l'associazione di ezetimibe e simvastatina si è dimostrata più efficace della statina da sola nel ridurre le concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale, LDL e trigliceridi.

Un RCT condotto per 23 settimane su 710 pazienti con cardiopatia ischemica o un equivalente ischemico (secondo la definizione della LG ATPIII) e con LDL  $\geq$  130 mg/dL ha confrontato l'associazione di ezetimibe/simvastatina 10/10, 10/20, 10/40 mg vs simvastatina da sola a dosi progressive iniziando da 20 mg, sulla riduzione del colesterolo LDL evidenziando una maggiore efficacia dell'associazione sulla statina da sola.

Un RCT condotto per 24 settimane su 788 pazienti ipercolesterolemici che non avevano raggiunto i livelli target di colesterolo LDL (secondo la LG ATPIII) ha confrontato l'associazione di ezetimibe/simvastatina 10/10 e 10/20, vs atorvastatina 10 mg raddoppiando ogni 6 settimane la dose di simvastatina dell'associazione e dell'atorvastatina; l'associazione di ezetimibe/simvastatina si è dimostrata più efficace dell'atorvastatina nel ridurre il colesterolo LDL.

In fine uno studio di dimensioni molto piccole eseguito su soggetti con ipercolesterolemia familiare omozigote ha confermato la maggiore efficacia dell'associazione rispetto alla simvastatina da sola nel ridurre il colesterolo LDL.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati e le interazioni tipiche delle statine non ne viene segnalato un aumento dell'incidenza con l'impiego dell'associazione.

L'efficacia di ezetimibe da solo o associato a simvastatina è stata dimostrata esclusivamente su esiti clinici surrogate, gli studi predisposti per dimostrarne l'efficacia su end-point clinicamente rilevanti quale morbilità e mortalità cardio-vascolare sono ancora in corso (studi: IMPROVE IT, SHARP e SEAS).

## **Conclusioni**

In attesa dei risultati sugli esiti clinicamente rilevanti, l'associazione ezetimibe/simvastatina potrà contribuire a raggiungere i valori target di colesterolo totale e/o di colesterolo LDL nei pazienti con elevati valori di colesterolemia che non rispondono in modo sufficiente al trattamento con la statina somministrata da sola a dosi adeguate. La versione più recente della nota AIFA n° 13 stabilisce che la prescrizione di ezetimibe+simvastatina avvenga mediante piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, analogamente alle statine ad alto dosaggio. La CRF raccomanda l'inserimento della combinazione ezetimibe + simvastatina nel PTR 2005, per un uso limitato a pazienti con ipercolesterolemia elevata che non risponde in modo sufficiente al trattamento con la sola statina a dosi adeguate.

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 novembre 2005

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

Rosiglitazone+Metformina

Novembre 2005

## Rosiglitazone + metformina

### Indicazioni terapeutiche registrate

Trattamento del diabete di tipo 2, particolarmente nel soggetto in sovrappeso o obeso, non adeguatamente controllato con dosi massimali di metformina (almeno 2000 mg/die).

L'associazione preconstituita di vari dosaggi di rosiglitazone e di metformina permette la titolazione del rosiglitazone (fino ad un massimo di 8 mg/die) ed il contemporaneo raggiungimento del dosaggio previsto per la metformina di 2000 mg/die ripartiti in due somministrazioni.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto

I dati disponibili sono quelli relativi agli studi dei due farmaci in monoterapia o in associazione tra di loro o con altre classi di antidiabetici orali (solfaniluree).

- *Rosiglitazone*

Il rosiglitazone appartiene ai tiazolinedioni, classe innovativa di agenti insulino-sensibilizzanti e selettivi ligandi del fattore di trascrizione nucleare per la proliferazione e attivazione dei recettori gamma perossisomiali (PPAR $\gamma$ : Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma) deputati all'attivazione di geni/proteine per il controllo dell'omeostasi glicemica e del metabolismo dei lipidi.

La letteratura sul rosiglitazone maleato, oltre a comprovarne la efficacia glicometabolica, riporta dati di miglioramento di alcuni markers antinfiammatori e predittivi di rischio cardiovascolare, notoriamente più elevato nella popolazione affetta da diabete mellito Tipo 2. Una "analisi ad interim" a 18 mesi dello studio Record (**R**osiglitazone **E**valuated for **C**ardiac **O**utcomes and **R**egulation of glycaemia in **D**iabetes (RECORD) ha permesso di ottenere dati iniziali oltre che sul controllo glicemico anche su alcuni outcomes secondari come la ipertensione arteriosa o indici di insulino resistenza come il test HOMA (Omeostasis Model Assessment) per la stima della sensibilità insulinica. Rosiglitazone in combinazione con Metformina o Sulfanilurea ha pari efficacia nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> rispetto alla combinazione standard Met+Su, ma contemporaneamente induce miglioramenti più significativi della sensibilità all'insulina con un altrettanto significativa riduzione della proteina C-reattiva e garantisce maggiori riduzioni dei valori pressori diastolici finali medi rispetto all'associazione sulfanilurea + metformina.

In uno studio clinico condotto in Germania su un campione finale di 10.321 pazienti volto ad investigare l'efficacia e la sicurezza del rosiglitazone + metformina nella pratica clinica, il 64 % finale (verso il 14% come basale) dei pazienti trattati raggiungeva il goal terapeutico alla fine dei 6 mesi di osservazione, ottenendo una emoglobina glicosilata finale media (HbA<sub>1c</sub>) inferiore a 7 % che rappresenta il target ideale stabilito dalle ultime linee guide dell'American Diabetes Association. Il peso corporeo medio si riduceva mediamente di 1.7 Kg da un basale medio di 87.4 Kg ad un finale medio di 85.7 Kg.

L'analisi della casistica post-marketing sia negli USA sia in Europa ha parzialmente ridimensionato il rischio di scompenso cardiaco legato all'uso di rosiglitazone, anche se nella scheda tecnica del prodotto viene mantenuta la raccomandazione relativa al rischio nei pazienti cardiopatici di classe II-IV NYHA, specialmente se il farmaco è somministrato insieme alla insulina.

- *Metformina*

Trattasi di una molecola presente sul mercato da oltre 40 anni, il cui utilizzo nel diabetico di tipo 2 specialmente se in sovrappeso si è esteso a livello mondiale alla luce dei risultati dello studio UKPDS che ne ha dimostrato e l'effetto a lungo termine (>10 anni) sul controllo metabolico e un effetto protettivo sulla morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari maggiori (13,5 eventi/1000 anni paziente vs 20,6 nel braccio dieta e 18,9 nei bracci di trattamento con sulfaniluree ed insulina).

Gli effetti indesiderati più frequenti della metformina sono di tipo gastrointestinale (diarrea in particolare) ma tendono a scomparire dopo i primi giorni di trattamento. La appartenenza alla classe delle biguanidi espone gli utilizzatori, in caso di sovradosaggio o di uso in categorie particolari (insufficienza epatica, cardiaca o renale) al rischio di acidosi lattica. Tale grave effetto collaterale è stato riportato con molto minore

frequenza per la metformina rispetto all'altra biguanide fenformina, pure utilizzata a lungo in terapia antidiabetica

- *Associazione precostituita rosiglitazone + metformina*

Non sono stati pubblicati studi sulla associazione precostituita, a parte gli studi di bioequivalenza necessari per la registrazione.

### **Conclusioni**

L'associazione precostituita rosiglitazone + metformina presenta un profilo di azione ed efficacia clinica del tutto sovrapponibile alla associazione estemporanea tra i due farmaci. La presenza di varie formulazioni di dosaggio permette una larga flessibilità di azione e la titolazione dei due prodotti fino all'ottenimento della dose efficace. Pertanto, La CRF raccomanda che questa associazione venga inclusa nel PTR 2005, con un regime di dispensazione analogo a quello dei glitazoni (A/PHT/PT).

### **Bibliografia**

- Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, and Salzman A. Effect of Metformin and Rosiglitazone Combination Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*,2000, 283 1695-1702.
- Haffner SM, Greenberg AS, Wayde MW, Chen H, Williams K and Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2002; 106: 679-684.
- UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). UKPDS 35. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *Br Med J*, 2000; 321: 405-412.
- Home P. et al. "Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycaemia in diabetes (RECORD): an interim analysis of glycaemia at 18 months". *Diabetologia* Settembre 2004.

Documento approvato dalla CRF nella seduta del 17 novembre 2005

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

TIOTROPIO

Settembre 2005-Gennaio 2006



## TIOTROPIO

### Azione del farmaco ed indicazioni registrate

Tiotropio è un anticolinergico inalatorio con effetto di blocco specifico e prolungato dei recettori muscarinici di tipo M<sub>1</sub> e (soprattutto) M<sub>3</sub>. La cinetica di dissociazione dal recettore specifico è circa 100 volte più lenta, rispetto a quella di ipratropio. Queste caratteristiche farmacologiche si traducono in una durata di azione prolungata, che ne consentono la monosomministrazione giornaliera<sup>1</sup>.

Il farmaco ha ricevuto l'approvazione dall'EMA nel 2002 per il trattamento di mantenimento nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). La somministrazione del farmaco avviene attraverso l'erogatore di polvere HandiHaler®.

### Trattamento di riferimento disponibile per la patologia elencata

Le attuali linee guida sulla BPCO<sup>2,3</sup> raccomandano, in analogia con quanto avviene per l'asma bronchiale, differenti livelli di trattamento farmacologico in differenti livelli di gravità della malattia. La spirometria è il gold standard per la diagnosi di BPCO ed è anche indispensabile per effettuare una corretta stadiazione di gravità della malattia. I principali farmaci raccomandati comprendono i broncodilatatori (beta-2-agonisti ed anticolinergici) e i corticosteroidi inalatori.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

*Comparazioni di efficacia:*

- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs placebo per 12 mesi<sup>4</sup>.
- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs ipratropio 40 mcg 4 al dì per 12 mesi<sup>5</sup> [i pazienti inclusi in questo studio hanno valori di FEV<sub>1</sub> inferiori, rispetto ai pazienti inclusi negli studi di confronto ipratropio vs placebo].
- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs salmeterolo 50 mcg 2 al dì per 6 mesi<sup>6</sup> [66% steroidi inalatori concomitanti].
- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs salmeterolo 50 mcg 2 al dì per 6 mesi<sup>7</sup>.

Pertanto, secondo i documenti di linee guida tutti i pazienti negli studi pubblicati erano affetti da BPCO grave o molto grave (FEV<sub>1</sub> < 50% del predetto).

*Effetti sugli outcomes analizzati*

- Tiotropio si è dimostrato efficace nell'aumentare i valori di FEV<sub>1</sub> rispetto ad ipratropio; riduce inoltre il numero di riacutizzazioni e la loro epoca di comparsa rispetto al placebo.
- Per quanto riguarda l'effetto sugli indici di qualità della vita, tiotropio ne ha indotto un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo.

*Risultati da metanalisi*

Una recente revisione Cochrane<sup>8</sup> ha analizzato i dati relativi a 9 trials controllati randomizzati in pazienti con BPCO in fase di stabilità clinica trattati con tiotropio. La metanalisi ha dimostrato che tiotropio riduce le riacutizzazioni ed i relativi ricoveri (verso placebo e verso ipratropio). Inoltre tiotropio migliora gli indici di qualità della vita nei pazienti con BPCO moderata e grave (secondo la classificazione GOLD).

### Aspetti ancora da studiare

- Tutti gli studi disponibili per l'impiego del tiotropio nella BPCO sono stati, come già per gli steroidi inalatori, eseguiti su pazienti con BPCO di grado grave o molto grave (FEV<sub>1</sub> ≤ 50% del predetto), per cui mancano gli studi che abbiano dimostrato un effetto paragonabile in pazienti con BPCO di un grado di severità inferiore.
- Il meccanismo fisiopatologico di efficacia del tiotropio pare legato ad una "riduzione non chirurgica dell'enfisema" nei pazienti con BPCO (modificazione dell'iperinflazione dinamica tipica della BPCO); mancano però ancora gli studi per verificare l'esistenza di eventuali interazioni con i meccanismi di azione dei broncodilatatori beta-stimolanti e/o degli steroidi inalatori.
- Mancano studi a lungo termine (3 anni di follow-up) per verificare se tiotropio sia in grado di modificare il corso della malattia.

- Mancano studi di efficacia in pazienti con BPCO non precedentemente trattati con farmaci anticolinergici.

## Conclusioni

Il tiotropio è un efficace broncodilatatore a lunga durata di azione da utilizzare nei pazienti con BPCO grave o molto grave. Tiotropio aumenta rapidamente i valori di FEV<sub>1</sub> nella prima settimana di trattamento e mantiene questo aumento, rispetto al fisiologico deterioramento del placebo.

Lo spettro di effetti collaterali negli studi finora pubblicati rende il tiotropio un farmaco sicuro nei pazienti con BPCO.

Questi elementi hanno giustificato l'inserimento del tiotropio nel PTR 2005 della Regione Emilia-Romagna.

## Raccomandazioni per il corretto impiego del farmaco

La CRF ribadisce che la base di una appropriata scelta terapeutica nei pazienti con BPCO è costituita dalla dimostrazione spirometrica di un'ostruzione bronchiale non reversibile (o solo parzialmente reversibile) dopo broncodilatazione farmacologica a breve durata d'azione, cui deve sempre seguire una corretta stadiazione del livello di gravità della malattia. Tale stadiazione si basa sui valori di FVC e di FEV<sub>1</sub> (% del valore predetto), come di seguito riportato:

- **BPCO lieve:** FEV<sub>1</sub>/FVC <70%; FEV<sub>1</sub> ≥80%;
- **BPCO moderata:** FEV<sub>1</sub>/FVC <70%; 50% ≤ FEV<sub>1</sub> <80%;
- **BPCO grave:** FEV<sub>1</sub>/FVC <70%; 30% ≤ FEV<sub>1</sub> <50%;
- **BPCO molto grave:** FEV<sub>1</sub>/FVC <70%; FEV<sub>1</sub> ≤30% oppure FEV<sub>1</sub> <50% con insufficienza respiratoria cronica.

Sulla base degli studi attualmente disponibili, si raccomanda di limitare l'impiego di tiotropio ai pazienti affetti da BPCO di livello **grave** e **molto grave**, ovvero a quei pazienti che hanno valori di FEV<sub>1</sub> inferiori al 50% del predetto.

## Bibliografia

1. Calverley, P. M., A. Lee, L. Towse, J. van Noord, T. J. Witek, and S. Kelsen. 2003. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 58(10):855-60.
2. Pauwels, R. A., A. S. Buist, P. M. Calverley, C. R. Jenkins, and S. S. Hurd. 2001. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163(5):1256-76.
3. Celli, B. R., and W. MacNee. 2004. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 23(6):932-46.
4. Casaburi, R., D. A. Mahler, P. W. Jones, A. Wanner, P. G. San, R. L. ZuWallack, S. S. Menjoge, C. W. Serby, and T. Witek, Jr. 2002. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 19(2):217-24.
5. Vincken, W., J. A. van Noord, A. P. Greefhorst, T. A. Bantje, S. Kesten, L. Korducki, and P. J. Cornelissen. 2002. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 19(2):209-16.
6. Donohue, J. F., J. A. van Noord, E. D. Bateman, S. J. Langley, A. Lee, T. J. Witek, Jr., S. Kesten, and L. Towse. 2002. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 122(1):47-55.
7. Brusasco, V., R. Hodder, M. Miravittles, L. Korducki, L. Towse, and S. Kesten. 2003. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 58(5):399-404.
8. Barr, R. G., J. Bourbeau, C. A. Camargo, and F. S. Ram. 2005. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(2):CD002876.
9. Oostenbrink, J. B., M. P. Rutten-van Molken, M. J. Al, J. A. Van Noord, and W. Vincken. 2004. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 23(2):241-9.

Documento approvato nelle sedute della CRF del 15 settembre 2005 e del 19 gennaio 2006.

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

OPPIACEI  
PER SOMMINISTRAZIONE TRANSDERMICA

23 Marzo 2006

## Oppiacei per somministrazione transdermica

### Indicazioni registrate

La via di somministrazione transdermica è disponibile per fentanil (Durogesic) e buprenorfina (Transtec). Le indicazioni riportate in scheda tecnica sono: Durogesic “indicato nel trattamento del dolore cronico da cancro e del dolore ribelle che necessita di un'analgesia a base di sostanze oppiacee; Transtec indicato nel “Trattamento del dolore oncologico di intensità da moderata a severa e del dolore severo che non risponde agli analgesici non oppiacei”.

Il fentanil è un agonista puro dei recettori  $\mu$  mentre la buprenorfina si comporta come agonista parziale con alta affinità per i recettori  $\mu$ , dai quali si dissocia lentamente, e come antagonista dei recettori  $\kappa$ . Questo può spiegare sia la maggior durata d'azione della buprenorfina sia il suo effetto antagonista rispetto agli oppiacei agonisti puri.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Gli oppiacei quali morfina, idromorfone, ossicodone, fentanil e buprenorfina hanno ampia documentazione di efficacia nel trattamento del dolore cronico da moderato a grave di origine neoplastica e non neoplastica. La via di somministrazione transdermica può essere una alternativa alla via orale in determinate situazioni cliniche e in particolare quando sono presenti condizioni che impediscano la deglutizione o la somministrazione sublinguale (ad es. mucosite) o l'assorbimento.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il fentanil viene rilasciato da un serbatoio che viene tenuto adeso alla cute dal cerotto, mentre nel caso della buprenorfina il farmaco viene rilasciato direttamente dalla matrice del cerotto. Questa modalità garantisce una somministrazione regolare anche in caso di danneggiamento del cerotto mentre nel caso di rottura del serbatoio c'è un rischio di sovradosaggio.

In entrambi i casi il raggiungimento di una concentrazione ematica efficace richiede 18-20 ore e con una emivita di 18-25 ore sono necessari 3-6 giorni per il raggiungimento dello steady state. Ciò rende delicato il passaggio da una terapia con oppiacei per os alla terapia con somministrazione transdermica, soprattutto in pazienti con dolore neoplastico, per il rischio di comparsa di accentuazioni del dolore da sottodosaggio. Inoltre, nel caso della buprenorfina, l'effetto di antagonista parziale può contribuire alla comparsa di un “breakthrough pain”. Per le strategie di conversione da oppiacei per os a via transdermica si rimanda sia alle schede tecniche che ad una buona revisione<sup>1</sup>. Ovviamente questi problemi non si pongono con i pazienti che passano per la prima volta da una terapia con altri analgesici a una terapia con oppiacei. Una rassegna, con indicazioni pratiche, sull'uso della morfina orale e degli altri oppiacei nel dolore oncologico è stata recentemente prodotta dal CeVEAS<sup>2</sup>.

Non ci sono confronti testa-a-testa tra fentanil e buprenorfina che ne permettano di stabilire l'equivalenza o la superiorità di uno rispetto all'altro. Non ci sono elementi per ritenere che gli effetti collaterali siano meno frequenti e diversi rispetto agli altri oppiacei. Non ci sono prove convincenti che la somministrazione transdermica sia più efficace o con minori effetti collaterali rispetto alla somministrazione per os. Per il dolore oncologico la buprenorfina ha una documentazione scientifica molto meno ampia e solida del fentanil. Quest'ultimo è pertanto da preferire in tale condizione.

### Conclusioni

Sulla base delle considerazioni sopra riportate la CRF propone che entrambi i farmaci sia utilizzati con scheda personalizzata (vedi allegato) e dispensazione dalla farmacia ospedaliera esclusivamente nelle situazioni cliniche in cui non è possibile la somministrazione orale.

### Bibliografia

- 1) Skaer LT Practice guideline for transdermal opioids in malignant pain. Drugs, 2004 ;64: 2629-2638.
- 2) Morfina orale e altri oppiacei nel dolore oncologico. CeVEAS, Pacchetto Informativo n° 9, ottobre 2005.

**Scheda per piano terapeutico con oppiacei transdermici**

Dati anagrafici del paziente

CF

Reparto

Dolore : **oncologico**  **non oncologico**

➤ Ai fini della dispensazione deve essere presente almeno una delle seguenti condizioni:

È presente impossibilità alla deglutizione/transito	Sì	No
È presente vomito	Sì	No
È presente malassorbimento intestinale/occlusione	Sì	No

Il paziente è già in cura con oppiaceo per os	Sì	No	
Se sì, utilizza	Cpr	Sciroppo	Altra formulazione: _____
Quale è il dosaggio/kg/die utilizzato			
Da quanto tempo il paziente utilizza tale farmaco			
Sono stati impiegati adiuvanti in associazione	Sì	No	Quali:
Il paziente è già in cura con un oppiaceo transdermico	Sì	No	Quale:
Quale è il dosaggio utilizzato			
Attualmente il valore massimo di VAS è			

Indicare l'oppiaceo transdermico che si intende prescrivere:

Dosaggio:

Durata prevista del trattamento :

Data

Firma del medico

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

IMIQUIMOD

Maggio 2006

## Imiquimod

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con la seguente indicazione "Imiquimod crema è indicata per il trattamento topico dei condilomi acuminati esterni genitali e perianali (condylomata acuminata) e dei carcinomi basocellulari superficiali di piccola dimensione nei pazienti adulti."

L'imiquimod è un modificatore della risposta immunitaria. Nel corso di studi clinici è stata dimostrata l'induzione dell'interferone alfa e di altre citochine in seguito all'applicazione di imiquimod crema sul tessuto condilomatoso genitale. Uno studio farmacocinetico ha evidenziato aumento dei livelli sistemici di interferone alfa e di altre citochine in seguito all'applicazione topica di imiquimod.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per quanto riguarda i condilomi acuminati, sono disponibili diverse modalità di trattamento, anche se nessuno di essi può essere considerato di riferimento. I fattori che influenzano la modalità di trattamento sono la localizzazione della lesione e le sue dimensioni, l'età e lo stato immunitario del paziente. Tali metodi comprendono la crioterapia con azoto liquido, per la maggior parte delle localizzazioni, soluzioni di podofilotossina (da poco collocata in fascia C) per i condilomi genitali, l'escissione chirurgica e l'ablazione mediante laser (Harrison, 16th edition). Non sono disponibili terapie antivirali specifiche.

Le terapie del carcinoma basocellulare, una condizione frequente, facilmente curabile e raramente mortale, sono essenzialmente di tipo chirurgico (criochirurgia, elettroessiccazione e raschiamento), ma possono essere impiegate anche la radioterapia e la laserterapia.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Non esistono studi comparativi che confrontino direttamente l'imiquimod rispetto agli altri trattamenti disponibili né per i condilomi acuminati né per il carcinoma basocellulare.

Condilomi acuminati: l'autorizzazione EMA del prodotto per questa indicazione terapeutica risale al 1998. Tale autorizzazione si era basata sui risultati di 4 studi clinici di fase III verso placebo (rappresentato dal veicolo di dissoluzione dell'imiquimod). L'applicazione topica della crema al 5%, tre volte alla settimana, per un periodo medio di circa 16 settimane, aveva comportato un tasso di scomparsa del condiloma del 15-52% dei soggetti trattati, rispetto al 3-18% del veicolo. Tuttavia, il periodo di follow-up di questi studi è stato troppo breve per consentire una stima del tasso di recidiva con il trattamento a base di imiquimod<sup>1</sup>.

Il tasso di ricaduta, derivato da altri studi è stato maggiore, ma non statisticamente significativo, nel gruppo trattato con imiquimod (in media il 19%) rispetto al placebo<sup>2,3</sup>.

Inoltre, i dati emersi da altri studi clinici hanno dimostrato una maggiore efficacia del farmaco nelle donne rispetto agli uomini. Due studi clinici controllati successivi hanno dimostrato tassi analoghi, o anche superiori, di scomparsa dei condilomi<sup>4,5</sup>.

Carcinoma basocellulare: l'efficacia di imiquimod applicato 5 volte alla settimana per 6 settimane è stata valutata in due studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. In un'analisi cumulativa dei due studi, si è osservata la guarigione a livello istologico nell'82% (152/185) dei pazienti. Tali risultati sono statisticamente significativi ( $p < 0,001$ ) rispetto al gruppo placebo, nel quale la guarigione è stata osservata rispettivamente nel 3% (6/179) e nel 2% (3/179) dei pazienti<sup>6</sup>. Dati a due anni da uno studio aperto non controllato a lungo termine indicano che una percentuale stimata del 79% [95% IC (74%, 85%)] di tutti i soggetti sottoposti inizialmente al trattamento sono clinicamente guariti e sono rimasti tali per 24 mesi. Non sono tuttora disponibili dati relativi al tasso di ricaduta oltre i 24 mesi<sup>7</sup>.

Secondo una rassegna sistematica apparsa sul BMJ nel 2004<sup>8</sup>, la chirurgia e la radioterapia restano le opzioni di prima linea per questo tipo di patologia con tasso di recidiva a 5 anni del 5% per l'escissione chirurgica.

## Conclusioni

L'AIFA ha classificato il farmaco in A/PT/PHT. L'ammissione alla rimborsabilità di questo farmaco dal modesto profilo di efficacia appare scarsamente giustificata soprattutto in termini di rapporto costo/efficacia<sup>§</sup>. Tuttavia, la considerazione del rischio di una spesa difficilmente controllabile qualora il farmaco fosse disponibile tramite l'assistenza farmaceutica convenzionata esterna ha suggerito alla CRF di includere il farmaco in PTR al solo fine di consentirne la distribuzione diretta, con richiesta motivata personalizzata che giustifichi come non sia possibile praticare i trattamenti di prima linea.

## Bibliografia

1. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/aldara/Aldara-H-C-179-II-20.pdf>
2. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF Jr, Douglas JM Jr, Spruance S, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:789-94.
3. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM Jr. J Am Acad Dermatol. 1998 Feb;38(2 Pt 1):230-9.
4. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. J Dermatol. 2004 Aug;31(8):627-31.
5. Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Sex Transm Dis. 2003 Feb;30(2):124-8.
6. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. J Am Acad Dermatol. 2004 May;50(5):722-33.
7. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Tebbs V, Owens M, Stampone P. Eur J Dermatol. 2005 Sep-Oct;15(5):374-81.
8. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. BMJ. 2004 Sep 25;329(7468):705.

Documento approvato nella seduta della CRF del 25 maggio 2006

---

<sup>§</sup> Il prezzo al pubblico di una confezione da 12 bustine monouso è di €84,83 (circa 7 € per applicazione). La collocazione del medicinale in PT/PHT offre, d'altra parte, una opportunità di contenimento della spesa, anche in considerazione dello sconto del 10% per la fornitura alle strutture pubbliche (prezzo ex-factory: €51,40 – 10% = €46,26 – costo di una applicazione: €3,86).



*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

INSULINA DETEMIR

Maggio 2006

## Insulina detemir

### Indicazioni terapeutiche registrate

Terapia del diabete mellito: l'insulina detemir è un analogo dell'insulina ad azione prolungata usato come insulina basale, in combinazione con insulina ad azione breve o rapida somministrata in concomitanza dei pasti.

### Trattamento di riferimento disponibile per la patologia elencata

Le formulazioni insuliniche disponibili per l'uso in terapia sono utilizzate in diversi schemi giornalieri di somministrazione che tentano di riprodurre il profilo fisiologico di secrezione insulinica. Lo schema giornaliero di somministrazione che riproduce più da vicino questo profilo è il cosiddetto regime basal/bolus, o ad iniezioni multiple, caratterizzato da iniezioni di insulina ad azione rapida prima dei pasti e di insulina lenta prima di andare a dormire e, in alcuni casi, anche al mattino.

Per quanto riguarda le insuline basali disponibili, due sono le formulazioni :

1. l'insulina umana ad azione intermedia/lenta, nelle quali il prolungamento dell'azione è stato ottenuto con l'aggiunta di sostanze quali la protamina (insulina NPH, di gran lunga da moltissimi anni la formulazione più usata a livello mondiale) o un eccesso di zinco (insulina lenta ed ultralenta), in modo da formare delle sospensioni che vanno incontro a dissoluzione nel sottocutaneo più lentamente rispetto all'insulina umana ad azione rapida. Tali insuline hanno un profilo farmacocinetico accomunato dal fatto che cominciano ad agire dopo un certo tempo dalla somministrazione, raggiungono un picco plasmatico dopo alcune ore e poi riducono gradualmente la loro azione;
2. l'analogo dell'insulina ad azione lenta glargine, in cui è stata effettuata una aggiunta di 2 molecole di arginina in posizione C-terminale della catena beta dell'insulina<sup>1</sup>. Questa modificazione altera il punto isoelettrico da pH 5.4 a pH 6.7 rendendo la molecola solubile a pH lievemente acido (infatti tale insulina è formulata a pH acido) ma meno solubile a pH neutro. Ciò determina la precipitazione dell'insulina glargine in microcristalli una volta iniettata nell'ambiente neutro del tessuto sottocutaneo. I microprecipitati vanno lentamente incontro a dissociazione con la conseguenza di un assorbimento protratto nel tempo ed un profilo farmacocinetico mediamente privo di picchi e quindi più simile al profilo della secrezione insulinica basale.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'insulina detemir, è un analogo dell'insulina, solubile, a pH neutro in cui l'azione prolungata, è ottenuta mediante la delezione della treonina presente in posizione 30 della catena B della molecola dell'insulina umana (B30), e l'acilazione mediante aggiunta di un acido grasso a 14 atomi di carbonio (acido miristico) alla lisina in posizione B29<sup>2</sup>. Un primo meccanismo attraverso il quale si ottiene il prolungamento dell'azione si realizza nel tessuto sottocutaneo, sede di iniezione, (dove peraltro tale insulina rimane in soluzione, a differenza di NPH e glargine che formano precipitati) ed è dato dalla auto-associazione degli esameri di insulina a formare coppie di esameri. La presenza poi dell'acido miristico facilita il legame reversibile dell'insulina detemir con l'albumina (per oltre il 98%) e ciò contribuisce a rallentare ulteriormente il passaggio dell'insulina verso i tessuti. La farmacocinetica dell'insulina detemir non sembra modificata in bambini, adolescenti, adulti con diabete tipo 1 e/o con insufficienza renale ed epatica o in caso di gravi ipoalbuminemie<sup>3</sup>. Un'ampia serie di studi RCT ha dimostrato per la insulina detemir quanto segue.

- a) Una minore variabilità intra-individuale per gli endpoints farmacocinetici rispetto alla insulina NPH.
- In uno studio randomizzato, in doppio cieco, cross-over è stato valutato il profilo farmacodinamico e la durata d'azione di diverse dosi sottocutanee di insulina detemir e una dose di insulina NPH (0.3 UI/Kg) in pazienti con diabete di tipo 1. La durata d'azione dell'insulina detemir è risultata dose-dipendente (da circa 6 a circa 24 ore). Il GIR (glucose infusion rate) per l'insulina NPH era caratterizzato da un picco dopo 6-8 ore seguito da un marcato declino. I profili per l'insulina detemir erano invece appiattiti e meno variabili<sup>4</sup>.
  - In un altro studio prospettico, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, aperto, della durata di 6 mesi, 747 pazienti con diabete di tipo 1 in regime basal-bolus sono stati randomizzati ad uno schema con 3 iniezioni/die d'insulina rapida prima dei pasti principali e insulina detemir o NPH bed-time<sup>5</sup>. La variabilità del controllo glicemico, misurata come deviazione standard della glicemia a digiuno, era significativamente minore nei pazienti trattati con detemir (2.82 mmol/L) rispetto a quelli trattati con NPH (3.6 mmol/L).
- b) Un controllo glicemico migliore rispetto all'insulina NPH.
- Nei trials clinici nei quali è stata monitorata la glicemia a digiuno, i valori di quest'ultima sono simili o migliori nei pazienti trattati con insulina detemir vs NPH sia nel diabete di tipo 1 (6) che nel diabete di tipo 2 (7).
- c) Un minore rischio d'ipoglicemia, soprattutto notturna rispetto al insulina NPH.
- In uno studio multicentrico che ha coinvolto 448 pazienti con diabete di tipo 1 per un periodo di 6 mesi e in uno studio comparativo della durata di 12 mesi, multinazionale, randomizzato, aperto, a gruppi paralleli che ha interessato 308 pazienti con diabete di tipo 1 in regime basal-bolus, è stata osservata una riduzione significativa del rischio complessivo di ipoglicemia del 22% e del rischio di ipoglicemia notturna del 34% nel primo studio<sup>8</sup> e del rischio di ipoglicemia notturna del 32% nel secondo studio<sup>9</sup> nei gruppi trattati con detemir rispetto ad NPH.
- d) Una minor tendenza a provocare un aumento di peso, specialmente nei pazienti trasferiti da ipoglicemizzanti orali a terapia insulinica.
- In uno studio multinazionale, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, è stato paragonato l'effetto di insulina detemir ed NPH in 347 bambini ed adolescenti (140 in età prepubere e 207 in età puberale) con diabete di tipo 1. Dopo 26 settimane, il valore del BMI ( body mass index) era inferiore con insulina detemir vs NPH  $p < 0.001$ .(10).

Malgrado la insulina detemir resti in soluzione nel punto di iniezione, non ne è stata autorizzata dalla FDA e dalla EMEA la miscelazione con insuline ad azione rapida né in forme precostituite né estemporaneamente al momento della iniezione. Questo perché non vi è ancora la dimostrazione che la cinetica della insulina ad azione rapida resti immodificata dopo la miscelazione. L'adozione di questo tipo di insulina nell'ambito di uno schema di terapia intensiva richiede pertanto la aggiunta di una o due iniezioni aggiuntive.

Pur avendo durata d'azione superiore di alcune ore a quella della NPH, (ma che raggiunge le 23 h solo con la dose di 1,6UI/kg, molto più elevata di quelle usualmente utilizzate nella popolazione diabetica italiana), nella maggior parte dei casi la dose giornaliera di insulina detemir va suddivisa in due somministrazioni, cosa che solo raramente è necessaria con la insulina glargine.

## Conclusioni

L'insulina ad azione prolungata detemir presenta alcuni vantaggi rispetto alla più utilizzata insulina disponibile e comparabile, cioè l'insulina NPH, nei cui confronti ha dimostrato di permettere, se usata in schemi di terapia intensive, nel diabetico sia di tipo 2 sia di tipo 1, il raggiungimento di un migliore controllo metabolico, con un minore rischio di ipoglicemie specialmente notturne e con un più contenuto incremento ponderale.

Per quanto riguarda il confronto con la insulina glargine, la insulina detemir sembra condividerne la assenza di un picco iniziale e una bassa variabilità intrapazienti, che ridurrebbe il numero delle ipoglicemie notturne. Condivide inoltre l'impossibilità di essere miscelata con altri tipi di insulina e quindi la necessità di ricorrere a iniezioni separate.

Sulla base di queste considerazioni, la CRF è favorevole all'inserimento in PTR con la adozione delle stesse indicazioni d'uso e modalità distributive della insulina glargine.

### **Bibliografia**

1. Hirsch IB : *New England Journal of Medicine* .;352(2):174-83, 2005
2. Kurtzhals P. et al ; *International Journal of Obesity*, 28, 523-28, 2004 .
3. Danne T. et al, *Diabetes Care* , 26, 3087-92, 2003.
4. Plank J. et al, *Diabetes Care* 28, 1107-12, 2005.
5. Russel-Jones D. et al, *J. Clin. Ther.*26, 724-36, 2004
6. Home P. et al, *Diabetes Care* , 27, 1081-87, 2004
7. Haak T. et al, *Diabetes, Obesity and Metabolism* 7, 56-64, 2005.
8. Vague P. et al *Diabetes Care* 26, 590-96, 2003
9. De Leeuw I. et al, *Diabetes, Obesity and Metabolism* 7, 73-82, 2005
10. Robertson K. et al, *Diabetes* , 53 (supp.2), A144, 2004.

Documento approvato nella seduta della CRF del 25 maggio 2006

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

PALONOSETRON

Maggio 2006

## Palonosetron

### Indicazioni terapeutiche

Palonosetron è indicato per la prevenzione della nausea e del vomito acuti, associati a chemioterapia oncologica altamente emetogena e la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica moderatamente emetogena

Il farmaco è stato classificato in fascia H/OSP1 con un prezzo di cessione agli ospedali di €45,58 (Sconto su EF del 36,83% alle strutture pubbliche). Il costo del palonosetron è allineato a quello di ondansetron 32 mg (dose utilizzata negli studi clinici di confronto).

### Evidenze disponibili

Il palonosetron ha ricevuto l'autorizzazione EMEA sulla base di 3 studi clinici randomizzati controllati con comparatore attivo (ondansetron o dolasetron).

La nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia possono essere suddivisi in attacco acuto, quando i sintomi si manifestano entro le 24 ore, in attacco ritardato se la nausea e il vomito persistono per 6-7 giorni dopo la terapia e in anticipatori se i sintomi compaiono prima della somministrazione della chemioterapia.

Il primo studio<sup>1</sup>, ha confrontato l'efficacia di una singola somministrazione di palonosetron (0,25 mg o 0,75 mg) verso una singola dose di ondansetron 32 mg nella prevenzione di nausea e vomito acuti (entro le prime 24 ore) in 570 pazienti esposti a chemioterapia moderatamente emetogena. L'end-point primario era rappresentato dalla frazione di pazienti con nessun episodio di vomito e senza alcun farmaco di salvataggio (rescue) durante le prime 24 ore dalla chemioterapia (Risposta completa).

La percentuale di pazienti con risposta completa durante le prime 24 ore è stato dell'81% con palonosetron 0,25 mg (P = 0,0085), del 73,5% con palonosetron 0,75 mg (P = 0,3067) e del 68,6% con ondansetron 32 mg.

Per quanto riguarda l'end-point secondario (prevenzione della nausea e del vomito ritardati, >24 h e <120 h), le percentuali sono state del 74,1%, del 64,6% e del 55,1%, rispettivamente.

Non sono emerse differenze significative in termini di tollerabilità dei due principi attivi.

Dall'analisi di questi dati emerge la maggiore efficacia del palonosetron nel prevenire la nausea e il vomito acuti e ritardati da chemioterapia moderatamente emetogena rispetto all'ondansetron.

Nel secondo studio clinico<sup>2</sup>, con disegno ed end-point identici al precedente, si è valutata l'efficacia della singola somministrazione di palonosetron (alle dosi di 0,25 e di 0,75 mg) verso dolasetron 100 mg su 592 pazienti esposti a chemioterapia moderatamente emetogena.

La percentuale di soggetti con risposta completa entro le prime 24 ore è stata del 63,0%, del 57,1% e del 52,9% rispettivamente per palonosetron 0,25 mg, palonosetron 0,75 mg e per dolasetron 100 mg.

La percentuale di soggetti con risposta completa entro le prime 120 ore è stata del 54,0%, del 56,6% e del 38,7% rispettivamente per palonosetron 0,25 mg, palonosetron 0,75 mg e per dolasetron 100 mg.

Da questi dati emerge che il palonosetron è di pari efficacia rispetto al dolasetron nella prevenzione della nausea e del vomito acuti e significativamente superiore nella prevenzione dei sintomi ritardati dopo chemioterapia moderatamente emetogena rispetto a dolasetron 100 mg.

In un terzo studio clinico (vedi EPAR) eseguito in pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena, la risposta completa nelle prime 24 ore è risultata simile con il trattamento profilattico con palonosetron 0,25 mg e con ondansetron 32 mg (59% e 57%, rispettivamente). In questo studio, circa 2/3 dei pazienti in studio ha ricevuto contemporaneamente corticosteroidi.

Sulla base dei dati disponibili, il CHMP dell'EMA ritiene che i dati relativi alla prevenzione del vomito e della nausea acuti siano favorevoli al palonosetron. In relazione all'efficacia del farmaco nella prevenzione dei sintomi ritardati, il CHMP rileva che i dati a favore del palonosetron sono discutibili, sia per il carattere di end-point secondario sia per i

dosaggi inadeguati di ondansetron e dolasetron utilizzati (rispetto a quelli raccomandati per la prevenzione del vomito ritardato) negli studi clinici. In aggiunta, va ricordato che nella prevenzione del vomito ritardato da chemioterapia altamente e moderatamente emetogena, gli antagonisti del recettore 5HT<sub>3</sub> non sono altrettanto raccomandati quanto invece i corticosteroidi<sup>4</sup> (v. tabella alla pagina successiva).

## Conclusioni

Si propone l'inserimento del palonosetron in PTR in equivalenza con gli altri antagonisti del recettore 5HT<sub>3</sub>, limitatamente al controllo del vomito acuto nei pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente e altamente emetogena. L'affermato vantaggio aggiuntivo del controllo del vomito tardivo non è stato adeguatamente dimostrato sia per il tipo di end-point utilizzato (secondario) sia per i dosaggi inadeguati di ondansetron e dolasetron utilizzati come confronto negli studi clinici citati.

**Table 4** International antiemetic guidelines (Multinational Association for Symptom Control in Cancer)

Emetic potential of chemotherapy	Acute emesis	Delayed emesis
High	5HT <sub>3</sub> + Dex + NK <sub>1</sub>	Dex + NK <sub>1</sub>
Moderate	5HT <sub>3</sub> + Dex	Dex
Low	Dex + MCP	Nil
Minimal	Nil	Nil

Dex, Dexamethasone; 5HT<sub>3</sub>, 5 hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonist (e.g. ondansetron, granisetron); MCP, metoclopramide; NK<sub>1</sub>, neurokinin<sub>1</sub> receptor antagonist (e.g. aprepitant).

## Bibliografia

- 1) Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, Tonini G, Labianca R, Macciocchi A, Aapro M. Ann Oncol. 2003 Oct;14(10):1570-7.
- 2) Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, Macciocchi A, Grunberg S; 99-04 Palonosetron Study Group. Cancer. 2003 Dec 1;98(11):2473-82.
- 3) <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/aloxi/aloxi.htm>
- 4) Olver IN. Internal Medicine Journal 2005;35:478-481.

Documento approvato nella seduta della CRF del 25 maggio 2006



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

# RACCOMANDAZIONI SULLA TERAPIA ADIUVANTE DEL TUMORE DELLA MAMMELLA

- **Chemioterapia adiuvante contenente taxani nelle pazienti con carcinoma mammario operato** pag. 3
- **Impiego del Trastuzumab nelle pazienti con carcinoma mammario operato** pag. 12
- **Gli inibitori dell'aromatasi nel trattamento adiuvante del tumore mammario con recettori ormonali positivi (HR+) in post-menopausa** pag. 19



### **Panel Terapia adiuvante mammella**

Dino Amadori, Donatella Beccati, Lisa Berridge, Filippo Bertoni, Paolo Calzoni, Carmela Caserta, PierFranco Conte, Michela Donadio, Enzo Durante, Vincenzo Eusebi, Giovanni Frezza, Marina Grappa, Gianni Lorenzo, Maura Malpighi, Andrea Martoni, Carlo Alberto Mori, Gianni Natalini, Benedetta Petocchi, Gianbattista Spagnoli, Mario Taffurelli

### **Gruppo metodologico**

Elena Bandieri, Maurizio Belfiglio, Manuela Ceccarelli, Gianni Ciccone, Rossana De Palma, Maurizio Leoni, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Fausto Roila  
Coordinamento Alessandro Liberati

### **Contributi e ringraziamenti**

- Le raccomandazioni sono state prodotte con la collaborazione di rappresentanti della Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta.
- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

#### **Redazione a cura di**

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici  
Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna  
e-mail [rdepalma@regione.emilia-romagna.it](mailto:rdepalma@regione.emilia-romagna.it)

#### **Impaginazione a cura di**

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna  
luglio 2006

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.



**PROGRAMMA PRI E-R**  
**Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)**  
**Chemioterapia adiuvante contenente taxani nelle pazienti con carcinoma mammario operato**

### Quesito e popolazione *target*

Nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi deve essere raccomandato l'impiego dei taxani come terapia adiuvante?

### Raccomandazione

In pazienti con carcinoma mammario, con linfonodi ascellari positivi, i taxani nella chemioterapia adiuvante **potrebbero essere utilizzati** previa valutazione di un favorevole bilancio rischio/beneficio alla luce di variabili prognostiche/predittive aggiuntive quali endocrino responsività ed espressione di HER2.

## ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

### Motivazione principale

Negli studi disponibili i taxani hanno determinato una riduzione delle recidive con aumento dell'intervallo libero da malattia e, in taluni studi, anche un aumento della sopravvivenza tuttavia con una apprezzabile maggiore tossicità ematologica e neurologica.

### Studi disponibili

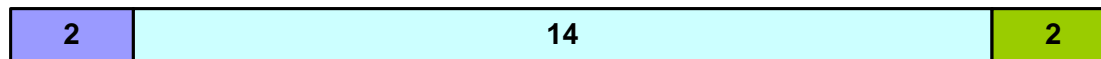
Le evidenze a supporto dell'impiego dei taxani nel trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario operato sono relative a otto sperimentazioni cliniche di fase III. Quattro studi clinici sono stati integralmente pubblicati, mentre 4 studi sono disponibili con solo *abstract*. Complessivamente sono stati randomizzati 15.066 donne (8.704 nella modalità sequenziale di impiego dei taxani e 6.362 nella modalità concomitante) con un *follow up* generalmente adeguato (*range* della mediana di *follow up*: 43-69 mesi)

## Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

### a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente intermedia (moderata)** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (14/18) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni e 4 membri hanno espresso una valutazione diversa.

#### Giudizio sulla qualità delle prove

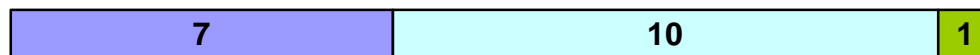


■ alta    □ intermedia    ■ bassa

### b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante una quota dei componenti del gruppo ha ritenuto che il beneficio del trattamento fosse superiore al rischio (7/18), mentre per i restanti questo bilancio era **incerto**.

#### Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)



■ B>R    □ incerto    ■ B<R

**Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione**

- Le pazienti alle quali si applica questa raccomandazione sono quelle con caratteristiche simili a quelle incluse negli studi riportati: pazienti con neoplasia mammaria operata con linfonodi ascellari positivi, in assenza di comorbidità clinicamente rilevanti, tenendo conto che più dell'80% delle donne trattate negli studi presentava età inferiore a 60 anni.
- Maggiore rilevanza della tossicità ematologica della chemioterapia contenente taxani nella modalità concomitante rispetto alla modalità sequenziale.
- Va tenuto conto che altri regimi di trattamento non contenenti taxani sono correntemente impiegati in pazienti con neoplasia mammaria operata con linfonodi ascellari positivi (CEF canadese) e, rispetto a questi, non vi sono confronti diretti a sostegno di una superiorità di una combinazione contenente taxani.
- Inoltre è bene ricordare che una franca ormonoresponsività in presenza di linfonodi positivi da 1 a 3 crea i presupposti, in assenza di altri fattori prognostici negativi, per un beneficio incrementale marginale da parte della chemioterapia a fronte di adeguata endocrinoterapia.

**Informazioni che devono essere fornite alle pazienti per permettere una scelta consapevole**

- La chemioterapia contenente taxotere nella modalità concomitante è gravata da non trascurabile mielotossicità in termini di neutropenia febbrile e neurotossicità, pertanto il suo impiego deve essere preso in considerazione dopo avere attentamente valutato, insieme alla paziente, il bilancio rischio/beneficio incrementale.

**Tabella. Sintesi delle evidenze sull'impiego dei taxani nell'ambito del trattamento adiuvante del carcinoma mammario operato**

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Endpoint primario Endpoint secondari</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>DFS a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>Tossicità (grado III-IV)</b>
Martin M N Engl J Med 2005; 352 (22): 2302-2313	Paz. randomizzati: 1.491 età mediana: 49 anni età < 50 anni: 54% N+: 100% ER+: 69% Follow up mediano: 55 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia  Endpoint secondario: sopravvivenza globale, tossicità	a) TAC x 6 b) FAC x 6	a) 91/654 (87%) b) 130/616 (81%)  HR = 0.70 (IC95% 0,53-0,91) ARR = 6% NNT = 19	a) 172/573 (75%) b) 227/519 (68%)  HR = 0,72 (IC95% 0,59-0,88) ARR = 7% NNT = 15	Neurotossicità (ogni grado) a) 25,5% b) 10,2%  Cardiotossicità (moderata-severa) a) 1,6% b) 0,7%  Neutropenia febbrile a) 28,8% b) 4,4%
Mamounas EP JCO 2005; 23 (16): 3686-3696	Paz. randomizzati: 3.060 età < 50 anni: 54% età > 60 anni: 18,6%, N+: 100% ER+: 66% Follow up mediano: 64 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale  Endpoint secondario: tossicità	a) AC x 4 → paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> x 4 b) AC x 4	a) 243/1.288 (85% ± 2%) b) 255/1.274 (85% ± 2%)  HR = 0,97 (IC95% 0,82-1,14)	a) 400/1.131 (76%) b) 461/1.068 (72%)  HR = 0,83 (IC95% 0,72-0,95) ARR = 4% NNT = 25	Neurotossicità (ogni grado) a) 18% b) non disponibile  Cardiotossicità (moderata-severa) a) 0,9% b) 1%  Neutropenia febbrile a) 3% b) non disponibile
Henderson IC JCO 2003; 21 (6): 976-983	Paz. randomizzati: 3.121 età < 50 anni: 60% età > 60 anni: 13% N+: 100% ER+: 59% Follow up mediano: 69 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia  Endpoint secondario: sopravvivenza globale, tossicità	a) AC (doxorubicina 60-75-90) x 4 → paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> x 4 b) AC (doxorubicina 60-75-90 mg/m <sup>2</sup> ) x 4	a) 342/1.248 (80%) b) 400/1.180 (77%)  HR = 0,82 (IC95% 0,71-0,95) ARR = 3% NNT = 33	a) 491/1.099 (70%) b) 563/1.017 (65%)  HR = 0,83 (IC95% 0,73-0,94%) ARR = 5% NNT = 20	Neurotossicità (ogni grado) a) 15% b) non disponibile  Cardiotossicità (moderata-severa) a) 2% b) 1%  Neutropenia G4 (A60 → T) a) 62% + 16% b) 62%

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Endpoint primario Endpoint secondari</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>DFS a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>Tossicità (grado III-IV)</b>
Buzdar AU Clinical Cancer Research May 2002; 8: 1073-1079	Paz. randomizzati: 524 età <50 anni: 56% N+: 69% ER+: 59% Follow up mediano: 48 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia  Endpoint secondario: sopravvivenza globale, tossicità	a) paclitaxel 250 mg/m <sup>2</sup> x 4 → FAC per 4 cicli b) FAC x 8	Non disponibile	<b>DFS a 4 anni</b> a) 39/226 (85,2 %) b) 53/206 (79,5 %)  HR = 0,72% (IC95% 0,49-1,05)	Neurotossicità (ogni grado) a) 5,5% b) 0,7%  Cardiotossicità (moderata-severa) a) 1 paziente b) 2 pazienti  Neutropenia febbrile a) 16% b) 9%
Jones SE ASCO 2003 abstract 59	Paz. randomizzati: 1.015 età mediana: 52 anni N+: 53% N+ (1-3): 41% ER+: NR Follow up mediano: 43 mesi	NR	a) AC b) docetaxel-CTX	Non disponibile	<b>DFS a 3 anni</b> a) 92% b) 90%	Non disponibile
Goldstein L ASCO 2005 abstract 512	Paz. randomizzati: 2.952 età mediana: NR N+ (1-3): 35% ER+: 64% Follow up mediano: 53 mesi	NR	a) A 60-docetaxel 60 x 4 cicli b) AC x 4	Non disponibile	<b>DFS a 4 anni</b> a) 87% b) 87%	Non disponibile
Rochè H, San Antonio SYMPOSIUM 2004 abstract	Paz. randomizzati: 1.999 età mediana: 50 anni N+: 100% ER+: 73% Follow up mediano: 60 mesi	NR	a) FEC100 x 3 → docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> x 3 b) FEC100 x 6	a) 90.7% b) 86.7%  HR = 0.77 ARR = 4% NNT = 25	a) 78.3% b) 73.2%  HR = 0.83 ARR = 5,1% NNT = 20	Cardiotossicità (moderata-severa) a) 0 pazienti b) 4 pazienti  Neutropenia febbrile a) 4,6% b) 1%
Gianni L ASCO 2005 abstract 513	Paz. randomizzati: 904 età mediana: NR N+: 61% ER+: NR Follow up mediano: 60 mesi: 43%	NR	a)AT x 4 → CMF x 4 b)A x 4 → CMF x 4	Non disponibile	<b>TTP a 43 mesi</b> a) 90.7% b) 86.7%  HR = 0,65% (IC95% 0,48-0,90)	Cardiotossicità (CTC 3) a) 0,4% b) 0,7%

**LEGENDA = DSF:** sopravvivenza libera da malattia; **TTP:** intervallo libero da progressione; **HR:** rapporto di rischio; **NNT:** numero di pazienti da trattare per osservare un beneficio, relativamente all'esito considerato; **ARR:** riduzione del rischio assoluto; **N+/-:** linfonodi ascellari positivi/negativi; **ER+/-:** recettori estrogenici positivi/negativi; **PgR +/-:** recettori progestinici positivi/negativi; **AC:** doxorubicina e ciclofosfamide; **TAC:** docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamide; **FAC:** fluorouracile, doxorubicina, ciclofosfamide; **AT:** doxorubicina, paclitaxel; **CMF:** ciclofosfamide, metotrexate, fluorouracile; **FEC:** fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide; **A:** doxorubicina; **CTX:** ciclofosfamide; **NR:** non riportato; **CTC:** common toxicity criteria

## Metodologia di lavoro

Questa raccomandazione è stata sviluppata utilizzando il **metodo GRADE** (Atkins *et al.* - a nome del Grade Working Group - BMJ 2004; 328: 1490-1498) che prevede la valutazione sistematica della qualità metodologica, rilevanza clinica e del profilo beneficio rischio da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare supportato da esperti di epidemiologia clinica.

Il **gruppo multidisciplinare** ha lavorato utilizzando una metodologia esplicita che prevede le seguenti fasi.

1. **Scelta degli outcome** (di efficacia e tossicità) da considerare
2. **Definizione della loro rilevanza.** Sono stati giudicati rilevanti dal gruppo di lavoro i seguenti *outcome*:
  - a. sopravvivenza ad almeno 5 anni
  - b. intervallo libero da malattia ad almeno 5 anni
  - c. neurotossicità
  - d. neutropenia febbrile
  - e. cardiotoxicità
  - f. qualità della vita
  - g. neoplasie iatrogene
3. **Ricerca sistematica della letteratura** pertinente e sua valutazione critica. Sono state valutate le principali linee guida (National Guideline Clearinghouse, Guideline Finder, NICE, PNLG, ANAES, CMA, SIGN) fino al dicembre 2003, gli studi primari e le revisioni sistematiche pubblicati dal gennaio 2002 all'**ottobre 2005** e identificati mediante specifiche strategie di ricerca applicate a MEDLINE, EMBASE e COCHRANE LIBRARY
4. **Costruzione delle tabelle di sintesi** della stima dell'effetto del trattamento per singolo *outcome* giudicato rilevante
5. **Valutazione**, prima individuale e poi collegiale, di:
  - a. **qualità metodologica** (alta, intermedia o moderata, bassa)

Qualità metodologica	Caratteristiche
<b>Buona</b>	Gli studi controllati randomizzati, in fase di disegno e analisi, sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti sono stati valutati in modo valido e con un tempo di osservazione sufficiente.
<b>Moderata/intermedia</b>	Negli studi analizzati sono stati riscontrati errori sistematici di lieve entità in fase di disegno e analisi e comunque non tali da compromettere in modo serio/grave la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti non sono stati considerati o comunque sono stati valutati ma con un tempo di osservazione non sufficiente.
<b>Bassa</b>	Gli studi controllati randomizzati non sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati.
<b>Molto bassa</b>	Indipendentemente dal disegno, gli studi analizzati presentano seri e molteplici errori sistematici tali da invalidare i risultati.

- b. **rapporto rischio-beneficio** (favorevole, incerto, sfavorevole)

6. **Formulazione della forza della raccomandazione** scegliendo tra 3 possibilità:

- **raccomandazione forte**
  - il trattamento "è raccomandato"
  - il trattamento "non è raccomandato" *oppure* "non deve essere utilizzato"
- **raccomandazione debole**
  - il trattamento "dovrebbe essere considerato" *oppure* "potrebbe essere utilizzato"
  - il trattamento "non dovrebbe essere utilizzato"
- **nessuna raccomandazione**
  - "le prove non permettono di fare una raccomandazione a favore o contro il trattamento"

I lavori del gruppo sono iniziati nel luglio 2005 e si sono conclusi nel marzo del 2006. Il prossimo aggiornamento è previsto per il giugno 2007.

### Descrizione analitica dei principali studi considerati

Sono quattro gli studi, estesamente pubblicati, che mettono a confronto una chemioterapia adiuvante contenente o meno taxani in donne con neoplasia mammaria operata con linfonodi ascellari positivi (ref. 1-4).

Lo **studio BCIRG 001** ha randomizzato 1491 pazienti (età mediana 49 anni, età <50 anni: 54%, linfonodi positivi: 100%, ER+: 69%) a FAC (fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli verso 6 cicli di TAC (taxotere 75 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>). Le pazienti con recettori ormonali positivi di seguito ricevevano tamoxifene. L'*endpoint* principale dello studio era la sopravvivenza libera da malattia e secondariamente la sopravvivenza globale e la tossicità. Con un *follow up* mediano di 55 mesi lo studio BCIRG 001 ha dimostrato che docetaxel concomitante ha significativamente migliorato la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (75% e 68% nel gruppo TAC verso FAC, con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 7% con NNT pari a 15) e la sopravvivenza globale a 5 anni (87% e 81%, con una riduzione assoluta del rischio di morte del 6% con NNT pari a 19). La tossicità è così riassunta: neurotossicità (ogni grado) nel 25,5% e 10,2%, neutropenia febbrile nel 28,8% e 4,4%, cardiotossicità (moderata-severa) nel 1,6% e 0,7%, leucemia mieloide acuta in 1 caso e 2 casi rispettivamente nel gruppo trattato con TAC e FAC. Non vi erano differenze per ciò che riguarda la QdV (qualità di vita).

Lo **studio NSABP B28** ha randomizzato 3.060 pazienti (età <50 anni: 50%, età >60 anni: 18,6%, linfonodi positivi: 100%, ER+: 66%) ad AC (doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup>) per 4 cicli verso AC per 4 cicli seguito da paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli. Le pazienti con età superiore a 50 anni e quelle con meno di 50 anni e recettori ormonali positivi ricevevano tamoxifene fin dall'inizio della chemioterapia. Gli *endpoint* principali erano la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale, l'*endpoint* secondario la tossicità. Con un *follow up* mediano di 64 mesi lo studio NSABP B28 ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (76% e 72% nel gruppo AC seguito da taxolo verso AC, con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 4% con NNT pari a 25), mentre la sopravvivenza globale a 5 anni non è stata significativamente diversa. La tossicità è così riassunta: neurotossicità (ogni grado) nel 18% e non disponibile, neutropenia febbrile nel 3% e non disponibile, cardiotossicità (moderata-severa) nel 0,9% e 1%, LAM in 6 casi e 2 casi rispettivamente nel gruppo trattato con AC seguito da paclitaxel verso solo AC. Non era riportata la QdV.

Lo **studio CALGB 9344** ha randomizzato 3.121 pazienti (età <50 anni: 60%, età >60 anni: 13%, linfonodi positivi: 100%, ER+: 59%) ad AC (doxorubicina 60-75-90 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup>) per 4 cicli verso AC (60-75-90) per 4 cicli seguito da paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli. Le pazienti con recettori ormonali positivi di seguito ricevevano tamoxifene. L'*endpoint* principale era la sopravvivenza libera da malattia mentre la sopravvivenza globale e la tossicità erano *endpoint* secondari. Con un *follow up* mediano di 69 mesi lo studio CALGB 9344 ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia a 5



anni (70% e 65% nel gruppo AC seguito da paclitaxel verso AC, con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 5% con NNT pari a 20) e della sopravvivenza globale a 5 anni (80% e 77%, con una riduzione assoluta del rischio di morte del 3% con NNT pari a 33). La tossicità è così riassunta: neurotossicità (ogni grado) nel 15% e non disponibile, neutropenia G4 nel 78% e nel 62%, cardiotoxicità (moderata-severa) nel 2% e 1%, LAM/MDS in 8 casi e 9 casi rispettivamente nel gruppo trattato con AC seguito da paclitaxel verso solo AC. Non era riportata la QdV.

Lo **studio MDACC** ha randomizzato 524 pazienti (età <50 anni: 56%, linfonodi positivi: 69%, ER+: 59%) a paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli seguito da FAC (fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 e 4, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> i.c di 72 ore, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>) per 4 cicli verso FAC per 8 cicli. Le pazienti con età superiore a 50 anni e quelle con recettori ormonali positivi ricevevano tamoxifene terminata la chemioterapia. L'*endpoint* principale era la sopravvivenza libera da malattia mentre gli *endpoint* secondari erano la sopravvivenza globale e la tossicità. Con un *follow up* mediano di 48 mesi lo studio MDACC non ha dimostrato alcun miglioramento sia della sopravvivenza libera da malattia sia della sopravvivenza globale, mentre la tossicità è così riassunta: neurotossicità (ogni grado) nel 5,5% e 0,7%, neutropenia febbrile nel 16% e 9%, cardiotoxicità (moderata-severa) in 1 e 2 pazienti rispettivamente nel gruppo trattato con paclitaxel seguito da FAC verso solo FAC. Non era riportata la QdV e inoltre non erano segnalate neoplasie iatrogene.

Lo **studio PACS 01** (ref. 7), riportato solo in abstract, ha randomizzato 1.999 pazienti (età mediana di 50 anni, linfonodi positivi: 100%, ER +: 73%) a FEC100 (fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>) per 6 cicli verso FEC100 per 3 cicli seguito da docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> per 3 cicli. Con un *follow up* mediano di 60 mesi tale studio ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (78.3% e 73.2% nel gruppo FEC seguito da docetaxel verso FEC, con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 5,1% con NNT pari a 20) e della sopravvivenza globale a 5 anni (90.7% e 86.7%, con una riduzione assoluta del rischio di morte del 4% con NNT pari a 25). La tossicità è così riassunta: neutropenia febbrile nel 4,6% e 1%, cardiotoxicità (moderata-severa) nel 0% e 1% rispettivamente nel gruppo trattato con FEC seguito da docetaxel verso solo FEC. Non era riportata la QdV, così come non erano riportati dati relativamente a neurotossicità e neoplasie iatrogene.

Ulteriori 3 studi (ref. 5, 6, 8) sono stati riportati come *abstract*: sia lo **studio US Oncology 9735** (1.015 pazienti randomizzati, età mediana 52 anni, linfonodi positivi: 53%, linfonodi positivi (ref. 1-3): 41%, ER positività: non riportata, *follow up* mediano 43 mesi; terapia AC - 510 pazienti - per 4 cicli verso Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> e CTX 600 mg/m<sup>2</sup> - 506 pazienti) sia lo **studio E2197** (2.952 pazienti, età non specificata, linfonodi positivi (1-3LN): 35%; ER positività: 64%, *follow up* mediano 53 mesi, terapia A 60-Docetaxel 60 per 4 cicli verso AC x 4) non hanno dimostrato alcun miglioramento sia della la sopravvivenza libera da malattia sia della sopravvivenza globale, mentre vi era una insufficienza di dati in relazione alla tossicità ad eccezione di una maggiore incidenza di neutropenia febbrile a carico della combinazione con taxotere nello studio E2197. Il **trial ECTO** ha randomizzato 1.355 pazienti (904 pazienti nei bracci di terapia adiuvante) in 3 bracci di trattamento di cui 1 rappresentato da chemioterapia neoadiuvante (età mediana non riportata, linfonodi positivi: 61%, ER positività: non riportata, *follow up* mediano: 43 mesi; terapia doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> e paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli seguito da CMF per 4 cicli verso Doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> per 4 cicli seguito da CMF per 4 cicli). Con un *follow up* mediano di 43 mesi tale studio ha dimostrato un miglioramento del intervallo libero da progressione della malattia statisticamente significativo (HR 0,65; IC95% 0,48-0,90) in assenza di differenza sulla sopravvivenza globale La tossicità riportata, relativa alla sola cardiotoxicità, è così riassunta: cardiotoxicità-CTC grado 3 nel 0,4% e 0,7% rispettivamente nel gruppo trattato doxorubicina e paclitaxel seguito da CMF verso doxorubicina seguita da CMF. Non era riportata la QdV.

## Bibliografia

1. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla J-P, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *NEJM*. 2005; 352 (22): 2302-2313
2. Mamounas EP, Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. *JCO* 2005; 23 (16): 3686-3696
3. Henderson IC et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *JCO* 2003; 21 (6): 976-983
4. Buzdar AU et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2002; 8 (5): 1073-1079
5. Jones SE et al. Preliminary results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients (pts) with Stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of adriamycin/Cyclophosphamide (AC) to 4 courses of taxotere/cyclophosphamide (TC) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001; 20 (1): 33a
6. Goldstein LJ et al. LVEF assessment of adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide (AC) vs. doxorubicin/docetaxel (AT) in early stage breast cancer: cardiac safety results of ECOG 2197 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22: 19
7. Roche H et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. [abstract]. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 88 (Suppl 1): A27
8. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Valagussa P, Bonadonna G, ECTO Study Group. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *ASCO 2005 abstract 513*



**PROGRAMMA PRI E-R**  
**Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)**  
**Impiego del Trastuzumab nelle pazienti con carcinoma mammario operato**

### Quesito e popolazione *target*

Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del Trastuzumab in terapia adiuvante?

### Raccomandazione

In pazienti con carcinoma mammario operato HER-2 positivo, in assenza di cardiopatia, il Trastuzumab **potrebbe essere utilizzato** in aggiunta alla chemioterapia adiuvante.

## ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

### Motivazione principale

Negli studi disponibili il Trastuzumab ha determinato una significativa riduzione delle recidive con effetti collaterali cardiotossici non trascurabili. Il breve *follow up* non consente di valutare né gli effetti collaterali a lungo termine, né la persistenza del vantaggio terapeutico. Il vantaggio dell'impiego del Trastuzumab deve essere valutato alla luce di tutti i fattori prognostici e predittivi rilevanti.

### Studi disponibili

Le prove di efficacia a supporto dell'impiego del Trastuzumab come trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario operato derivano da tre studi clinici controllati di fase III di cui 2 hanno reso disponibili i risultati preliminari relativi a 6.738 soggetti. Il *follow up* mediano è piuttosto breve con una mediana di *follow up* di 2 e 1 anno rispettivamente nello studio americano ed europeo.

## Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

### a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente intermedia (moderata)** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (10/18) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni, 3 "alta" e 5 "bassa".

#### *Giudizio sulla qualità delle prove*



■ alta ■ intermedia ■ bassa

### b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante 10 su 18 componenti del gruppo hanno ritenuto che il beneficio del trattamento fosse superiore al rischio, mentre per i restanti 8 questo bilancio era incerto (7) o inferiore ai potenziali rischi (1).

#### *Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)*



■ B>R ■ incerto ■ B<R

### **Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione**

- Le pazienti alle quali si applica questa raccomandazione sono quelle con caratteristiche corrispondenti ai criteri di inclusione negli studi pubblicati: pazienti con neoplasia mammaria operata HER-2 positiva (HER 3+ in immunistochimica o con positività al test FISH), non affette da cardiopatia dimostrata sia all'inizio sia al termine della chemioterapia adiuvante. La maggior parte delle donne oggetto degli studi (83% e 84%) avevano un'età inferiore ai 60 anni e presentavano prevalentemente linfonodi ascellari positivi (studio NSABP B-31 solo pazienti con linfonodi positivi; studio NCCTG N9831 linfonodi negativi <13%; Hera linfonodi negativi pari al 33%).
- In relazione alla non trascurabile cardiotossicità non devono ricevere Trastuzumab le pazienti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, infarto miocardico, ipertensione non controllata, cardiomiopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatia e aritmia clinicamente significativa.
- L'impiego del Trastuzumab è subordinato alla dimostrazione di una funzione ventricolare sinistra adeguata (LVEF >55% valutata sia prima dell'inizio della chemioterapia sia al termine della chemioterapia adiuvante e della radioterapia complementare, qualora eseguita, in assenza di una riduzione assoluta di LVEF >15% rispetto alla valutazione pre-chemioterapia).
- La somministrazione di Trastuzumab in concomitanza con la chemioterapia aumenta il rischio di cardiotossicità.

### **Informazioni che devono essere fornite alle pazienti per permettere una scelta consapevole**

- Il Trastuzumab impiegato in aggiunta alla chemioterapia è gravato da non trascurabile cardiotossicità. Pertanto il suo impiego deve essere preso in considerazione dopo avere attentamente valutato, insieme alla paziente, il bilancio rischio/beneficio.
- Allo stato attuale, in relazione alla brevità del *follow up*, sono ignoti gli effetti a lungo termine. Questo riguarda sia i benefici in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia a 5 anni, sia gli effetti collaterali con particolare attenzione per la cardiotossicità.

### **Ulteriori considerazioni**

Durante i lavori del *panel* è stato pubblicato lo studio del gruppo Finland Herceptin (N Engl J Med 2006; 352: 809-820). In esso è stata valutata - all'interno di un sottogruppo di 232 pazienti Herb+ - l'efficacia del Trastuzumab per 9 settimane in aggiunta a una chemioterapia adiuvante con Docetaxel o Vinorelbina. L'intervallo libero da malattia a 3 anni è risultato superiore nel gruppo trattato con Trastuzumab (89%) rispetto a quello non trattato (78%) con un corrispondente *Hazard ratio* di 0.42 (95%IC 0.21-0.83).

Questo risultato suggerisce l'opportunità di valutare l'efficacia di differenti durate di trattamento in futuri studi clinici controllati.

**Tabella. Sintesi delle evidenze sull'impiego del Trastuzumab nell'ambito del trattamento adiuvante del carcinoma mammario operato HER-2 positivo**

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Endpoint</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 3 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>DFS a 2 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>Tossicità (grado III-IV)</b>
Romond HR et al. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684	Paz. randomizzati: 3.351 età <60 anni: 84% N+: ≈ 100% (N -<13% nel NCCTG) ER+: 52% Follow up mediano: 24 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondario: sopravvivenza globale	a) AC x 4 → TAXOL + Trastuzumab concomitante proseguito x 52 settimane  b) AC x 4 → TAXOL	a) 62/1.610 (94,3%) b) 92/1.587 (91,7%)  HR = 0,67 (IC95% 0,48-0,93)  ARR = 2,5 % (IC95% 0,1-5%)  NNT = 40 (IC95% 20- 1000)	a) 133/1.539 (87,1%) b) 261/1.418 (75,4%)  HR = 0,48 (IC95% 0,39-0,59)  ARR = 11,8% (IC95% 8,1-15,4%)  NNT = 8 (IC95% 6-12)	<b>Cardiotossicità (scompenso cardiaco congestizio grado III e IV)</b>  <b>NSABP B-31</b> 4,1% vs 0,8%  <b>NCCTG N9831</b> 2,9 % vs 0%  9 casi di polmonite interstiziale di cui 2 fatali nel gruppo trattato con Trastuzumab

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Endpoint</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 3.8 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>DFS a 2 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)</b>	<b>Tossicità (grado III-IV)</b>
Piccard-Gebhart Mj et al. N Engl J Med 2005; 353: 1659-1672	Paz. randomizzati: 3.387 età mediana: 49 anni età <60 anni: 83,4% N +: 67% ER e PgR neg: 48,3% Follow up mediano: 12 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondario: sopravvivenza globale, tempo libero da ricaduta a distanza	a) chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante seguita da Trastuzumab ogni 3 settimane per 1 anno  b) chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante	Non disponibile	a) 127/1.566 (85.8%) b) 220/1.474 (77.4%)  HR = 0,54  ARR = 8,4% (IC95% 2,1-14,8%)  NNT = 12 (IC95% 7-48)	<b>Cardiotossicità: scompenso cardiaco congestizio severo</b> a) 9/1.668 b) 0/1.710  <b>scompenso cardiaco congestizio sintomatico incluso il severo</b> a) 29/1.648 b) 1/1.709

**LEGENDA = DSF:** sopravvivenza libera da malattia; **HR:** rapporto di rischio; **NNT:** numero di pazienti da trattare per osservare un beneficio, relativamente all'esito considerato; **ARR:** riduzione del rischio assoluto; **N+/-:** linfonodi ascellari positivi/negativi; **ER+/-:** recettori estrogenici positivi/negativi; **PgR +/-:** recettori progesteronici positivi/negativi; **AC:** doxorubicina e ciclofosfamide

## Metodologia di lavoro

Questa raccomandazione è stata sviluppata utilizzando il **metodo GRADE** (Atkins *et al.* - a nome del Grade Working Group - BMJ 2004; 328: 1490-1498) che prevede la valutazione sistematica della qualità metodologica, rilevanza clinica e del profilo beneficio rischio da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare supportato da esperti di epidemiologia clinica.

Il **gruppo multidisciplinare** ha lavorato utilizzando una metodologia esplicita che prevede le seguenti fasi.

1. **Scelta degli outcome** (di efficacia e tossicità) da considerare
2. **Definizione della loro rilevanza.** Sono stati giudicati rilevanti dal gruppo di lavoro i seguenti *outcome*:
  - a. sopravvivenza ad almeno 5 anni
  - b. sopravvivenza ad almeno 3 anni
  - c. intervallo libero da malattia ad almeno 5 anni
  - d. intervallo libero da malattia ad almeno 2 anni
  - e. cardiotossicità
  - f. qualità della vita
3. **Ricerca sistematica della letteratura** pertinente e sua valutazione critica. Sono state valutate le principali linee guida (National Guideline Clearinghouse, Guideline Finder, NICE, PNLG, ANAES, CMA, SIGN) fino al dicembre 2003, gli studi primari e le revisioni sistematiche pubblicati dal gennaio 2002 all'**ottobre 2005** e identificati mediante specifiche strategie di ricerca applicate a MEDLINE, EMBASE e COCHRANE LIBRARY
4. **Costruzione delle tabelle di sintesi** della stima dell'effetto del trattamento per singolo *outcome* giudicato rilevante
5. **Valutazione**, prima individuale e poi collegiale, di:
  - a. **qualità metodologica** (alta, intermedia o moderata, bassa)

Qualità metodologica	Caratteristiche
<b>Buona</b>	Studi controllati randomizzati, in fase di disegno e analisi, sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti sono stati valutati in modo valido e con un tempo di osservazione sufficiente.
<b>Moderata/intermedia</b>	Negli studi analizzati sono stati riscontrati errori sistematici di lieve entità in fase di disegno e analisi e comunque non tali da compromettere in modo serio/grave la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti non sono stati considerati o comunque sono stati valutati ma con un tempo di osservazione non sufficiente.
<b>Bassa</b>	Studi controllati randomizzati non sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati.
<b>Molto bassa</b>	Indipendentemente dal disegno, gli studi analizzati presentano seri e molteplici errori sistematici tali da invalidare i risultati.

- b. **rapporto rischio-beneficio** (favorevole, incerto, sfavorevole)

6. **Formulazione della forza della raccomandazione** scegliendo tra 3 possibilità:

- **raccomandazione forte**  
trattamento "è raccomandato"  
il trattamento "non è raccomandato" *oppure* "non deve essere utilizzato"
- **raccomandazione debole**  
il trattamento "dovrebbe essere considerato" *oppure* "potrebbe essere utilizzato";  
il trattamento "non dovrebbe essere utilizzato"
- **nessuna raccomandazione**  
"le prove non permettono di fare una raccomandazione a favore o contro il trattamento"

I lavori del gruppo sono iniziati nel luglio 2005 e si sono conclusi nel marzo del 2006. Il prossimo aggiornamento è previsto per il giugno 2007.

### Descrizione analitica dei principali studi considerati

Recentemente sono stati resi noti i risultati di **tre studi**, due americani e uno europeo, che impiegavano il Trastuzumab in aggiunta alla chemioterapia adiuvante in donne con neoplasia mammaria operata HER-2 positiva, prevalentemente con linfonodi ascellari positivi (ref. 1, 2).

I **due studi americani (NSABP B-31 e NCCTG N9831)** sono stati riportati in una analisi congiunta in considerazione della quasi identità della popolazione trattata, della chemioterapia impiegata e della modalità di impiego del Trastuzumab. In particolare l'analisi congiunta era relativa a 3351 donne con linfonodi ascellari positivi, con età inferiore a 60 anni in oltre 85% dei casi. I criteri di esclusione nei 2 studi erano rappresentati da anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, infarto miocardico, ipertensione non controllata, cardiomiopatia, ipertrofia ventricolare sinistra e versamento pericardico, valvulopatia e aritmia clinicamente significativi.

Il trattamento chemioterapico nel studio B-31 era costituito da adriamicina 60 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 600 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni per 4 cicli, seguito da paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni per 4 cicli oppure la stessa chemioterapia con l'aggiunta di Trastuzumab, con una dose di carico di 4 mg/kg, in concomitanza con la prima somministrazione di paclitaxel. In seguito Trastuzumab era somministrato alla dose di 2 mg/kg per 51 settimane. Nello studio N9831 si impiegava lo stesso regime di doxorubicina e ciclofosfamide seguito da 12 somministrazioni settimanali di paclitaxel alla dose di 80 mg/m<sup>2</sup>. In tale studio, oltre al gruppo di controllo, senza Trastuzumab, lo stesso era somministrato, in un gruppo, in concomitanza con il primo ciclo di paclitaxel, in un terzo gruppo al termine del trattamento con paclitaxel, alle dosi e tempi come sopra. L'analisi congiunta degli studi B-31 e N9831 è relativa al confronto fra il gruppo dei trattati con sola chemioterapia e il gruppo dei trattati con chemioterapia e Trastuzumab concomitante alla prima dose di paclitaxel. In caso di recettori ormonali positivi le pazienti venivano trattate al termine della chemioterapia con tamoxifene 20 mg die per 5 anni o anche, dopo la pubblicazione dello studio ATAC, con anastrozolo; inoltre era somministrata radioterapia sul corpo mammario in caso di chirurgia conservativa e radioterapia sulle stazioni linfonodali (esclusa la mammaria interna) in caso di 4 o più linfonodi ascellari metastatici. Nei due studi il *follow up* mediano è rispettivamente di 2,4 anni e 1,5 anni e di 2 anni nell'analisi congiunta. L'*endpoint* principale era la sopravvivenza libera da malattia; gli eventi correlati in grado di determinarla erano i seguenti: ricaduta locale, regionale, a distanza, neoplasia controlaterale, seconda neoplasia primitiva e la morte se intercorsa prima dei suddetti eventi. Altri *endpoint* erano la sopravvivenza globale, il tempo libero da ricaduta a distanza, morte relata a neoplasia mammaria, neoplasia mammaria controlaterale e seconda neoplasia primitiva. I risultati dell'analisi congiunta sono stati i seguenti: intervallo libero da malattia a 2 anni 87,1% e 75,4% rispettivamente nel gruppo trattato con Trastuzumab e nel gruppo di controllo con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 11,8% (IC95% 8,1-15,4%) con NNT pari a 8 (IC95% 6-12); sopravvivenza globale a 3 anni rispettivamente 94,3% e 91,7% con una riduzione assoluta del rischio di morte del 2,5 % (IC95% 0,1-5%) e NNT pari a 40 (IC 95% 20-1000).



L'*outcome* "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato, mentre i risultati relativi alla cardiotoxicità possono essere così sintetizzati: scompenso cardiaco congestizio grado III e IV nel 4,1% e nel 0,8% rispettivamente nel gruppo trattato con Trastuzumab e nel gruppo di controllo nello studio NSABP B-31 e rispettivamente nel 2,9% e nel 0% dei casi nel studio NCCTG N9831. Complessivamente il 31% dei soggetti interrompevano il trattamento con Trastuzumab, prevalentemente per ragioni correlate alla cardiotoxicità. Inoltre sono stati riportati nel gruppo trattato con Trastuzumab 9 casi di polmonite interstiziale di cui 2 fatali. Degno di nota è la maggiore frequenza di metastasi cerebrali, come primo evento metastatico, riportata nel gruppo trattato con Trastuzumab verosimilmente in relazione a una più precoce comparsa di metastasi a distanza in altre sedi metastatiche nel gruppo di controllo. Non vi erano sostanziali differenze fra i gruppi a confronto relativamente ad altri eventi avversi.

Lo **studio europeo** era relativo a 3.387 donne con età inferiore a 60 anni in oltre 83,4% dei casi, con linfonodi positivi nel 67% dei casi. Criteri di esclusione al reclutamento nel studio erano le neoplasie mammarie T4, il coinvolgimento dei linfonodi sovraclavari, la precedente irradiazione mediastinica (con esclusione dell'irradiazione della catena mammaria interna per sospetto coinvolgimento linfonodale), una dose di doxorubicina eccedente i 360 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina superiore a 720 mg/m<sup>2</sup>, anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, infarto miocardico, ipertensione non controllata, cardiomiopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatia e aritmia clinicamente significativa. Inoltre solo le pazienti che al termine del trattamento chemioterapico e della radioterapia complementare, qualora eseguita, avevano una funzione ventricolare sinistra adeguata (LVEF > 55%) erano candidate al trattamento con Trastuzumab.

Il trattamento chemioterapico complementare doveva essere costituito da un minimo di 4 cicli; in seguito le pazienti erano randomizzate fra sola osservazione o ricevere Trastuzumab 8 mg/kg, come dose di carico, e in seguito 6 mg/kg ogni 21 giorni per un anno o per due anni. L'89% delle donne ricevettero chemioterapia adiuvante, il 5% neoadiuvante e il 6% entrambe. In caso di recettori ormonali positivi le pazienti furono trattate al termine della chemioterapia principalmente con tamoxifene o anche con inibitori dell'aromatasi; inoltre era somministrata radioterapia sul corpo mammario in caso di chirurgia conservativa e radioterapia sulle stazioni linfonodali (inclusa la mammaria interna) a discrezione dei centri partecipanti. Il *follow up* comprendeva uno stretto monitoraggio cardiologico clinico e strumentale.

L'*endpoint* principale era la sopravvivenza libera da malattia definita come intervallo fra la randomizzazione e il verificarsi dei seguenti eventi: ricaduta locale, regionale, a distanza, neoplasia ipsilaterale o controlaterale, seconda neoplasia primitiva e la morte intercorsa in assenza di causa neoplastica documentata. Altri *endpoint* erano la sopravvivenza globale, il tempo libero da ricaduta a distanza, la sede di prima ricaduta.

I risultati dello studio europeo, con un *follow up* mediano di 1 anno e relativamente al solo gruppo trattato con Trastuzumab per 1 anno verso gruppo di controllo, possono essere così sintetizzati: intervallo libero da malattia a 2 anni 85,8% e 77,4% rispettivamente nel gruppo trattato con Trastuzumab e nel gruppo di controllo con una riduzione assoluta del rischio di ricaduta del 8,4% (IC95% 2,1-14,8%) e NNT pari a 12 (IC95% 7-48). Appare evidente da analisi di sottogruppo che il beneficio maggiore si concentra in pazienti ER e PgR negativi, linfonodi positivi, età <60 anni.

Anche in questo caso l'*outcome* "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato, mentre i risultati relativi alla cardiotoxicità possono essere così sintetizzati: scompenso cardiaco congestizio sintomatico incluso il severo nel 1,7% e nel 0,05% rispettivamente nel gruppo trattato con Trastuzumab e nel gruppo di controllo, mentre il tasso di interruzione del trattamento con Trastuzumab è stato del 8,5% per motivazioni legate prevalentemente a eventi avversi.

## Bibliografia

1. Romond HR et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684
2. Piccard-Gebhart Mj et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1659-1672



**PROGRAMMA PRI E-R**  
**Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)**  
**Gli inibitori dell'aromatasi nel trattamento adiuvante del tumore mammario con recettori ormonali positivi (HR+) in post-menopausa**

### Quesito e popolazione *target*

Nelle pazienti con tumore mammario e positività dei recettori estrogenici (HR+) in post-menopausa è raccomandato l'uso degli inibitori dell'aromatasi invece del tamoxifene (TAM) come terapia adiuvante?

### Raccomandazione

Nelle pazienti con tumore mammario HR+ in post-menopausa, gli inibitori dell'aromatasi (IA) **potrebbero essere utilizzati** come alternativa al trattamento con tamoxifene (TAM).

## **RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**

### Motivazione principale

Negli studi disponibili gli IA hanno dimostrato un aumento dell'intervallo libero di malattia ma non un aumento della sopravvivenza. Gli IA confrontati al TAM si associano a una riduzione di complicanze trombo-emboliche e ginecologiche e a un aumento di rischio di eventi avversi a carico dello scheletro.

### Studi disponibili

Le prove scientifiche a supporto dell'impiego degli IA nel trattamento adiuvante di pazienti affette da tumore mammario HR+ in post-menopausa derivano da 6 studi controllati randomizzati di fase III che hanno incluso un totale di 30.977 pazienti.

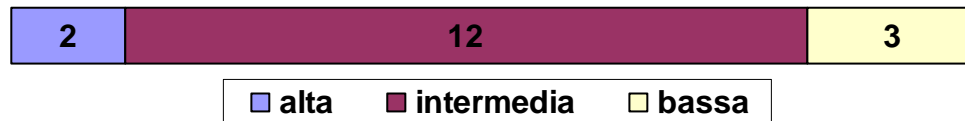
I benefici in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero di malattia sono stati valutati con *follow up* di lunghezza variabile a seconda degli studi: 68 mesi (STUDIO ATAC), 28 mesi (STUDIO ABCSG e ARNO 95), 36 mesi (STUDIO ITA), 28 mesi (STUDIO MA-17), 30.6 mesi (STUDIO IES), 25.8 mesi (STUDIO BIG 1-98).

## Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

### a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di **qualità complessivamente intermedia (moderata)** con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (12/17) ha valutato come “intermedia” la qualità di queste informazioni e 5 membri hanno espresso una valutazione diversa.

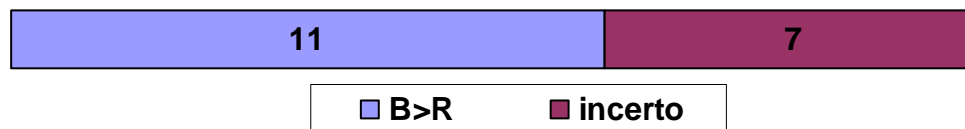
#### *Giudizio sulla qualità delle prove*



### b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante la maggioranza dei componenti del gruppo (11/18) ha ritenuto che **il beneficio del trattamento fosse superiore al rischio (B>R)** e 7 membri hanno invece ritenuto questo bilancio **incerto**.

#### *Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)*



#### Informazioni che devono essere fornite alle pazienti per permettere una scelta consapevole

- Il **TAM** (20 mg/die per 5 anni) può essere ancora ritenuto un trattamento di riferimento per le donne con recettori ormonali positivi. Confrontato con gli IA ha mostrato un aumento di rischio di complicanze trombo-emboliche e ginecologiche con particolare riferimento alle neoplasie dell'endometrio. Gli IA possono rappresentare un'alternativa nelle donne con controindicazioni assolute o relative al TAM.
- Gli **IA**, rispetto al TAM, hanno mostrato un aumento di rischio di effetti collaterali a livello osseo (fratture su base osteoporotica) e cardiaco.
- Gli effetti positivi e negativi a lungo termine degli **IA**, a causa della brevità del *follow up* degli studi disponibili ( $\leq 68$  mesi), non sono noti **oltre i 5 anni sia per la tossicità sia per il beneficio protratto**, come invece documentato per l'impiego del TAM (ref. 7).
- In relazione all'aumentata incidenza di infarti miocardici riportata nello Studio IES (0.9% vs 0.4%) e all'incremento - seppur non statisticamente significativo - delle morti cardiache segnalate nello Studio Big-1 (ref. 6) nel braccio di trattamento con IA (13/6) sembrano giustificate le preoccupazioni relative a una possibile tossicità cardiaca.
- Sulla base degli studi sinora pubblicati non è stata documentata una differenza in termini di sopravvivenza a 5 o a 2-5 anni tra IA e TAM.

#### Ulteriori considerazioni

- Durante i lavori il gruppo è venuto a conoscenza di studi pubblicati per esteso o presentati a congressi successivamente ai limiti temporali della ricerca bibliografica (ottobre 2005). A giudizio del gruppo sono stati inclusi i lavori in esteso mentre i dati riportati solo in *abstract* sono stati considerati "preliminari" e verranno valutati al momento dell'aggiornamento previsto.

**Tabella. Sintesi degli studi disponibili sull'utilizzo degli IA vs TAM/placebo nelle pazienti con tumore mammario HR+ in post-menopausa**

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche delle pazienti</b>	<b>Endpoint primario Endpoint secondari</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni HR (IC95%)</b>	<b>DFS 2-5 anni HR (IC95%)</b>	<b>Fratture</b>	<b>Eventi trombo-embolici</b>	<b>Incidenza neoplasie dell'endometrio</b>	<b>Incidenza 2° tumore mammario</b>
ATAC Trialists' Group Lancet 2005; 365: 60-62	Studio <b>ATAC</b> Paz. randomizzate: 9.366 in post-menopausa età mediana: 64 aa HR+: 84% HR-/sconosciuti: 16% N-: 61%; N+(1-3): 24% N+(<4): 10% Follow up mediano: 68 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia e tossicità  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, incidenza di nuovo tumore mammario controlaterale	a) Anastrozolo (1 mg/die) per 5 anni  b) TAM (20 mg/die) per 5 anni	0.97 (95%IC 0.85-1.12)	0.87 (95%IC 0.78-0.97)	a) 11% b) 7.7 %  HR = 1.44 (95%IC 1.21-1.68)	a) 2.8% b) 4.5%  HR = 0.61 (95%IC 0.47-0.80)	a) 0.2% b) 0.81%  HR = 0.29 (95%IC 0.11-0.80)	a) 35 b) 59  RRR = 42% (95%IC 12-62)
Boccardo F JCO 2005; 23: 5138-5147	Studio <b>ITA</b> Paz. randomizzate: 448 in post-menopausa età mediana: 63 aa ER+: 100% N+: 100% Follow up mediano: 36 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, sicurezza	a) Anastrozolo (1 mg/die) dopo 2-3 anni di TAM per un totale di 5 anni di trattamento  b) TAM (20 mg/die) per 5 anni	Non disponibile	HR = 0.35 (95%IC 0.20-0.63)	a) 1% b) 1.3%  RR = 0.7	a) 2.5% b) 6%	a) 1% b) 11.3%  RR = 0.08	ND
Jakesz R The Lancet 2005; 366: 455-462	isultati congiunti degli studi <b>ABCSG e ARNO 95</b> Paz. randomizzate: 3.224 in post-menopausa ER+/PpR+: 78% ER+/PgR-: 18% ER-/sconosciuti: 4% N-: 74%; N+: 26% età mediana: 62 anni Follow up mediano: 28 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da eventi (metastasi locali/a distanza/tumore controlaterale)  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, tossicità	a) Anastrozolo (1 mg/die) dopo 2 anni di TAM per un totale di 5 anni di trattamento  b) TAM (20 o 30 mg/die) per 5 anni	Non disponibile	a) 95.8% b) 92.7%  HR = 0.60 (95%IC 0.44-0.81)	a) 2% b) 1%  HR = 2.14 (95%IC 1.14-4.17)	a) <1% b) <1%  HR = 0.22 (95%IC 0.02-1.07)	a) <1% b) <1%  HR = 1.14 (95%IC 0.003-1.11)	a) 12/1.247 b) 16/1.224  RR = 0.73
Goss PE N Engl J Med 2003; 349: 1793-1802	Studio <b>Ma-17</b> Paz. randomizzate: 5.187 in post-menopausa HR+: 98%; HR-: 2% N-: 50%; N+: 46% età mediana: 62 aa Follow up mediano: 2.4 aa	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, QdV, sicurezza	a) Letrozolo (2.5 mg/die) per 5 anni dopo 5 anni di TAM (20 mg/die)  b) placebo	Non disponibile	a) 93% b) 87%  HR = 0.57 (95%IC 0.43-0.75)	a) 3.6% b) 2.9%  RR = 1.2	a) 4.1% b) 3.6%  RR = 1.3	ND	a) 14/2.575 b) 26/2.582  RR = 0.5
Coombes RC N Engl J Med 2004; 350: 1081-1092	Studio <b>IES</b> Paz randomizzate: 4.742 in post-menopausa ER+: 81% ER-/sconosciuti: 18% PgR+: 55%; PgR-: 43% N-: 51%; N+: 44% età mediana 64: aa Follow up mediano: 30.6 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondari: sopravvivenza globale, incidenza tumore mammario controlaterale, tossicità, QdV	a) Exemestane (25 mg/die) dopo 2-3 anni di TAM per un totale di 5 anni di trattamento  b) TAM (20 mg/die) per 5 anni	Non disponibile	a) 91.5% b) 86.8%  HR = 0.68 (95%IC 0.56-0.82)	a) 3.1% b) 2.3%  RR = 1.3	a) 1.3% b) 2.4%  RR = 0.5	a) 5/2.362 b) 11/2.380  RR = 0.5	a) 9/2.362 b) 20/2.380  HR = 0.44 (95%IC 0.20-0.98)

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche delle pazienti</b>	<b>Endpoint primario Endpoint secondari</b>	<b>a) T. sperimentale b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni HR (IC95%)</b>	<b>DFS 2-5 anni HR (IC95%)</b>	<b>Fratture</b>	<b>Eventi trombo- embolici</b>	<b>Incidenza neoplasie dell'endometrio</b>	<b>Incidenza 2° tumore mammario</b>
Breast Int Group (BIG) 1-28 N Engl J Med 2005; 353: 2747- 2757	Studio <b>Big 1-98</b> Paz. randomizzate: 8.028 in post-menopausa HR+: 63% ER+/PgR-/sconosciuto: 34% N-: 57%; N+: 41% età mediana: 61 aa Follow up mediano: 25.8 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia  Endpoint secondari: sopravvivenza globale, sicurezza	a) Letrozolo (2.5 mg/die) per 5 anni  b) TAM (20 mg/die) per 5 anni	Non disponibile	HR = 0.81 (95% IC 0.70- 0.93)	a) 5.7% b) 4.0%	a) 1.5% b) 3.5%	a) 0.1% b) 0.3%	a) 0.4% b) 0.7%

**LEGENDA = DSF:** sopravvivenza libera da malattia; **HR:** rapporto di rischio; **IC:** intervallo di confidenza; **RRR:** riduzione del rischio relativo; **RR:** rischio relativo; **N+/-:** linfonodi ascellari positivi/negativi; **ER+/-:** recettori estrogenici positivi/negativi; **PgR +/-:** recettori progesterinici positivi/negativi

## Metodologia di lavoro

Questa raccomandazione è stata sviluppata utilizzando il **metodo GRADE** (Atkins *et al.* - a nome del Grade Working Group - BMJ 2004; 328: 1490-1498) che prevede la valutazione sistematica della qualità metodologica, rilevanza clinica e del profilo beneficio rischio da parte di un gruppo di lavoro multidisciplinare supportato da esperti di epidemiologia clinica.

Il **gruppo multidisciplinare** ha lavorato utilizzando una metodologia esplicita che prevede le seguenti fasi.

1. **Scelta degli outcome** (di efficacia e tossicità) da considerare
2. **Definizione della loro rilevanza.** Sono stati giudicati rilevanti dal gruppo di lavoro i seguenti *outcome*:
  - a. sopravvivenza globale a 5 anni
  - b. intervallo libero da malattia a 5 anni
  - c. intervallo libero da malattia da 2 a 5 anni
  - d. tossicità cardiovascolare
  - e. fratture
  - f. incidenza di neoplasie dell'endometrio
  - g. incidenza di 2° tumore primario
  - h. procedure invasive sull'endometrio
  - i. qualità della vita
3. **Ricerca sistematica della letteratura** pertinente e sua valutazione critica. Sono state valutate le principali linee guida (National Guideline Clearinghouse, Guideline Finder, NICE, PNLG, ANAES, CMA, SIGN) fino al dicembre 2003, gli studi primari e le revisioni sistematiche pubblicati dal gennaio 2002 all'**ottobre 2005** e identificati mediante specifiche strategie di ricerca applicate a MEDLINE, EMBASE e COCHRANE LIBRARY
4. **Costruzione delle tabelle di sintesi** della stima dell'effetto del trattamento per singolo *outcome* giudicato rilevante
5. **Valutazione**, prima individuale e poi collegiale, di:
  - a. **qualità metodologica** (alta, intermedia o moderata, bassa)

Qualità metodologica	Caratteristiche
<b>Buona</b>	Studi controllati randomizzati, in fase di disegno e analisi, sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti sono stati valutati in modo valido e con un tempo di osservazione sufficiente.
<b>Moderata/intermedia</b>	Negli studi analizzati sono stati riscontrati errori sistematici di lieve entità in fase di disegno e analisi e comunque non tali da compromettere in modo serio/grave la validità dei risultati. Gli <i>endpoint</i> rilevanti non sono stati considerati o comunque sono stati valutati ma con un tempo di osservazione non sufficiente.
<b>Bassa</b>	Studi controllati randomizzati non sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati.
<b>Molto bassa</b>	Indipendentemente dal disegno, gli studi analizzati presentano seri e molteplici errori sistematici tali da invalidare i risultati.

- b. **rapporto rischio-beneficio** (favorevole, incerto, sfavorevole)

6. **Formulazione della forza della raccomandazione** scegliendo tra 3 possibilità:

- **raccomandazione forte**
  - il trattamento "è raccomandato"
  - il trattamento "non è raccomandato" *oppure* "non deve essere utilizzato"
- **raccomandazione debole**
  - il trattamento "dovrebbe essere considerato" *oppure* "potrebbe essere utilizzato"
  - il trattamento "non dovrebbe essere utilizzato"
- **nessuna raccomandazione**
  - "le prove non permettono di fare una raccomandazione a favore o contro il trattamento"

I lavori del gruppo sono iniziati nel luglio 2005 e si sono conclusi nel marzo del 2006. Il prossimo aggiornamento è previsto per il giugno 2007.

### Descrizione analitica dei principali studi considerati

Sono stati identificati 6 studi clinici controllati e randomizzati di fase III che hanno confrontato l'impiego di diversi tipi di IA (anastrozolo, letrozolo, exemestano) vs TAM con 3 diversi intervalli temporali:

1. IA utilizzati da subito per 5 anni
2. IA utilizzati dopo 2-3 anni di trattamento con TAM per un totale di 5 anni
3. IA utilizzati dopo 5 anni di trattamento con TAM

#### 1. IA utilizzati da subito per 5 anni

**Lo studio ATAC** "Arimidex (Anastrozolo) or Tamoxifen alone or in combination trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer" ha arruolato un totale di 9.366 pazienti in post-menopausa, con età mediana di 64 aa. Lo studio confrontava l'anastrozolo (1 mg/die per 5 anni) vs Tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) vs l'associazione anastrozolo e tamoxifene. *La mediana di follow up era di 68 mesi.* Lo stato recettoriale è risultato positivo nell'84% delle pazienti, negativo o sconosciuto nel 16%. Lo stato linfonodale è risultato negativo nel 61% delle pazienti, positivo nel 34%. A 68 mesi (5.7 anni) l'intervallo libero da malattia è risultato migliorato nel braccio con anastrozolo rispetto al tamoxifene (*hazard ratio* 0.87; IC95% 0.78-0.97), con riduzione assoluta del rischio di recidiva del 3.7%, NNT = 27. Non si sono osservate differenze significative per l'*outcome* relativo a sopravvivenza a 5 anni (*hazard ratio* 0.97; IC95% 0.85-1.12). L'incidenza di fratture è risultata più alta nel braccio con anastrozolo vs tamoxifene (11% vs 7.7%; *hazard ratio* 1.44; IC95% 1.21-1.68). Il braccio con anastrozolo ha invece registrato una minor incidenza di eventi trombo-embolici (2.8% vs 4.5%; *hazard ratio* 0.61; IC95% 0.47-0.80) e di neoplasie dell'endometrio (0.2% vs 0.81%; *hazard ratio* 0.29; IC95% 0.11-0.80).

**Lo Studio BIG-1** (Breast International Group 1-98 Trial) ha confrontato il trattamento con Letrozolo (2.5 mg/die) vs Tamoxifene (20 mg/die) in 8.028 donne. *La mediana di follow up era di 25.8 mesi.* L'*hazard ratio* per l'intervallo libero da malattia è risultato 0.81 (95%IC 0.70-0.93). Lo studio ha mostrato nel braccio con letrozolo una minore incidenza di eventi trombo-embolici (1.5% vs 3.5%) di neoplasie uterine (0.1% vs 0.3%), un più basso numero di biopsie endometriali (2.3% vs 9.1%). Nel braccio con letrozolo si è osservata una maggiore incidenza di fratture (5.7% vs 4%) e di eventi cardiaci di grado 3,4 o 5 (2.1% vs 1.1%). In particolare le morti per cause cardiache sono risultate 13 vs 6. Si è osservata inoltre un'incidenza aumentata di ipercolesterolemia (43.6% vs 19.2%) nel braccio con letrozolo.



## 2. IA utilizzati dopo 2-3 anni di trattamento con TAM per un totale di 5 anni

**Lo studio IES** "The Intergroup Exemestane Study" ha arruolato un totale di 4.742 pazienti in post-menopausa, con età mediana 64 aa. Lo studio ha confrontato l'impiego di exemestane (25 mg/die dopo 2-3 anni di TAM, per un totale di 5 anni di trattamento ormonale) vs TAM per 5 anni. Le pazienti con recettori estrogenici positivi erano 81%, quelle con recettori estrogenici negativi o sconosciuti il 18%, le pazienti con recettori progestinici positivi erano il 55%, con recettore progestinici negativi il 43%. Il 51% delle pazienti presentava linfonodi negativi, il 44% linfonodi positivi. La mediana di *follow up* era di 30.6 mesi. L'intervallo libero da malattia è risultato 91.5% (IC95% 90%-92.7%) nel braccio con exemestane e 86.8% (IC95% 85.1-88.3%) nel braccio con TAM, con riduzione assoluta di rischio di recidiva del 4.7%. Non si sono osservate differenze significative per l'*outcome* relativo a sopravvivenza (*hazard ratio* 0.88; 95% IC 0.67-1.16). Il braccio con exemestane ha registrato una maggior incidenza di fratture (3.1% vs 2.3%) e di infarto miocardico (0.9% vs 0.4%); una minor incidenza di neoplasie dell'endometrio (5 vs 11) e di 2° tumore mammario primitivo (9 vs 20; *hazard ratio* 0.44; IC95% 0.20-0.98).

**Lo studio ITA** "Italian Tamoxifen Arimidex (anastrozolo) trial" ha arruolato 448 pazienti in post-menopausa, con età mediana di 63 anni. Lo studio ha confrontato l'impiego di anastrozolo (1 mg/die dopo 2-3 anni di TAM, per un totale di 5 anni di trattamento ormonale). Le pazienti presentavano tutte uno stato recettoriale estrogenico positivo (non era richiesta determinazione dei recettori progestinici). La mediana di *follow up* era di 36 mesi. L'intervallo libero da malattia è risultato migliorato nel braccio dell'anastrozolo vs TAM (*hazard ratio* 0.35%; IC95% 0.20-0.63), con riduzione assoluta di rischio di recidiva del 5.8%. Il braccio con anastrozolo vs TAM ha registrato una incidenza di fratture dell'1% vs 1.3%; una minor incidenza di neoplasie dell'endometrio (1% vs 11.3%) e di complicanze venose (2.5% vs 6%).

**Lo studio ABCSG 8 e ARNO 95** "Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined result of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial" ha arruolato 3.224 pazienti in post-menopausa, con età mediana di 62 anni. La mediana di *follow up* era di 28 mesi. Le pazienti con recettori estrogenici positivi/progestinici positivi erano 78%, quelle con recettori estrogenici negativi o sconosciuti il 4%, le pazienti con recettori estrogenici positivi/progestinici negativi erano il 18%. Le pazienti con linfonodi negativi erano il 74%, quelle con linfonodi positivi erano il 26%. L'intervallo libero da malattia è risultato 95.8% nel braccio dell'anastrozolo e 92.7% nel braccio con TAM (*hazard ratio* 0.60; 95%IC 0.44-0.81), con riduzione assoluta di rischio di recidiva del 3.1%. Il braccio con anastrozolo vs TAM ha registrato una incidenza di fratture del 2% vs 1%, una pari incidenza di neoplasie dell'endometrio (<1% vs <1%) e di eventi trombo-embolici (<1% vs <1%), una più bassa incidenza di 2° tumore primitivo mammario (12 vs 16).

## 3. IA utilizzati dopo 5 anni di trattamento con TAM

**Lo studio MA-17** "A randomised trial of letrozole in postmenopausal women after five years of TAM therapy for early stage breast cancer" ha arruolato 5.187 pazienti in post-menopausa, con età mediana 62 anni. Lo studio ha confrontato l'impiego di letrozolo (2.5 mg/die per 5 anni) somministrato dopo 5 anni di trattamento con TAM (20 mg/die) vs placebo. Le pazienti con recettori estrogenici positivi erano 98%, quelle con recettori estrogenici negativi o sconosciuti il 2%. Le pazienti con linfonodi negativi erano il 50%, quelle con linfonodi positivi erano il 46%. La mediana di *follow up* era di 2.4 aa. L'intervallo libero da malattia è risultato 93% nel braccio con letrozolo e 87% nel braccio con placebo (*hazard ratio* 0.57; IC95% 0.43-0.75), con riduzione assoluta di rischio di recidiva del 6%. Non si sono osservate differenze significative per l'*outcome* relativo a sopravvivenza tra i due bracci. Il braccio con letrozolo ha registrato una maggior incidenza di fratture (3.6% vs 2.9%) e un generico incremento di "tossicità cardiovascolare" (4.1% vs 3.6%) anche se non significativo; una minor incidenza di 2° tumore primitivo mammario (14 vs 26).

L'*outcome* "qualità della vita" (QdV) è stato valutato per gli Studi ATAC (Journal of Clinical Oncology 2004) e IES (Breast Cancer Res Treat 2004, ABS) utilizzando i questionari **FACT-ES** e per lo Studio MA-17 (Proc. Am Soc Clin Onc 2004) tramite questionario **SF-36, MENOQL**. Il dato non ha mostrato significative differenze nei bracci di trattamento con IA e TAM/placebo.

## Bibliografia

1. ATAC Studioists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62
2. Coombes R.C. Randomised Trial of Exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092
3. Boccardo F. Switching to anastrozole vs continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary result of the Italian tamoxifene anastrozole trial. *JCO* 2005; 23: 5138-5147
4. Jakesz R. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined result of ABCSG trial 8 and ARNO 95trial. *The Lancet* 2005; 366: 455-462
5. Goss PE. A randomised trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802
6. The Breast International Group (BIG) 1-28 Collaborative Group. A comparison of Letrozole and Tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-2757
7. Goldhirsch A. et al Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005; 16: 1569-1583

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Parere relativo a:*

Richiesta di inclusione in PTR del farmaco gabesato mesilato

Ottobre 2006

*RICHIESTA DI INCLUSIONE IN PTR DEL FARMACO**GABESATO MESILATO*

In merito alle richieste di inclusione in PTR del gabesato mesilato, la Commissione Regionale del Farmaco ha esaminato le fonti scientifiche disponibili al riguardo e esprime il seguente parere.

Attualmente, l'unica indicazione registrata per il gabesato mesilato è il trattamento della pancreatite acuta. Per questa indicazione, in letteratura sono reperibili numerosi studi dai quali emerge che l'utilità di questo farmaco per questa indicazione è molto limitata. In particolare, una rassegna del 2006<sup>1</sup>, nella sezione relativa all'utilizzo del gabesato nella pancreatite acuta, conclude che il farmaco non migliora gli esiti nei pazienti affetti da pancreatite acuta di grado severo e, pertanto, non si raccomanda il suo utilizzo. Analoghe conclusioni sono riportate in un lavoro del 2005<sup>2</sup> che, in aggiunta, evidenzia come questo farmaco contribuisca notevolmente all'incremento della spesa ospedaliera. Anche il volume 129 del Micromedex riporta che i dati clinici attualmente disponibili non raccomandano l'utilizzo del farmaco per la pancreatite acuta.

In relazione alla profilassi farmacologica della pancreatite post-ERCP (colangiopancreatografia endoscopica retrograda), si rileva che tale uso non è autorizzato, quindi rientrerebbe negli utilizzi off-label (che probabilmente saranno estremamente ridimensionati nella prossima legge finanziaria e, a tale proposito, si rimanda all'art. 88, comma 1, lettera t) della proposta di legge finanziaria 2007). In ogni caso, anche questo utilizzo del farmaco non trova solide basi scientifiche in letteratura. In particolare, un articolo pubblicato nel 2006<sup>3</sup>, conclude che il trattamento profilattico con gabesato riduce in modo significativo il tasso di pancreatiti di grado lieve (ma non quelle di grado severo) solo in soggetti ad alto rischio. In soggetti definiti "standard-risk patients", il gabesato non comporta alcun vantaggio nella prevenzione della pancreatite e non è economicamente conveniente.

In Emilia Romagna, è presente in 6 PTL. Reggio Emilia e Forlì prevedono la RMP, mentre l'Azienda Ospedaliera di Parma lo eroga fuori dal Prontuario con relazione personalizzata.

**Alla luce di queste considerazioni, la Commissione ritiene che la richiesta di inserimento del gabesato mesilato in PTR non possa essere accolta.**

#### Bibliografia

1. Ann Surg. 2006 Feb;243(2):154-68
2. Pharm World Sci. 2005 Apr;27(2):121-3
3. Digestive and Liver Disease 38 (2006) 588–595

## Palifermin

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con la seguente indicazione “Kepivance è indicato per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità della mucosite orale in pazienti con neoplasie ematologiche che ricevono una terapia mieloablativa associata ad un'alta incidenza di mucosite grave e richiedente supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe”

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La mucosite orale rappresenta una complicazione molto frequente della chemioterapia e della radioterapia intensive ed è associata ad una significativa morbidità, compresi dolore, infezioni batteriche, necessità di analgesici oppiacei, nutrizione parenterale e prolungamento dell'ospedalizzazione. Queste manifestazioni compromettono la qualità della vita del paziente e possono interferire con la gestione della malattia primaria. Attualmente, non sono disponibili terapie autorizzate per la prevenzione della mucosite da radio-chemioterapia e il suo trattamento si basa su terapia di supporto volta a limitarne i sintomi (analgesici e nutrizione parenterale) e per la prevenzione delle infezioni (profilassi antibiotica).

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Palifermin è il primo fattore di crescita di cheratinociti umani indicato per la riduzione della severità e della durata della mucosite orale nei pazienti con neoplasie ematologiche in trattamento con dosi elevate di antitumorali chemioterapici con o senza radioterapia, dopo il trapianto di cellule progenitrici del sangue (PBPC).

Il farmaco è stato autorizzato sulla base di un singolo RCT controllato verso placebo<sup>1</sup>, condotto su 212 pazienti con neoplasia ematologica. Il farmaco è stato somministrato, alla dose di 60 µg/kg/die per via endovenosa, per tre giorni prima dell'inizio della radioterapia e per altri tre giorni consecutivi dopo il trapianto. L'end point primario è stato la durata delle mucositi orali di grado 3 (incapacità di deglutire cibi solidi) e di grado 4 (nessuna forma possibile di alimentazione orale) secondo la scala del WHO. Le mucositi orali di grado 3 e 4 si sono sviluppate nel 63% dei pazienti trattati con palifermin e nel 98% dei pazienti trattati con placebo. La durata media delle mucositi di grado 3 e 4 è stata di 6 giorni nel gruppo trattato vs 9 giorni nel gruppo di controllo. L'incidenza di mucositi di grado 4 è stata significativamente inferiore nel gruppo trattato (20% vs 62%), così come la sua durata media (2 giorni vs 6 giorni). Per i dettagli degli altri risultati si veda la Tabella allegata estratta dall'EPAR<sup>2</sup>.

### Conclusioni

L'AIFA ha classificato il farmaco in H/OSP1 con un prezzo di cessione agli ospedali di €3840,00 per 6 flaconcini da 6,25 mg. Alla luce delle evidenze disponibili e in considerazione del costo elevato del farmaco, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR, con richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate (prevenzione delle mucositi di grado severo da alte dosi di chemioterapia).

### Bibliografia

1. N Engl J Med. 2004;351:2590-8
2. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/kepivance/kepivance.htm>

	<b>Placebo</b> (N = 106)	<b>Palifermin</b> <b>60 µg/kg/day</b> (N = 106)	<b>p-value<sup>b</sup></b>	<b>95% CI</b>
<b>WHO Grade 3 or 4 - Duration (days)</b>				
mean (SD) - mITT population	10.4 (6.2)	3.7 (4.1)	< 0.001	(5.3, 8.1)
Median (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) - mITT population	9 (6, 13)	3 (0, 6)	<0.001	
WHO Grade 3 or 4 - Incidence - n (%)	104 (98)	67 (63)	< 0.001	(25%, 45%)
<b>WHO Grade 3 and 4 - Duration (days)</b>				
mean (SD) - affected patients	10.6 (6.1)	5.9 (3.6)	< 0.001	
median (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) - affected patients	9 (6, 13)	6 (3, 8)		
<b>WHO Grade 4 - Incidence - n (%)</b>	66 (62)	21 (20)	< 0.001	(30%, 54%)
<b>WHO Grade 4 - Duration (days)</b>				
mean (SD) - mITT population	3.9 (5.0)	0.7 (1.7)	< 0.001	
mean (SD) - affected patients	6.2 (5.2)	3.3 (2.3)		
<b>WHO Grade 2, 3, or 4 - Incidence - n (%)</b>	105 (99)	97 (92)	0.010	(1%, 13%)
<b>WHO Grade 2, 3 or 4 - Duration (days)</b>				
mean (SD) - mITT population	15.7 (7.8)	8.4 (5.8)	< 0.001	(5.4, 9.2)
median (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) - mITT population	14 (11, 19)	8 (4, 12)	<0.001	
mean (SD) - affected patients	15.8 (7.7)	9.1 (5.4)		
<b>Patient-reported mouth and throat soreness</b>				
VDS scale (AUC) <sup>a</sup>				
mean (SD)	52.5 (22.4)	32.6 (20.8)		(14.1, 25.7)
median (Min:Max)	46.8 (0:110)	29.0 (0:98)	< 0.001	
<b>i.v. or t.d. opioid analgesic use<sup>c</sup> - Incidence - n (%)</b>	103(97)	83 (78)	< 0.001	(10%, 28%)
<b>Cumulative dose of opioid analgesics - mITT population</b>				
mean (SD)	1146.5 (1701.5)	699.5 (1747.8)	< 0.001	(-17.6, 911.6)
median (min:max)	534.9 (0:9403)	211.6 (0:9418)		
(25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile)	(269, 1429)	(3, 558)		
<b>Days of opioid analgesic use - mITT population</b>				
mean (SD)	11.8	6.7		
median (min:max)	11 (0:32)	7 (0:28)	< 0.001	
(25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile)	(8, 14)	(1, 10)		
<b>Maximum Severity (Worst WHO Grade)</b>				
mean (SD)	3.6 (0.6)	2.7 (0.9)	<0.001	(0.7, 1.1)
median (min:max)	4.0 (0:4)	3.0 (0:4)		
<b>Supplemental Feeding - Incidence - n (%)</b>	58 (55)	33(31)	< 0.001	(11%, 37%)
<b>Febrile Neutropenia - Incidence - n (%)</b>	97 (92)	79 (75)	< 0.001	(7%, 27%)

**Abbreviations:** VDS = verbal descriptive scale; i.v. = intravenous; t.d. = transdermal; <sup>a</sup> Likert-type scale (0 = no soreness; 4 = extreme soreness); <sup>b</sup> All p-values were calculated for the comparison with placebo using a generalized CMH test based on the standardized mid-ranks (modified Ridit scores) within each stratum. All analyses of incidence used the mITT population, defined as those subjects who received at least one dose of investigational product (1% of subjects randomized did not receive investigational product); <sup>c</sup> morphine mg equivalent.

Documento approvato nella seduta della CRF del 23 novembre2006

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

- Terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ad elevato dosaggio e in associazione ad ezetimibe
- Indicazioni all'utilizzo di acidi grassi omega-3

Novembre 2006



Si ringraziano, per il lavoro svolto, i componenti del sottogruppo della Commissione Regionale del Farmaco che hanno collaborato alla stesura del presente documento:

Dott. Giovanni Vigna, Lipidologo, Azienda Ospedaliera di Ferrara (*coordinatore*)  
Dott.a Giovanna Argnani, Farmacista, Azienda USL Ravenna  
Dott. Luigi Bagnoli, Medico di medicina generale, Azienda USL di Bologna  
Dott. Gianfranco Baggioni, Cardiologo, Azienda USL di Ferrara  
Prof. Carlo Coscelli, Diabetologo, Azienda Ospedaliera di Parma  
Dott. Giuseppe Di Pasquale, Cardiologo, Azienda USL di Bologna  
Prof. Antonio Gaddi, Lipidologo, Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi di Bologna  
Dott.a Monica Lanzoni, Servizio Politica del Farmaco, Assessorato Politiche per la Salute  
Dott. Nicola Magrini, CeVEAS, Modena  
Dott.a Anna Maria Marata, CeVEAS, Modena  
Dott.a Elisabetta Poluzzi, Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci  
Dott. Afro Salsi, Geriatra, Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi di Bologna  
Dott.a Ester Sapigni, Servizio Politica del Farmaco, Assessorato Politiche per la Salute  
Dott.a Valentina Solfrini, Medico di struttura, Azienda USL Bologna

## Terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ad elevato dosaggio e in associazione ad ezetimibe; indicazioni all'utilizzo di acidi grassi omega-3.

### **Premessa**

La nota 13, nella sua ultima formulazione del 18/11/05, prevede l'utilizzo di alcune classi di farmaci nella terapia delle iperlipoproteinemie genetiche (fibrati, statine, simvastatina + ezetimibe ed esteri etilici degli acidi grassi  $\omega$ -3), nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (statine e simvastatina + ezetimibe) e nell'ambito della prevenzione secondaria (statine, simvastatina + ezetimibe e, limitatamente al post-infarto, gli esteri etilici degli a.g.  $\omega$ -3).

Il presente documento intende brevemente analizzare alcune problematiche relative alla Terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ad elevato dosaggio e in associazione ad ezetimibe ed inoltre le indicazioni all'utilizzo di acidi grassi omega-3. Altri aspetti relativi alla prescrizione degli ipolipemizzanti sono analizzati nel documento "criteri di interpretazione della nota AIFA n. 13", del Maggio 2005, cui si rimanda.

### **Introduzione**

Il target lipidico (colesterolo LDL) individuato dalle più recenti linee guida e loro aggiornamenti (Grundy 2004, ATP III, ESC 2003, AHA/ACC 2006) propone livelli decisamente inferiori rispetto al passato.

**Tabella 1: Obiettivi di colesterolo LDL da raggiungere con misure comportamentali e farmacologiche**

Categoria di rischio	Obiettivo di C-LDL	Livello inizio terapia comportamentale	Livello inizio terapia farmacologica
<b>Rischio CV a 10 anni molto elevato</b> (>30-40%%, CHD ed equivalente)	< 70 mg/dl	≥ 100 mg/dl	tra 70-100 mg/dl: opzionale
<b>Rischio CV a 10 anni elevato</b> (>20%, CHD ed equivalente)	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
<b>Rischio CV a 10 anni moderatamente elevato</b> (10-20%)	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl tra 100-130 mg/dl: opzionale
<b>Rischio CV a 10 anni moderato</b> (<10%)	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
<b>Rischio CV a 10 anni basso</b> (<10% e 0-1 fattori di rischio)	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl tra 160-189 mg/dl: opzionale

*Legenda: CHD (Coronary Heart Disease) comprende infarto miocardico, angina pectoris, pregresse procedure di rivascularizzazione coronarica, evidenza strumentale di coronaropatia; le condizioni di rischio CHD equivalente comprendono le manifestazioni cliniche e l'evidenza strumentale di aterosclerosi non-coronarica (carotidea, aortica, degli arti inferiori) ed inoltre il diabete; rischio CV molto elevato: soggetti con malattia cardiovascolare (CV) e: 1) plurimi fattori di rischio, 2) unico fattore di rischio grave e mal controllato, 3) sindrome metabolica, 4) sindromi coronariche acute*

Nei soggetti a rischio elevato o molto elevato di malattie cardiovascolari (affetti da coronaropatia o altra manifestazione clinica di aterosclerosi, diabetici, iperlipemici familiari, soggetti con rischio cardiovascolare globale > 20% in base alle carte di rischio ISS) viene proposto come obiettivo il raggiungimento di colesterolemia LDL < 100 mg/dl. La letteratura internazionale più recente suggerisce come goal terapeutico livelli di LDL-C inferiore a 70 mg/dl nel caso il paziente presenti livelli lipidici prossimi a tale valore (tra 70 e 100 mg/dl) e sia presente un rischio estremamente elevato<sup>1</sup>.

La correlazione documentata nei trial controllati e randomizzati (RCT) con ipolipemizzanti indica una regressione pressochè lineare tra LDL-colesterolo e manifestazioni cliniche cardiovascolari fino a tali livelli. Ciò può suggerire l'utilizzo delle statine più potenti ai dosaggi massimi previsti (tabella 1), valutandone il rapporto rischio/beneficio e controllandone periodicamente la tollerabilità.

Verranno considerati in questa sede i trattamenti con statine ad elevato dosaggio che con maggior frequenza potrebbero dar luogo ad effetti avversi: Simvastatina 80 mg, Atorvastatina 80 mg (dosaggio attualmente non disponibile in Italia), Rosuvastatina 40 mg. Alcuni di tali farmaci e dosaggi sono stati oggetto di particolare attenzione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Infine verrà brevemente discussa l'associazione ezetimibe-simvastatina.

<sup>1</sup> Grundy SM, et al. Circulation 2004;110:227-239.

La tabella 2 presenta l'effetto delle singole statine ai vari dosaggi in termini di riduzione percentuale del colesterolo LDL. Va sottolineato che la rosuvastatina, benché caratterizzata da maggiore efficacia ipocolesterolemizzante, non dispone di studi clinici randomizzati a lungo termine su end-point clinicamente rilevanti.

Alcuni farmaci ipolipemizzanti sono attualmente sottoposti a monitoraggio intensivo di farmacovigilanza delle reazioni avverse: atorvastatina 40 mg, rosuvastatina a tutti i dosaggi e simvastatina + ezetimibe a tutti i dosaggi).

**Tabella 2: Riduzione percentuale del colesterolo LDL con le diverse statine (dati riassuntivi di 164 trial clinici randomizzati)**

Statina	Posologia giornaliera (mg)				
	5	10	20	40	80
<b>Atorvastatina</b>	31%	37%	43%	49%	55%*
<b>Fluvastatina</b>	10%	15%	21%	27%	33%
<b>Lovastatina</b>	---	21%	29%	37%	45%
<b>Pravastatina</b>	15%	20%	24%	29%	33%
<b>Rosuvastatina</b>	30%	43%	48%	53%	58%
<b>Simvastatina</b>	23%	27%	32%	37%	42%

(da Law MR, BMJ 2003; 326:1423)

\*dosaggio attualmente non disponibile in Italia

Gli studi finora condotti hanno documentato un possibile vantaggio clinico delle statine ad elevato dosaggio anche nel breve-medio termine, in soggetti con sindrome coronarica acuta (SCA: infarto miocardico e angina instabile)<sup>2</sup>. D'altra parte esiste la frequente necessità di utilizzare alti dosaggi di statine nei soggetti con iperlipemia familiare.

E' tuttavia necessario considerare:

- che la potenza ipocolesterolemizzante di una statina cresce in maniera relativamente modesta per incrementi sostanziali della posologia (una regola empirica, quantunque semplicistica, indica un effetto ipocolesterolemizzante addizionale di circa il 5-6% per ogni raddoppio della posologia, tabella 1),
- che gli effetti avversi da statine (patologici: miotossicità ed epatotossicità), come per tutti i farmaci, sebbene minimi sono almeno in parte dose-dipendenti,
- che i soggetti con SCA sono spesso sottoposti a una politerapia, e che alcune associazioni farmacologiche, così come l'età avanzata, possono favorire la comparsa di effetti avversi da statine.

### **Monoterapia con statine ad elevato dosaggio.**

Possono essere proposte le seguenti indicazioni terapeutiche per le statine più potenti ad elevata posologia:

- ipercolesterolemie familiari e iperlipemia familiare combinata in cui il trattamento convenzionale con i dosaggi standard di statine non raggiunga l'obiettivo terapeutico (C-LDL <100 mg/dl o < 130 mg/dl, in rapporto alla classe di rischio) (suggeribile un setting specialistico),
- soggetti di età < 75-80 anni con SCA e adeguata aspettativa di vita (indicazione opzionale da considerare in un setting specialistico),
- soggetti con grave aterosclerosi polidistrettuale o comunque a rischio cardiovascolare molto elevato (orientativamente > 30-40%) e colesterolo LDL prossimo a 100 mg/dl con statine a dosaggi convenzionali (con obiettivo colesterolemia-LDL < 70 mg/dl).

Si considera non adeguato l'utilizzo di statine ad elevato dosaggio nei seguenti contesti:

<sup>2</sup> Schwartz et al. JAMA 2001; 285:1711-18. Cannon et al. N Engl J Med 2004;350:1495-1504

- in prima istanza, alla prima prescrizione
- nel soggetto con età > 80 anni
- se è presente inadeguata aderenza alla terapia o qualora il paziente si sottragga ad un regolare monitoraggio clinico ed ematochimico
- nel soggetto con precedenti reazioni avverse a statine.

Deve essere suggerita prudenza nell'utilizzo di tali terapie a dosi massimali, Simvastatina 80 mg, Atorvastatina 80 mg (dosaggio tuttora non disponibile in Italia) e Rosuvastatina 40 mg, e si ritiene raccomandabile che la prescrizione avvenga su indicazione di centri specialistici.

L'avvio a centri specialistici dovrebbe essere suggerito in pazienti con livelli molto elevati di LDL o con altre forti anomalie dell'assetto lipidico.

Inoltre nei soggetti in terapia con statine ad alte dosi occorre monitorare periodicamente parametri clinici (sintomi muscolari e altre manifestazioni obiettivabili, CPK e transaminasi con valutazione a 1 mese, poi 3 mesi, infine ogni 6 mesi dopo l'inizio della terapia)<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Tuttavia non va dimenticato che anche per le dosi inferiori delle differenti statine vanno periodicamente interrogati i pazienti relativamente a possibili disturbi (es. miopatie, ...) ed eseguiti controlli laboratoristici di sicurezza.

### **Associazione ezetimibe + simvastatina**

Ezetimibe è un nuovo principio attivo ipolipemizzante, inibitore dell'assorbimento di colesterolo dietetico e biliare, attualmente disponibile in associazione con la simvastatina, con cui possiede un effetto sinergico.; i suoi effetti su morbilità o mortalità cardiovascolare non sono ancora stati stabiliti. Indicazioni terapeutiche sono: ipercolesterolemia, ipercolesterolemia familiare omozigote e sitosterolemia omozigote.

Come per tutti gli ipolipemizzanti, è raccomandata l'osservanza di un appropriato regime dietetico; le combinazioni ezetimibe 10 mg + simvastatina 10/20/40 mg sono somministrate una volta al giorno, a qualsiasi ora, anche assieme al cibo. Non sono necessari aggiustamenti posologici in base al sesso, all'età (non raccomandabile comunque in età pediatrica) o in pazienti con moderata insufficienza epatica o renale.

Ezetimibe non interferisce con il citocromo P450, riducendo in tal modo il rischio di interazione con altri farmaci; si sottolinea, comunque, che

- la preparazione contenente ezetimibe deve essere somministrata 2 ore prima o 4 ore dopo colestiramina o altra resina legante i sali biliari,
- non ne è consigliata l'associazione con i fibrati (non valutata in trials clinici) nè con la ciclosporina (possibile incremento dei livelli plasmatici)

Indicazioni all'utilizzo della combinazione ezetimibe + simvastatina:

- mancato raggiungimento del target lipidico prefissato in soggetti già trattati con statine (in rapporto alla classe di rischio)
  - in particolare nei soggetti già in trattamento con simvastatina,
  - non vi sono particolari ragioni per preferirla alle statine più potenti in monoterapia, se non la presenza di effetti indesiderati/avversi dose-correlati,
- terapia dei soggetti che hanno presentato reazioni avverse alle statine a dosaggio intermedio o elevato, in questo caso al solo dosaggio 10 mg di ezetimibe + 10 mg di simvastatina

**Controindicazioni:** ipersensibilità all'ezetimibe (rash, etc.), inspiegabile o moderato-grave aumento delle transaminasi (non è noto se vi siano casi di iperCPKemia direttamente correlati), gravidanza (non è stato adeguatamente valutato in tale situazione e durante l'allattamento come tutti gli ipolipemizzanti); prudenza va utilizzata in soggetti trattati con ciclosporina.

**Monitoraggio di laboratorio:** il monitoraggio dei parametri di sicurezza non è strettamente necessario per ezetimibe in monoterapia. In associazione con statine, il monitoraggio degli enzimi epatici e CPK è raccomandato all'inizio della terapia, poi in accordo con le raccomandazioni per le statine.

### **Indicazioni all'utilizzo degli ac. grassi polinsaturi ω-3**

Gli acidi a catena lunga derivati dal pesce, eicosapentaenoico (20:5, EPA), docosapentaenoico (22:5, DPA), e docosaesaenoico (22:6, DHA) e l'acido α-linolenico (18:3, ALA) a catena corta e di origine vegetale appartengono alla famiglia degli acidi grassi poliinsaturi ω-3, definiti essenziali poiché l'uomo è incapace di sintetizzarli. Specifiche categorie di soggetti quali i neonati prematuri, alcuni soggetti con ipertensione arteriosa o diabete, in alcuni casi gli anziani, per una ridotta capacità di allungare e desaturare l'ac. α-linolenico, sono ulteriormente dipendenti dall'introduzione di ω-3 a lunga catena con la dieta.

L'osservazione che popolazioni con alimentazione ricca di pesce presentano minore mortalità cardiovascolare ha fatto considerare l'utilizzo di tali composti nella prevenzione dell'infarto miocardico.

Alcuni studi osservazionali confermano questa ipotesi mentre i trial randomizzati e controllati (dieta a base di pesce o integrazione alimentare/farmacologica con a.g. ω-3) hanno fornito risultati contrastanti. Vi sono pochi studi non conclusivi sull'efficacia degli ω-3 in prevenzione primaria,; tali studi mostrano che gli ω-3 alla dose di 3-4 g/die o superiori possono ridurre la trigliceridemia totale del 30-40%, mentre il colesterolo LDL non viene modificato (anzi può subire un transitorio incremento, in particolare se la trigliceridemia è particolarmente elevata).

Gli studi in prevenzione secondaria sono più numerosi; in particolare lo studio Gissi-Prevenzione<sup>4</sup> () ha dimostrato che l'assunzione di 1g di ω-3/die per 3.5 anni in pazienti con recente infarto miocardico acuto evita 1-2 nuovi eventi ogni 100 pazienti trattati. ; la riduzione degli eventi era da attribuirsi principalmente alla morte improvvisa. Una recente metanalisi non conferma in modo completo i risultati positivi osservati nel GISSI-prevenzione<sup>5</sup>.

I meccanismi patogenetici chiamati in causa per questi effetti cardio-protettivi sono soprattutto quelli antiaritmici, ma anche antitrombotici, di miglioramento della funzione endoteliale e di riduzione della pressione arteriosa.

Sono disponibili in commercio vari concentrati di oli di pesce in perle (contenenti EPA e DHA in forma di trigliceridi naturali a concentrazione molto variabile fra singoli prodotti), classificati come dietetici o OTC e a totale carico del cittadino. Sono inoltre disponibili prodotti contenenti etil-esteri degli ac. grassi ω-3 a elevata concentrazione di principio attivo (85-90%), che richiedono la prescrizione medica e sono rimborsati dal SSN limitatamente alle indicazioni descritte nella nota 13.

Indicazioni all'utilizzo di ac. grassi ω-3:

- Nel caso di ipertrigliceridemia o iperlipidemia combinata (in quest'ultimo caso necessariamente in associazione con le statine), dopo che i provvedimenti dietetici e comportamentali (abolizione dell'alcool, calo ponderale se sovrappeso o obesità, riduzione del contenuto di carboidrati ad alto indice glicemico nella dieta, aumento del consumo di pesce) non abbiano ottenuto effetto adeguato: posologia 1 g 3 vv. al dì di etil-esteri ad elevata concentrazione. Si consideri, comunque, l'ipotesi prioritaria di utilizzo dei fibrati per le medesime indicazioni.
- In soggetti con pregresso infarto miocardico acuto: posologia 1g al dì.

Avvertenze:

- Gli ac. grassi ω-3 non sono indicati nel trattamento delle ipercolesterolemie isolate;
- alle dosi elevate gli ac. grassi ω-3 possono dare interazioni (per potenziamento degli effetti) con gli anticogulanti.

<sup>4</sup> Marchioli et al. Circulation 2002;105:1897-903

<sup>5</sup> Hooper L, et al. BMJ 2006, doi:10.1136/bmj.38755.366331.2F

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

ALGLUCOSIDASI ALFA

Dicembre 2006  
Revisione Luglio 2007

## Alglucosidasi alfa (Myozyme)

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con la seguente indicazione: “Myozyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di  $\alpha$ -glucosidasi acida). Non sono stati determinati i benefici di Myozyme nei pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe”.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La malattia di Pompe è una miopatia metabolica rara, con decorso progressivo e fatale. La sua incidenza globale è stimata in 1 su 40.000 nascite. La malattia di Pompe viene anche denominata malattia da accumulo di glicogeno tipo II (GSD-II), carenza di maltasi acida (AMD) e glicogenosi di tipo II. Appartiene al gruppo di malattie da accumulo lisosomiale, poiché è causata dalla carenza di una idrolasi lisosomiale riscontrata in natura, ossia la  $\alpha$ -glucosidasi acida (GAA), che degrada il glicogeno lisosomiale a glucosio. La carenza di questo enzima porta all'accumulo di glicogeno in varie tipologie tissutali – principalmente quelli cardiaci, respiratori e nel muscolo scheletrico – provocando una cardiomiopatia ipertrofica ed un progressivo indebolimento muscolare, inclusa la compromissione della funzione respiratoria. In termini di presentazione clinica, è possibile caratterizzare la malattia di Pompe come uno spettro patologico che va dalla forma infantile a rapida progressione (con esordio tipico della patologia nel primo anno di vita e un'aspettativa di vita molto breve), a una forma tardiva e a più lenta progressione.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'alfa-glucosidasi acida umana ricombinante rappresenta il primo farmaco indicato per il trattamento della Malattia di Pompe. L'autorizzazione EMA si è basata su due studi clinici (in 18 pazienti con malattia ad esordio infantile di età inferiore ai sei mesi nel primo e in 21 pazienti di età compresa tra 6 e 36 mesi nel secondo studio), randomizzati, multicentrici della durata di 52 settimane, in cui il farmaco è stato somministrato alle dosi di 20 o 40 mg/kg ogni due settimane. L'end-point primario era rappresentato dalla proporzione di soggetti vivi e liberi da supporto ventilatorio meccanico a 12 mesi di età rispetto ad una coorte storica di controllo

Nello studio con pazienti di età inferiore ai sei mesi, dopo 52 settimane di trattamento i 18 pazienti risultavano vivi e 15 di essi privi di supporto ventilatorio, in confronto a 1 paziente vivo su 42 nel gruppo di controllo storico non trattato.

Table 3: Results for study endpoints using the Cox regression model

Treated Patients	Historical Reference Comparator	Endpoint	Treatment Effect Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p-value
N=18	N=42	Survival	0.01	(0.00, 0.10)	<0.0001

Note: Results are from a Cox proportional hazards regression analysis which includes treatment as a time-varying covariate, and also includes age of diagnosis and age at symptom onset. Subjects in the historical reference group were born in 1993 or later.

Nel secondo studio si riportano i dati di efficacia di 15 pazienti (22 arruolati, 21 trattati). Il tasso di sopravvivenza a 52 settimane è stato del 73% rispetto al 37% del gruppo di controllo storico non trattato.



Table 8: Results for survival using the Cox regression model

Treated Patients	Historical Reference Comparator	Endpoint	Treatment Effect Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p-value
N=21	N=48	Survival	0.29	(0.11, 0.81)	0.018

Note: Results are from a Cox proportional hazards regression analysis which includes treatment as a time-varying covariate, and also includes age of diagnosis and age at symptom onset. Subjects in the historical reference group were born in 1995 or later.

Il trattamento in studio ha comportato anche un notevole miglioramento della cardiomiopatia, della crescita e dello stato funzionale dei pazienti.

Per quanto riguarda la malattia ad esordio tardivo, il Comitato per i farmaci ad uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che i pochi dati disponibili su questa tipologia di pazienti, unita all'impossibilità di estrapolare i dati dalla forma precoce alla medesima condizione ad esordio tardivo, non consentono di stabilire la reale efficacia e utilità di questo farmaco per la forma ad esordio tardivo, per cui sono necessari dati specifici

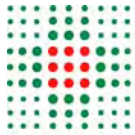
### Conclusioni

Alla luce delle evidenze disponibili, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR, con richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate, tenendo presente che non sono stati determinati i benefici del farmaco nei pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo. Pertanto, l'utilizzo del farmaco nelle forme ad esordio tardivo può avvenire solo in base a un protocollo di studio prospettico osservazionale. La CRF raccomanda di attenersi al protocollo dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara validato dal Gruppo Tecnico Malattie Rare e qui allegato.

### Bibliografia

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/myozyme/myozyme.htm>

Documento approvato nella seduta della CRF del 21/12/2006  
Documento revisionato nella seduta della CRF del 05/07/2007



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA**  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università degli Studi di Ferrara

**UNITA' OPERATIVA DI NEUROLOGIA  
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE APPLICATE ALLA CLINICA  
(Direttore Prof. M.R. Tola)**

## **STUDIO PROSPETTICO, OSSERVAZIONALE**

**VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E TOLLERABILITA' DELL'ENZIMA  
RICOMBINANTE UMANO ALGLUCOSIDASI ALFA (MYOZYME®) NEL PREVENIRE  
O RIDURRE LA EVOLUZIONE DI MALATTIA IN PAZIENTI CON GLICOGENOSI  
TIPO II O MALATTIA DI POMPE LATE ONSET.**

- **Unità Operativa di Neurologia, Dpt di Neuroscienze applicate alla Clinica  
Prof. M.R. Tola, Dott.ssa V.Tugnoli**
- **Unità Operativa di Genetica medica, Dpt di Produzione ed Accrescimento  
Prof. E.Calzolari, Dott. L.Merlini**

**DURATA STUDIO: 2 anni**

## INTRODUZIONE

La glicogenosi di tipo 2 (GLY-II) è una malattia ereditaria autosomica recessiva, caratterizzata dal deficit di alfa-glucosidasi lisosomiale per mutazioni del gene GAA, che determina il progressivo accumulo intra-lisosomiale di glicogeno, prevalentemente a carico della muscolatura scheletrica e miocardica.

Si tratta di una malattia estremamente rara. La incidenza alla nascita è 1 su 40.000 nati vivi e la prevalenza nel mondo è stimata tra 5.000 e 10.000 casi. Considerando 10000 casi nel mondo, essendo 6 miliardi e mezzo la popolazione mondiale si ha 1 affetto su 650.000. In Italia su una popolazione di 58 milioni (58.000.000 diviso 650.000) si ha una stima di affetti viventi di 89 e in Emilia-Romagna di 6,3. Possiamo quindi ragionevolmente stimare che in Italia vi siano meno di 100 affetti e in Emilia Romagna meno di 10.

Clinicamente si riconoscono forme a esordio infantile, giovanile o adulto; l'esperienza più recente indicherebbe però un "continuum" nell'età di presentazione della malattia. L'aspetto peculiare che principalmente differenzia la forma early onset dalla late onset è rappresentato dalla cardiomiopatia. La forma infantile (M. di Pompe Early Onset) si rende evidente entro i primi mesi di vita, con grave ipotonia, cardiomiopatia ipertrofica, ed insufficienza respiratoria. La biopsia muscolare evidenzia un massiccio accumulo di glicogeno sia all'interno dei lisosomi sia nel citoplasma delle fibre muscolari. L'esito è fatale entro il primo anno a causa della gravità dell'interessamento cardiaco, e non vi è attività enzimatica residua.

Le forme ad esordio tardivo (M. di Pompe Late Onset) possono presentarsi in tutte le fasce di età; è coinvolta prevalentemente la muscolatura assiale, dei cingoli, ed il diaframma, mentre la muscolatura cardiaca è risparmiata. La malattia ha carattere progressivo e benché alcuni pazienti rimangano stazionari per anni in generale i pazienti perdono la capacità di camminare e la maggiore parte richiede una ventilazione invasiva o non-invasiva per sopravvivere.

L'aspettativa di vita è quindi ridotta e i soggetti ad esordio giovanile generalmente sono vivi nella terza decade mentre quelli ad esordio nell'età adulta hanno una sopravvivenza variabile. Uno studio recente prospettico in 58 pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo (forma giovanile-adulta) ha potuto dimostrare nel corso di un anno di osservazione un deterioramento statisticamente significativo della funzione respiratoria e delle prestazioni di forza e funzione muscolare (1).

A partire dall'Aprile 2006 è stata approvata dall'EMEA la registrazione di una forma ricombinante dell'enzima alfa-glucosidasi (Myozyme®) espressa su cellule di ovaio di criceto cinese (CHO), per la terapia enzimatica sostitutiva della GLY-II.

Il Myozyme® è indicato come terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di alfa-glucosidasi acida). La dose consigliata è 20 mg/kg di peso corporeo una volta ogni due settimane per via endovenosa, le infusioni sono somministrate in modo incrementale (iniziando con 1 mg/kg/ora in modo incrementale aumentando di 2 mg/kg/ora ogni 30 minuti, fino al raggiungimento della velocità di 7 mg/kg/ora.).

### **Efficacia**

La sicurezza e l'efficacia di Myozyme® sono state valutate nei bambini, in una fascia d'età compresa tra l'infanzia e l'adolescenza, e confermate in diversi incontri scientifici.

Nella forma late-onset (esordio giovanile-adulto) della Malattia di Pompe l'efficacia del trattamento con rhGAA è più significativa nei pazienti meno compromessi. Si assiste ad un marcato miglioramento della forza muscolare (misurata con MRC Medical Research Council score neurologico) e della funzione muscolare (misurata con GMFM Gross Motor Function Measure) nei pazienti più giovani e meno gravi che riescono a camminare senza supporto e ad abbandonare la sedia a rotelle già dopo 72 settimane di trattamento (7).

La terapia porta anche ad un miglioramento della qualità della vita e ad una riduzione del grado di disabilità, anche se i pazienti più gravi non recuperano la capacità di deambulare (6,7). Nei pazienti più gravemente affetti è stata osservata inoltre una stabilizzazione della funzione respiratoria che prima del trattamento aveva un decorso peggiorativo (7).

Nei pazienti meno gravi la funzionalità polmonare aumenta stabilmente in accordo con l'età, mentre si assiste ad una stabilizzazione nei pazienti con funzionalità polmonare ridotta (6,7).

## **Sicurezza**

I principali effetti avversi di questo farmaco compaiono per problemi correlati all'infusione. Sebbene rhGAA sia abbastanza sicura per la somministrazione endovenosa, sono possibili reazioni di origine immunologia (entro due ore dall'infusione), che potrebbero richiedere il trattamento con cortisonici e/o antistaminici, anche in premedicazione (2,3,4,5,6,7).

Durante gli studi clinici gran parte dei pazienti ha sviluppato anticorpi IgG anti alfa glucosidasi acida umana ricombinante, solitamente entro tre mesi dall'inizio della terapia, che sembrano non interferire con l'efficacia del trattamento (2,4,6).

## **Trattamento forme late-onset**

A proposito della indicazione al trattamento nella forma late-onset si possono trarre queste considerazioni sulla base dei pochi dati della letteratura e della esperienza portata ai congressi:  
\* La malattia ha decorso progressivo per quanto riguarda forza muscolare e funzione muscolare anche nel breve termine (un anno) e l'aspettativa di vita è variamente ridotta particolarmente a causa del progressivo deterioramento della funzione respiratoria. Non vi era cura prima della terapia sostitutiva.

\* La terapia sostitutiva risulta più efficace sulla forza e funzione muscolare quando la compromissione muscolare è meno marcata e quindi trattandosi di ,malattia progressiva quanto più precocemente viene attuato il trattamento.

\* Anche nei pazienti trattati tardivamente costretti in carrozzina e che necessitano di ventilazione meccanica si è osservato un miglioramento di capacità funzionale e soprattutto una stabilizzazione della funzione respiratoria

\* Non vi è un chiaro orientamento sulla necessità di trattare precocemente i pazienti asintomatici o paucisintomatici in quanto essi potrebbero rimanere tali a lungo anche senza trattamento.

## **Indicazione al trattamento delle forme late-onset**

Nel corso del 2006 vi è stata l'autorizzazione del Ministero della Salute con la seguente indicazione:

Myozyme è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a lungo termine in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Pompe (deficit di alfa-glucosidasi acida). Non sono stati determinati i benefici del Myozyme nei pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe (v. paragrafo relativo agli studi effettuati).

## **Razionale dello Studio**

- Chiarire il ruolo della terapia enzimatica sostitutiva con Myozyme nel modificare la evoluzione di malattia di pazienti affetti da glicogenosi tipo II late-onset (M.di Pompe late-onset), sia in relazione ad una riduzione della evoluzione di malattia che di un possibile miglioramento della stessa, anche in alcuni aspetti settoriali, in considerazione della mancanza di altre terapie attualmente utilizzabili, in pazienti con una forma disabilitante che può coinvolgere in diverso modo la muscolatura a livello segmentario e/o della muscolatura respiratoria con necessità di ventilazione assistita.
- Approfondire gli aspetti clinico-strumentali relativi a tale trattamento, integrando la casistica poco numerosa raccolta nel profilo delle proprietà farmacologiche di Myozyme, in riferimento ad una patologia veramente rara (sono riportati dati di uno studio condotto su 5 pazienti di 5-15 anni e di uno studio condotto su 10 pazienti in stadio avanzato di età 9-54 anni).
- Raccogliere elementi per meglio definire la efficacia nelle forme late-onset, perché, come indicato, ad oggi “non sono stati determinati i benefici di Myozyme nei pazienti con forma tardiva della malattia di Pompe”.
- Raccogliere dati di sicurezza al trattamento nella forma late-onset, in considerazione degli eventi avversi anche maggiori segnalati (reazione avverse lievi o moderate nel 39% e reazioni avverse gravi con pericolo anche per la vita in 4:280 pazienti trattati).

### **Disegno dello studio**

Studio osservazionale in aperto, dato lo scarso numero di pazienti (6-8 diagnosi di pazienti residenti nella Regione Emilia Romagna attualmente noti).

Per motivi etici non è stato programmato un gruppo di controllo con placebo, in considerazione della evoluzione di malattia e dei risultati di efficacia già attualmente disponibili, specie nelle forme infantili.

### **CRITERI INCLUSIONE**

1. Pazienti affetti da M. di Pompe Late Onset, sintomatici con evoluzione di malattia nell'ultimo anno
2. La malattia di Pompe deve essere accertata mediante:
  - dosaggio alfa glucosidasi su muscolo
  - analisi mutazione
3. Consenso al trattamento del paziente

### **CRITERI ESCLUSIONE**

- 1) Mancato consenso del paziente al trattamento
- 2) Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno degli eccipienti

**Durata:** 2 anni

### **Trattamento:**

Il farmaco deve essere preparato dalla farmacia ospedaliera seguendo scrupolosamente le indicazioni della scheda tecnica.

La somministrazione viene effettuata mediante infusione e.v da vena periferica mediante pompa, con velocità di infusione incrementale di 1mg/kg/h per 30 min, quindi 3 mg/Kg/h per 30 min, 5 mg/Kg/h per 30 min ed infine 7 mg/Kg fino al termine dell'infusione o con step ulteriori che consentano una somministrazione più lenta, ove ritenuto necessario per le condizioni del paziente.

La posologia viene calcolata in base al dosaggio medio previsto per le forme infantili di 20mg/Kg ad eccezione di pazienti soprappeso/obesi, al fine di ridurre i rischi derivabili dalla somministrazione di una elevata quantità proteica.

La definizione di obesità negli adulti (<http://www.ministerosalute.it/ccm>) è la seguente:  
 Negli adulti, la definizione di obesità si basa sull'indice di massa corporea (BMI), che è pari al rapporto tra il peso (in chilogrammi) e il quadrato dell'altezza (in metri). In base al BMI si definiscono in sovrappeso i soggetti con valori di BMI compresi tra 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> e obesi quelli con BMI superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>

Si ritiene opportuno dosare il farmaco in base al *peso corporeo reale* nei soggetti con BMI inferiore-uguale a 25 kg/m<sup>2</sup> (normopeso) e in base al *peso ideale* nei soggetti sovrappeso/obesi ovvero con BMI superiore a 25/30 kg/m<sup>2</sup>.

Vi sono diverse formule per valutare il *peso ideale*. Sono tutte basate sull'altezza ed il sesso. Le più importanti sono le seguenti:

<i>Metodi</i>	<i>Uomini</i>	<i>Donne</i>
Lorenz	$(\text{altezza} - 100 - (\text{altezza}-150)/4)$	$(\text{altezza} - 100 - (\text{altezza}-150)/2)$
Ottaviani - Travia	$1012 \times \text{altezza in cm} - 107,6$	$0,672 \times \text{altezza in cm} - 50,95$
Bertheam	$(\text{altezza in cm} - 100) \times 0,8 + \text{Età}/2$	$(\text{altezza in cm} - 100) \times 0,8 + \text{Età}/2$
<i>Van derWael</i>	$(\text{altezza in cm} - 150) \times 0,6 + 50$	$(\text{altezza in cm} - 150) \times 0,75 + 50$
Broca	$(\text{altezza in cm}) - 100$	$(\text{altezza in cm}) - 104$

La formula di Van derWael è quella derivata da uno studio statistico condotto da compagnie assicurative (Metropolitan Insurance Company), in cui si è cercato di stimare qual'era il peso che, associato ad una determinata altezza, permetteva la massima aspettativa di vita. Si ritiene quindi opportuno calcolare per i soggetti sovrappeso/obesi in base al BMI il loro peso ideale con questa formula e determinare su questo peso ideale la quantità di farmaco da somministrare.

In summo il Myozyme verrà somministrato in base alla formula 20 mg/kg/die. I kg saranno quelli realmente misurati nei soggetti con BMI inferiore-uguale a 25 kg/m<sup>2</sup> e quelli corrispondenti al peso ideale calcolati con la formula di Van derWael nei soggetti sovrappeso/obesi ovvero con BMI superiore a 25/30 kg/m<sup>2</sup>.

Il trattamento deve essere effettuato sotto stretto controllo di personale medico ed infermieristico specificatamente addestrato per tale trattamento, in presenza dei presidi di cura e rianimazione per eventuali eventi avversi maggiori.

### **Valutazione clinica di sicurezza**

**End-point primario:** identificazione di eventi avversi maggiori, intesi come eventi pericolosi per la vita e/o che necessitino di ospedalizzazione e/o con esiti.

**End point secondario:** identificazione di eventi avversi minori di qualsiasi natura riferiti dal paziente, non compresi negli eventi avversi maggiori.

Gli eventi avversi che possono essere in relazione alla somministrazione di farmaco vengono raccolti mediante schede dedicate relative 1) alla somministrazione e alle due ore successive e 2) ai giorni successivi, mediante la raccolta di un diario giornaliero del paziente comprendente i sintomi o segni avvertiti, la loro durata, il miglioramento o risoluzione, gli eventuali interventi terapeutici intrapresi.

La valutazione della sicurezza include il monitoraggio degli esami ematochimici e dello sviluppo di anticorpi specifici anti-rhGAA (vedi flow chart).

### **Valutazione clinica di efficacia**

***End point primario:*** miglioramento del quadro clinico a 1 anno e 2 anni dal trattamento

***End point secondario:*** stabilizzazione del quadro clinico a 1 anno e 2 anni dal trattamento

La valutazione dell'efficacia del farmaco si avvale, in ogni paziente, in particolare della valutazione della funzione respiratoria (valutazione clinica, valutazione strumentale funzione respiratoria, polisonnografia, Epworth Scale, ore di ventilazione giornaliera), della funzione muscolare (forza muscolare MRC, miometria, 6 min walking test, "Arm and Leg functional" Test, "Standing to supine" (sec) e "climbing 4 standrad steps" test, Neurofisiologia, neuroimaging, enzimi muscolari, impedenziometria), della qualità di vita (Scala SF36, Beck Depression Scale),

Tali valutazioni sono programmate alla visita basale e durante il follow up come riportato nella flow chart a seguire.

La finalità delle valutazioni cliniche e strumentali è volta alla quantificazione della evoluzione di malattia intesa a rilevare eventuali modificazioni differenziate in vari settori riferiti alla funzione muscolare, alla funzione respiratoria, al controllo metabolico, alla qualità di vita, nonché al rilievo di alcuni aspetti relativi a possibili complicanze della funzione acustica e del SNC segnalati nelle glicogenosi ad esordio infantile.

## VALUTAZIONI CLINICO-STRUMENTALI

### ## Valutazione Respiratoria

- 1) spirometria, sia in ortostatismo che in clinostatismo
- 2) emogasanalisi
- 3) Massima pressione inspiratoria (MIP)
- 4) Massima Pressione Espiratoria (MEP)
- 5) Polisonnografia
- 6) Scale sonno (EPWORT)
- 7) Accurata registrazione del numero di ore di ventilazione (diario giornaliero)
- 8) Rx torace (alla visita = e successivamente se necessario sulla base dei dati clinici)

### ## Valutazione Cardiologica

- 1) ECG
- 2) Ecocore

### ## Valutazione Metabolica e ematochimica

#### 1) Routine ematochimica:

colesterolo  
Hb  
Proteine  
CK  
Enzimi epatici/LDH  
Creatinina

- 2) Registrazione peso (No dati riferiti, verifica taratura bilancia)
- 3) Valutazione massa magra /massa grassa  
metodo: impedenziometria

### ## Valutazione Neurofisiologica

- 1) EMG m. tibiale anteriore (presenza di fibrillazione 0-4; CRD o altra attività a riposo.....)
- 2) Valutazione quantitativa UM tibiale anteriore (valutazione turn/amplitude; analisi quantitativa UM)
- 3) Potenziali evocati acustici

### ## Valutazione Forza muscolare e funzione motoria

- 1) MRC
- 2) Miometria valutata con miometro
- 3) 6 Min. Walking test
- 4) Arm and leg functional Test
- 5) Standing from supine (sec) test
- 6) Climbing 4 standard steps (sec) test



## ## Valutazione Qualità della vita:

- 1) Scala SF36
- 2) Beck Depression Inventory Scale

## ## Altro & Varie

1. campione ematico per dosaggio Ab specifici
2. esame audiometrico

## ## Imaging

RM muscolo

## Allegati:

- 1- Epwort Scale
- 2- SF36 Scale
- 3- Beck Depression Scale
- 4- Scheda eventi avversi durante infusione
- 5- Scheda eventi avversi a domicilio

## FLOW-CHART

Visite	V0	V1	V2	V3	V4	V5
Criteria Inclusion	X					
Esame obiettivo generale	X	X	X	X	X	X
Misurazione PA e FC	X	X	X	X	X	X
Misurazione Sa O2	X	X	X	X	X	X
Peso	X	X	X	X	X	X
Esame obiettivo neurologico	X	X	X	X	X	X
MRC	X	X	X	X	X	X
Miometria	X	X	X	X	X	X
6 min walking test	X	X	X	X	X	X
Arm and Leg functional test	X	X	X	X	X	X
Standing from supine test	X	X	X	X	X	X
Climbing 4 standard steps test	X	X	X	X	X	X
Esami Ematochimici	X	X	X	X	X	X
Indagini Neurofisiologiche	X	X	X	X	X	X
Valutazione Pneumologica Prove funzionalità respiratoria	X	X	X	X	X	X
Polisonnografia	X	X	X	X	X	X
Ecocardiografia	X			X		X
Rx Torace	X					
ECG	X	X	X	X	X	X
Esame Audiometrico	X			X		X
Densitometria	X			X		X
Prelievo per Anticorpi Specifici	X			X		X
SF 36	X	X	X	X	X	X
Scala Epworth	X	X	X	X	X	X
Beck Depression Scale	X	X	X	X	X	X
Diario Ore Respiratore	X	X	X	X	X	X
Raccolta eventi avversi		X	X	X	X	X
RMN muscolare	X			X		X

VISITA 0: basale

VISITA 1: 3 mesi

VISITA 2: 6 mesi

VISITA 3: 12 mesi

VISITA 4: 18 mesi

VISITA 5: 24 mesi

## Bibliografia

1. Escolar DM, Wokke JHJ, Pestronk A, Carter GT, Jaffe KM, Laforet P. Clinical presentation and disease progression in late-onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders* 2006;16:9-10,654
2. Klinge L, Straub V, Neudorf U, Schaper J, Bosbach T, Gorlinger K, Wallot M, Richards S, Voit T. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2005 Jan;15(1):24-31.
3. Amalfitano, Andrea DO; Bengur, A. Resai; Morse, Richard P.; Majure, Joseph M.; Case, Laura E.; Veerling, Deborah L.; Mackey, Joanne ; Kishnani; Smith, Wendy; McVie-Wylie, Alison; Sullivan, Jennifer A.; Hoganson, George E.; Phillips, John A. III; Schaefer, G. Bradley ; Charrow, Joel ; Ware, Russell E.; Bossen, Edward H.; Chen, Yuan-Tsong. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial *Genetics in Medicine.* 3(2):132-138, March/April 2001.
4. Johanna M.P. Van den Hout; Joep H.J. Kamphoven; P.F. Winkel; Willem F.M. Arts, MD; Johannes B.C. De Klerk; M. Christa B. Loonen, MD; Arnold G. Vulto, Pharm; Adri Cromme-Dijkhuis, MD; Nynke Weisglas-Kuperus, MD; Wim Hop; Hans Van Hirtum; Otto P. Van Diggelen, ; Marijke Boer; Marian A. Kroos; Pieter A. Van Doorn; Edwin Van der Voort; Barbara Sibbles, MD; Emiel J.J.M. Van Corven; Just P.J. Brakenhoff; Johan Van Hove; Jan A.M. Smeitink; Gerard de Jong; Arnold J.J. Reuser; and Ans T. Van der Ploeg. Long-Term Intravenous Treatment of Pompe Disease With Recombinant Human alfa-Glucosidase From Milk <javascript:AL\_get(this,%20'jour',%20'Pediatrics. ');> *Pediatrics.* 2004 May;113(5):e448-57
5. Chinese Hamster Ovary Cell-Derived Recombinant Human Acid -Glucosidase In Infantile-Onset Pompe Disease Priya Sunil Kishnani, Md, Marc Nicolino, Md, Phd, Thomas Voit, Md, Phd, R. Curtis Rogers, Md, Anne Chun-Hui Tsai, Md, Msc, John Waterson, Md, Phd, Gail E. Herman, Md, Phd, Andreas Amalfitano, Do, Phd, Beth L. Thurberg, Md, Phd, Susan Richards, Phd, Mark Davison, Md, Deyanira Corzo, Md, And Yt Chen, *J Peds.* 2006.02.035
6. File Genzyme, Allegato I. Riassunto della caratteristiche del prodotto
7. Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe's Disease: A Three-Year Follow-up \*P. F. Winkel, Johanna M. P. Van den Hout, Joep H. J. Kamphoven, Janus A. M. Disseldorp, Maaïke Remmerswaal, Willem F. M. Arts, M. Christa B. Loonen, Arnold G. Vulto, Pieter A. Van Doorn, Gerard De Jong, Wim Hop, G. Peter A. Smit, MD, Stuart K. Shapira, Marijke A. Boer, MSc, 2 Otto P. van Diggelen, Arnold J. J. Reuser. *Ann Neurol* 2004;55:495-50
8. Autophagy and Mistargeting of Therapeutic Enzyme in Skeletal Muscle in Pompe Disease Tokiko Fukuda, Meghan Ahearn, Ashley Roberts, Robert J. Mattaliano, Kristien Zaal, Evelyn Ralston, Paul H. Plotz, 1 and Nina Raben1,\* *MOLECULAR THERAPY* Vol. xx, No. xx, Month Year 1

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

**CARMUSTINA WAFER**

Dicembre 2006

## Carmustina Wafer

### Indicazioni registrate

Il farmaco è approvato per l'impiego nei pazienti con recente diagnosi di glioma ad alto grado di malignità in aggiunta all'intervento chirurgico e alla radioterapia. E' indicato come aggiunta all'intervento chirurgico nei pazienti affetti da glioblastoma multiforme con recidive comprovate da esami istologici, per i quali è indicata la resezione chirurgica.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il trattamento del glioblastoma si avvale dall'asportazione chirurgica quando possibile seguito dal trattamento radioterapico concomitantemente all'impiego della temozolomide. Uno studio clinico<sup>1</sup> ha arruolato 573 pazienti randomizzati in 2 gruppi; un gruppo è stato sottoposto a solo radioterapia mentre all'altro gruppo veniva praticata una radiochemioterapia concomitante con temozolomide seguita da 6 cicli di temozolomide. La sopravvivenza è stata valutata dopo un follow-up mediano di 28 mesi e si osservava una sopravvivenza mediana di 14,6 mesi nel braccio trattato con la radiochemioterapia concomitante mentre la sopravvivenza mediana nel gruppo trattato con la sola radioterapia è stata 12,1 mesi.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Vi è un solo studio di fase III randomizzato<sup>2</sup> che ha coinvolto 240 pazienti con glioblastoma. A un gruppo si effettuava, dopo l'intervento chirurgico, il posizionamento del wafer di carmustina e successivamente veniva sottoposto a radioterapia, l'altro gruppo invece effettuava l'intervento chirurgico seguita da radioterapia. La sopravvivenza mediana risultava essere 13,9 mesi nel braccio trattato con il wafer di carmustina e di 11,6 mesi nel gruppo trattato con wafer placebo. Nel braccio trattato con wafer di carmustina si è osservato un aumento del rischio di ipertensione intracranica, perdita di liquido cerebrospinale, infezioni intracraniche e embolie in modo rilevante rispetto al placebo.

L'aggiornamento di questo studio pubblicato recentemente<sup>3</sup> ha dimostrato che il vantaggio in termini di sopravvivenza si manteneva nel tempo ad 1, 2 e 3 anni nel gruppo trattato con il wafer di carmustina, infatti degli 11 pazienti vivi a 59 mesi, 9 avevano ricevuto il trattamento e 2 il placebo.

### Conseguenze del nuovo trattamento

Il wafer di carmustina non è stato confrontato con il trattamento standard, in quanto il braccio di confronto era costituito dalla sola radioterapia. In pratica lo studio aveva un braccio con wafer di carmustina più radioterapia comparato con la sola radioterapia. Il trattamento standard prevede chemioradioterapia concomitante. Sarebbero necessari studi di confronto diretto tra wafer di carmustina seguita da radioterapia e radiochemioterapia concomitante.

### Conclusioni

Alla luce dell'unico studio disponibile, non vi sono dati che documentino una superiorità del wafer di carmustina rispetto alla terapia standard attuale (temozolomide concomitante alla radioterapia).

In una recente revisione, il NICE<sup>4</sup> ha considerato i dati a supporto di carmustina impianto insufficienti e carenti dal punto di vista metodologico. Si sono richiesti quindi studi di numerosità e disegno adeguati per poter stabilire la reale efficacia del trattamento. Il NICE raccomanda di usare il farmaco per il glioma maligno primario solo nel contesto di studi clinici controllati.

Il costo ex factory IVA esclusa di ogni wafer di carmustina è 8.400 € Il trattamento con temozolomide secondo la modalità dello studio di Stupp et al ha un costo medio di circa 15.000 € (prezzo di listino) per paziente trattato.

Alla luce delle considerazioni suesposte e in attesa di maggiori evidenze di efficacia, la CRF non raccomanda l'inclusione della carmustina wafer nel PTR.

### Bibliografia

1. N Engl J Med 2005;352:987-96
2. Neuro-oncol. 2003 Apr;5(2):79-88
3. Acta Neurochir (Wien). 2006 Mar;148(3):269-75
4. Overview: Glioma (newly diagnosed and high grade) - carmustine implants and temozolomide <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=285529>

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

**RITUXIMAB NELL'ARTRITE REUMATOIDE**

Dicembre 2006

## **Rituximab nell'artrite reumatoide**

### **N.B. la seguente scheda si rivolge alla sola indicazione “artrite reumatoide”**

Nuova indicazione nell'artrite reumatoide

Il rituximab in associazione a metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado severo in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

### **Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate**

La terapia dell'artrite reumatoide si basa sull'utilizzo combinato di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi e farmaci modificanti il decorso della malattia (DMARDs). Oltre al metotressato, che rappresenta il cardine della terapia con DMARDs, sono disponibili diversi nuovi farmaci di derivazione biotecnologica diretti contro diversi mediatori del processo infiammatorio. Agenti diretti contro il TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept) e antagonisti dell'interleuchina-1 (anakinra). [Vedi anche Scheda-CRF dell'adalimumab.]

### **Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità**

Recentemente, l'EMA ha concesso l'estensione delle indicazioni terapeutiche del rituximab anche al trattamento dell'artrite reumatoide, sulla base di 3 studi clinici controllati, in doppio cieco (uno di fase III, due di fase II)<sup>1</sup>.

Lo studio 1 di fase III vs Placebo ha coinvolto 517 pazienti con inadeguata risposta o intolleranza a uno o più farmaci inibitori del TNF. I pazienti eleggibili presentavano un'artrite reumatoide attiva da almeno 6 mesi, diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) con la conta delle articolazioni tumefatte (SJC) (8/66 conta delle articolazioni), la conta delle articolazioni dolenti (TJC) (8/68 conta delle articolazioni) e PCR o VES elevate. L'end-point primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta ACR20 alla settimana 24. I pazienti ricevevano due infusioni e.v. di rituximab da 1000 mg distanziate da un intervallo di 15 giorni; ciascuna infusione era preceduta da un'infusione e.v. di 100 mg di metilprednisolone. Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia concomitante con metotressato orale (10- 25 mg/settimana) e 60 mg di prednisone orale nei giorni 2-7 e 30 mg nei giorni 8-14 dopo la prima infusione.

Lo studio 2 di fase II ha confrontato due differenti dosaggi di rituximab, somministrati con o senza uno dei due regimi posologici periinfusionali di corticosteroidi in associazione con metotressato settimanale in pazienti con artrite reumatoide attiva, che non avevano risposto al trattamento con almeno 5 altri DMARD.

Lo studio 3 di fase II ha valutato il rituximab in monoterapia e in associazione a ciclofosfamide o metotressato in pazienti con artrite reumatoide attiva, che non avevano risposto al trattamento precedente con uno o più DMARD. Il gruppo di confronto in tutti e tre gli studi è stato trattato con metotressato settimanale (10- 25 mg/settimana).

In tutti e tre gli studi, rituximab 2 x 1000 mg (due somministrazioni a distanza di 15 gg) ha determinato un aumento significativo della percentuale di pazienti che ha raggiunto almeno il 20 % di miglioramento nella risposta ACR, rispetto ai pazienti trattati con metotressato da solo (per maggiori dettagli, vedi la tabella alla pagina seguente).

Da segnalare un recentissimo “warning” della FDA riguardante due casi mortali di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) da rituximab in soggetti trattati per Lupus Eritematoso sistemico<sup>2</sup>.

**Tabella 10 Confronto tra gli studi nelle risposte ACR alla settimana 24 (popolazione ITT)**

	Risposta ACR	Placebo+MTX	Rituximab+MTX
Studio 1		N= 201	N= 298
	ACR20	36 (18%)	153 (51%) <sup>1</sup>
	ACR50	11 (5%)	80 (27%) <sup>1</sup>
	ACR70	3 (1%)	37 (12%) <sup>1</sup>
Studio 2		N= 143	N= 185
	ACR20	45 (31%)	96 (52%) <sup>2</sup>
	ACR50	19 (13%)	61 (33%) <sup>2</sup>
	ACR70	6 (4%)	28 (15%) <sup>2</sup>
Studio 3		N= 40	N= 40
	ACR20	15 (38%)	28 (70%) <sup>3</sup>
	ACR50	5 (13%)	17 (43%) <sup>3</sup>
	ACR70	2 (5%)	9 (23%) <sup>3</sup>

<sup>1</sup>p ≤ 0,0001; <sup>2</sup>p ≤ 0,001; <sup>3</sup>p < 0,05

### Conclusioni

Per quanto riguarda il trattamento dell'artrite reumatoide e alla luce delle evidenze disponibili, la CRF raccomanda di utilizzare il farmaco solo in un ristretto gruppo di pazienti, mediante richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate. In ogni caso l'uso va riservato a pazienti con artrite reumatoide rispondenti alle caratteristiche cliniche previste nello studio Antares e che non abbiano risposto a uno o più farmaci biologici DMARD.

### Bibliografia

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/mabthera/mabthera.htm>
2. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Rituxan>

Documento approvato nella seduta della CRF del 21/12/2007



## Rasagilina

### Azione del farmaco e indicazioni registrate

La rasagilina è un inibitore selettivo delle monoaminoossidasi di tipo B (MAO-B), che aumenta i livelli di dopamina nello striato. La rasagilina è stata autorizzata per il trattamento della malattia di Parkinson sia in monoterapia (senza levodopa) sia come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

### Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

#### *Monoterapia*

I farmaci attualmente disponibili per il trattamento della malattia di Parkinson assicurano un miglioramento temporaneo dei sintomi della malattia, ma non provocano l'arresto o l'abolizione della degenerazione neuronale alla base della malattia.

La levodopa ha la maggiore efficacia sintomatica, ma in molti casi dà luogo alla "sindrome da trattamento a lungo termine" con fluttuazioni motorie e discinesie. Gli agenti dopaminergici risultano meno potenti ma con minori effetti sulla sindrome tardiva.

#### *Terapia in associazione*

Nella malattia in fase più avanzata, la levodopa può essere associata a un agonista della dopamina o, in seconda istanza, all'entacapone, che prolunga gli effetti della levodopa. L'entacapone infatti, come terapia aggiuntiva alle preparazioni standard di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, è indicato in quei pazienti che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" e che non riescono ad essere stabilizzate con le suddette combinazioni.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La rasagilina è stata sperimentata sia in monoterapia nelle fasi iniziali della malattia, in un unico studio riportato in più pubblicazioni (1-3), sia in associazione con levodopa nei pazienti con fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" (4,5).

#### *Monoterapia*

Per quanto riguarda le fasi iniziali di malattia, non sono disponibili confronti diretti con altri trattamenti e non ci sono evidenze che la rasagilina sia superiore alla selegilina, capostipite della classe. Entrambe, infatti, producono vantaggi marginali nella scala UPDRS in trial di breve periodo (6 mesi).

La rasagilina è stata studiata in una sperimentazione clinica controllata randomizzata della durata di 26 settimane, condotto su 404 pazienti affetti da malattia di Parkinson da circa un anno che non avevano richiesto un trattamento con levodopa e ha messo a confronto due dosi di rasagilina (1 o 2 mg una volta al giorno) con placebo. Dopo 26 settimane i punteggi complessivi della scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) erano aumentati rispetto al valore basale (indice di peggioramento della malattia) di 0,1 unità con la dose di 1 mg, di 0,7 unità con 2 mg e di 3,9 unità con il placebo (1). Il modesto miglioramento della qualità della vita a sei mesi era dovuto principalmente al dominio relativo all'immagine di sé ed alla sessualità, possibilmente spiegabile con l'effetto antidepressivo dovuto all'attività di IMAO.

In una fase di estensione dello studio della durata di sei mesi, i pazienti inizialmente nel gruppo placebo venivano passati al trattamento con 2 mg di rasagilina. Al termine dello studio (12 mesi) i pazienti trattati per un anno con rasagilina presentavano un aumento meno consistente del punteggio UPDRS rispetto ai valori basali (2).

#### *Terapia in associazione*

Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, la rasagilina è stata sperimentata in due dosaggi (0,5 o 1 mg una volta al giorno) in uno studio vs placebo della durata di 26 settimane, in doppio cieco, condotto su 472 pazienti affetti dalla malattia da circa nove anni e in terapia da circa otto anni con levodopa (spesso in associazione), (studio PRESTO). Si è avuta una riduzione del tempo giornaliero "off" di 0,91 ore con il placebo, di 1,41 ore con rasagilina 0,5 mg e di 1,85 ore con 1 mg, con un miglioramento consistente dei punteggi relativi alle attività quotidiane e alle altre funzioni motorie per rasagilina (4). In un altro studio in doppio cieco, 687 pazienti affetti da malattia di Parkinson già in trattamento con levodopa sono stati

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

randomizzati a rasagilina (1 mg una volta al giorno) o entacapone (200 mg per ogni dose di levodopa) come trattamento attivo di confronto, oppure un placebo, per 18 settimane (studio LARGO). Si è avuta una riduzione del tempo giornaliero “off” di 0,40 ore con il placebo, di 1,18 ore con rasagilina e di 1,20 ore con entacapone, con un miglioramento consistente dei punteggi relativi alle attività quotidiane e alle altre funzioni motorie per il trattamento attivo (5).

### Conclusione

Allo stato attuale delle evidenze disponibili, la monoterapia con rasagilina nel trattamento della malattia in fase precoce risulta di scarsa utilità.

L'efficacia in associazione con levodopa in pazienti con fluttuazioni motorie giornaliere di “fine dose” è invece documentata.

L'impiego della rasagilina potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica alternativa all'entacapone e destinata alla stessa coorte di pazienti, cioè a coloro che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di “fine dose” non controllabili con altre strategie terapeutiche. Queste ultime consistono (a) nell'aumento della dose di levodopa, (b) nel frazionamento delle somministrazioni della stessa (almeno quattro somministrazioni giornaliere), (c) nell'uso di formulazioni a rilascio modificato oppure (d) nell'aggiunta di dopamino-agonisti diretti. Pertanto, la CRF propone di destinare la rasagilina solo alla terapia in associazione con levodopa, riservandone l'impiego ai centri neurologici con esperienza specifica nell'approccio alla malattia che provvederanno alla compilazione di un piano terapeutico contenente criteri di eleggibilità ed elementi per la valutazione del mantenimento dell'effetto clinico, al fine di una dispensazione diretta da parte delle farmacie ospedaliere.

Tale piano terapeutico è il medesimo predisposto per l'entacapone e che ora contiene anche l'opzione rasagilina.

### Bibliografia

1. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002 Dec;59(12):1937-43.
2. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2004 Apr;61(4):561-6.
3. Biglan KM, Schwid S, Eberly S, Blindauer K, Fahn S, Goren T, Kieburtz K, Oakes D, Plumb S, Siderowf A, Stern M, Shoulson I; Parkinson Study Group. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 May;21(5):616-23.
4. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005 Feb;62(2):241-8.
5. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005 Mar 12-18;365(9463):947-54.

Documento approvato nella seduta della CRF del 21/12/2006

## Piano Terapeutico Per la prescrizione dei farmaci inibitori della fosfodiesterasi 5

Unità Operativa del medico prescrittore \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_

Sesso M  F  Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

ASL di residenza \_\_\_\_\_ Medico curante \_\_\_\_\_

Diagnosi e motivazione clinica della scelta del farmaco \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Farmaco prescritto \_\_\_\_\_

Posologia \_\_\_\_\_

Durata del trattamento prevista fino al |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| (formato giorno mese anno)

Altri trattamenti farmacologici in atto: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Prima prescrizione  Prosecuzione cura

Data controllo prevista per: |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| (formato giorno mese anno)

Sospensione del trattamento:

Motivo della sospensione \_\_\_\_\_

Data della sospensione |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| (formato giorno mese anno)

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

POSACONAZOLO

Marzo 2007

Aggiornamento Giugno 2010

## Posaconazolo

### Indicazioni registrate

Posaconazolo è indicato per l'uso nel trattamento delle seguenti infezioni fungine invasive negli adulti:

- “aspergillosi invasiva in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B o ad itraconazolo o in pazienti intolleranti a questi farmaci;
- fusariosi in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B o in pazienti intolleranti ad amfotericina B;
- cromoblastomicosi e micetoma in pazienti con malattia resistente a itraconazolo o in pazienti intolleranti ad itraconazolo;
- coccidioidomicosi in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo o in pazienti intolleranti a questi farmaci.
- candidiasi orofaringea: come terapia di prima linea in pazienti con malattia grave o immunocompromessi, in cui ci si aspetta scarsa risposta ad una terapia topica”.

“La resistenza è definita come progressione dell'infezione o assenza di miglioramento dopo un trattamento minimo di 7 giorni con dosi terapeutiche di una terapia antifungina efficace”.

Posaconazolo è indicato anche nella profilassi delle infezioni fungine invasive per:

- “pazienti in chemioterapia per induzione della remissione di leucemia mieloblastica acuta (AML) o sindromi mielodisplastiche (MDS) per le quali si prevede una neutropenia prolungata e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive
- soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto contro l'ospite e che sono ad alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive”.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Attualmente, il farmaco di riferimento per il trattamento delle infezioni micotiche è ancora considerato l'amfotericina B (AmB), disponibile in commercio come desossicolato, in mezzo lipidico o in forma liposomiale. Sono inoltre disponibili in commercio due triazoli – fluconazolo ed itraconazolo – che hanno contribuito a facilitare il *management* di buona parte delle infezioni fungine superficiali ed invasive. Più di recente è stato approvato il voriconazolo per la terapia di infezioni da *Aspergillus*, *Candida* ed altre infezioni fungine. Tutto ciò ha favorito l'esperienza clinica nell'uso dei triazoli e le conoscenze anche in termini di effetti indesiderati come l'epatossicità, l'allungamento del QT, la torsione di punta e la comparsa di farmaco resistenza. Infine, il caspofungin è stato autorizzato per il trattamento di alcune infezioni fungine invasive.

Per quanto riguarda la profilassi delle infezioni micotiche invasive in pazienti neutropenici o potenzialmente tali possono essere impiegati:

- fluconazolo nella formulazione in sospensione orale per la “prevenzione delle infezioni micotiche nei pazienti con compromissione del sistema immunitario secondaria a patologie maligne o a sindrome da immunodeficienza acquisita, o nella prevenzione delle micosi secondarie a chemioterapia antineoplastica”;
- itraconazolo in soluzione orale, nella “profilassi delle infezioni micotiche profonde sensibili all'itraconazolo, quando la terapia standard si ritenga inadeguata, in pazienti con tumori ematici o destinati a trapianto di midollo osseo nei quali è prevedibile la comparsa di neutropenia (ad esempio < 500 cellule/ml). Al momento non sono disponibili sufficienti dati di efficacia nella prevenzione dell'aspergillosi”.

In questo contesto si inserisce il posaconazolo, il più recente triazolo ad azione antimicotica a largo spettro.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Lo studio di Walsh et al<sup>1</sup>, ha valutato l'efficacia e la sicurezza della molecola nella terapia di salvataggio della aspergillosi invasive (AI) nei pazienti in fallimento o con intolleranza alla terapia antimicotica standard. In questo studio, il gruppo di pazienti trattati con posaconazolo mostrava risposta e sopravvivenza superiore rispetto ai controlli. Si tratta però di uno studio condotto prima della commercializzazione del voriconazolo (attualmente di prima scelta nel trattamento delle AI) e del caspofungin. Inoltre, non esistendo definizione accettata di fallimento o di intolleranza alla terapia antimicotica, ciò determina un bias di soggettività nella inclusione dei pazienti (ad esempio nelle forme di aspergillosi polmonare, nella prima settimana di terapia

antifungina, in correlazione al recupero immunologico si può verificare un peggioramento del quadro radiologico, ciò potrebbe indurre il clinico ad abbandonare precocemente una terapia efficace).

Il posaconazolo è disponibile solo in formulazione orale e può essere difficile da somministrare nelle prime settimane post terapia antitumorale nei pazienti con grave mucosite; ciò potrebbe aver creato un bias favorevole al posaconazolo nella inclusione dei pazienti.

Altri studi pubblicati<sup>2-5</sup> evidenziano l'efficacia del posaconazolo nella terapia di micosi profonde a difficoltà terapeutica come le zigomicosi (con tassi di sopravvivenza che raggiungono anche oltre il 70%), la candidiasi (dove si dimostra non meno efficace del fluconazolo), la fusariosi (con tassi di successo terapeutico importanti), la coccidioidomicosi ed altre patologie fungine a minor impatto epidemiologico.

Il posaconazolo è stato approvato anche per l'uso in profilassi in determinate situazioni cliniche sulla base di due RCT registrati<sup>6-7</sup>.

Nel primo RCT, in aperto, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza della somministrazione orale di posaconazolo 200 mg x3/die verso fluconazolo 400 mg/die o itraconazolo 200 mg x2/die in 602 pazienti di età  $\geq$  13 anni con prolungata neutropenia, sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloblastica acuta o per sindromi mielodisplastiche.

Trattandosi di uno studio in aperto, la valutazione di efficacia è stata eseguita da un gruppo di revisori indipendenti che non erano a conoscenza dell'assegnazione al trattamento.

Il secondo è un RCT in doppio cieco, *double dummy*, di confronto tra le formulazioni orali di posaconazolo 200 mg x3/die e fluconazolo 400 mg/die nella profilassi delle infezioni fungine invasive (IFI) in 600 pazienti di età  $\geq$  13 anni che avevano manifestato la "Graft versus Host Disease" (GVHD) in corso di terapia immunosoppressiva, dopo trapianto allogenico di midollo.

Entrambi gli studi avevano l'obiettivo di dimostrare la non inferiorità di posaconazolo verso i trattamenti di confronto e successivamente la superiorità, nel caso in cui la non inferiorità fosse stata dimostrata.

Nel primo RCT, posaconazolo ha dimostrato la superiorità rispetto a fluconazolo e itraconazolo nella prevenzione delle IFI, comprese le aspergillosi invasive.

Nello studio che ha arruolato i pazienti con GVHD, il posaconazolo ha dimostrato la non inferiorità rispetto a fluconazolo nel prevenire le IFI e la superiorità solamente nella prevenzione delle aspergillosi invasive provate o probabili. Inoltre, è stato osservato un minore numero di decessi, sia totali che correlati alle infezioni fungine, nel gruppo trattato con posaconazolo rispetto al gruppo di confronto; tale differenza è statisticamente significativa.

Una valutazione critica degli studi evidenzia come nel primo studio, in caso di impossibilità ad assumere i farmaci per os, sia stata concessa la possibilità di utilizzo per al massimo tre giorni della corrispondente terapia ev; nel caso del posaconazolo, non essendo disponibile la formulazione ev, si poteva impiegare l'amfotericina B; in tale studio si può affermare che la casistica dei controlli era sbilanciata a favore del fluconazolo.

Nel secondo studio non viene chiarito se siano stati esclusi i pazienti con incapacità ad assumere i farmaci per os (in tal caso si incorrerebbe sicuramente in un'obbligata selezione di pazienti meno gravi).

## Conclusioni

L'efficacia del posaconazolo dovrebbe essere confermata da altri studi randomizzati con adeguata definizione di fallimento e di intolleranza alle terapie considerate oggi di riferimento nonché da ulteriori studi atti a valutare compiutamente i vantaggi dell'utilizzo del posaconazolo in profilassi.

Ciò nonostante, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR con Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) limitatamente alle indicazioni:

- terapia delle infezioni fungine invasive negli adulti (aspergillosi, fusariosi, cromoblastomicosi e micetoma e coccidioidomicosi) in caso di resistenza e/o intolleranza ai farmaci di riferimento, mantenendo la definizione di resistenza già citata nella prima sezione della scheda. Si intende intolleranza o tossicità renale documentata un valore della creatinina sierica 2 o più volte il valore di partenza o una severa tossicità infusione-correlata e/o una malattia di base che non permetta l'uso di farmaci nefrotossici.
- candidiasi orofaringea: la CRF ritiene che le terapie alternative fino ad ora disponibili siano ancora valide e che il farmaco debba essere riservato ai soli casi di dimostrata resistenza e/o intolleranza ad esse.
- profilassi in pazienti sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloblastica acuta o per sindromi mielodisplastiche che presentano prolungata neutropenia, profilassi in pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) in terapia immunosoppressiva, dopo trapianto allogenico di midollo.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Per entrambi gli scenari proposti per la profilassi devono essere presenti un alto rischio di sviluppare infezioni fungine invasive e una resistenza e/o intolleranza ai farmaci di riferimento. Tale motivazione è dovuta al fatto che le evidenze a supporto di tale indicazione, giudicate deboli nel corso della prima valutazione della CRF, non sono state integrate da altri studi al momento in cui il farmaco è stato ammesso alla rimborsabilità da parte del SSN e tuttora non sono disponibili.

Inoltre, in considerazione delle indicazioni e conformemente al giudizio espresso dall'EMA, una terapia con posaconazolo deve essere iniziata solo su indicazione di un esperto infettivologo o, in ogni caso, di un esperto nella gestione delle infezioni fungine invasive.

### **Bibliografia**

1. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44(1):2-12.
2. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. [*Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 126-33]
3. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases [*Clin Infect Dis*. 2006 2006;42:e61-5].
4. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS.. [*Clin Infect Dis* 2006; 42: 1179-1186]
5. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, Graybill JR, Hare R, Corcoran G, Kontoyiannis DP. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1398-403
6. Cornely AO, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia *NEJM* 2007 356:348-359
7. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus host disease. *NEJM* 2007 Jan 25(4):409-11.

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 giugno 2010

## Tolcapone

### Azione del farmaco e indicazioni registrate

Il tolcapone è un inibitore selettivo e reversibile della catecol-O-metil-transferasi (COMT) attivo per via orale. Il tolcapone è più potente dell'entacapone a livello centrale e periferico<sup>1</sup>.

L'uso di tolcapone è indicato in associazione con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa nei pazienti con morbo di Parkinson idiopatico responsivo alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri inibitori delle COMT. A causa del rischio di lesioni epatiche acute, potenzialmente fatali, il tolcapone non deve essere considerato un trattamento di prima linea in aggiunta a levodopa/benserazide o a levodopa/carbidopa. Il tolcapone deve essere sospeso se non si manifestano considerevoli miglioramenti clinici entro 3 settimane dall'inizio del trattamento.

### Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

#### *Terapia in associazione*

Nella malattia in fase più avanzata, la levodopa può essere associata a un agonista della dopamina o, in seconda istanza, all'entacapone, che prolunga gli effetti della levodopa. L'entacapone infatti, come terapia aggiuntiva alle preparazioni standard di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, è indicato in quei pazienti che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" e che non riescono ad essere stabilizzate con le suddette combinazioni.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il tolcapone ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dall'EMA nel 1997. Dopo pochi mesi di commercializzazione, nel novembre 1998, l'EMA sospese a tempo indeterminato la commercializzazione del farmaco a seguito della segnalazione di alcuni casi di grave epatotossicità (anche ad esito letale) e di una sindrome simile alla sindrome neurolettica maligna<sup>2</sup>.

La sospensione del farmaco è perdurata fino al luglio 2004, in cui il farmaco è stato nuovamente ammesso alla commercializzazione seppure con notevoli restrizioni d'impiego.

Tale decisione si è basata su nuovi dati forniti dalla ditta, derivanti dallo studio "The Entacapone to Tolcapone Switch Study"<sup>3</sup>.

Questo studio, progettato in accordo con l'EMA, era multicentrico, randomizzato, doppio-cieco con controllo attivo (entacapone) ed è stato condotto su pazienti con malattia di Parkinson da almeno 5 anni e che manifestavano fluttuazioni motorie e compromissione delle attività quotidiane nonostante una terapia ottimale (N 150). Al reclutamento, essi dovevano ricevere una terapia a base di levodopa (dose giornaliera da 400 a 3000 mg) ed entacapone 200 mg (per un massimo di dieci dosi giornaliere). I pazienti con almeno tre ore giornaliere di periodo "OFF", nonostante la terapia ottimale con levodopa ed entacapone, venivano randomizzati a ricevere tolcapone (200 mg al giorno) o continuavano con l'entacapone.

L'end-point primario era rappresentato dalla percentuale di "responders" in ciascun gruppo, definiti come soggetti con almeno un'ora al giorno di periodo "ON" e senza fenomeni di discinesia inabilitante. End-points secondari e terziari erano rappresentati dal miglioramento moderato-marcato in base al giudizio clinico e il cambiamento della UPDRS, rispettivamente.

In relazione all'end-point primario, la percentuale di responders fu del 43% nel gruppo trattato con entacapone e del 53% nel gruppo trattato con tolcapone, con una differenza non statisticamente significativa ( $p=0,191$ ). La differenza resta simile anche se si considera la popolazione Per-protocol. Per gli altri end-point si veda la tabella nella pagina successiva.

Dal punto di vista della sicurezza, il 53% dei pazienti in trattamento con tolcapone e il 57% di quelli in trattamento con entacapone manifestarono reazioni avverse, il più comune dei quali fu la discinesia (29% nel gruppo entacapone e 31% nel gruppo tolcapone). La maggioranza delle reazioni avverse sono state considerate di intensità lieve-moderata.

Gli autori dello studio concludono che, nonostante non si sia raggiunta la significatività statistica negli end-point primario e secondario, il tolcapone offre un vantaggio numerico sull'entacapone. L'assenza di significatività statistica è stata attribuita all'inattesa elevata risposta nei due bracci di trattamento.

Alla luce di tali risultati, l'EMA<sup>4</sup> ha riconsiderato favorevole il profilo beneficio/rischio del tolcapone con 3 importanti limitazioni:



- 1) uso nei pazienti che non rispondono o non tollerano altri inibitori della COMT;
- 2) la sospensione della terapia con tolcapone se non si raggiungono evidenze di efficacia clinica entro 3 settimane;
- 3) la prescrizione del tolcapone è limitata agli specialisti con esperienza nel trattamento della malattia di Parkinson in fase avanzata.

TABLE 2. *Efficacy results*

Efficacy variable	PP population			APT population		
	Entacapone (n = 60)	Tolcapone (n = 62)	Significance	Entacapone (n = 75)	Tolcapone (n = 75)	Significance
Patients with increased <i>on</i> time of $\geq 1$ hour/day, n (%)	28 (47%)	36 (58%)	$P = 0.21$	32 (43%)	40 (53%)	$P = 0.19$
Patients with moderate/marked improvement on IGA, n (%)	16 (27%)	25 (40%)	$P = 0.11$	19 (25%)	29 (39%)	$P = 0.08$
Mean change in total levodopa dose (%)	-0.20	-3.01	<sup>b</sup>	-0.4	-2.3	<sup>b</sup>
Mean change in UPDRS Subscale II (ADL) score, <i>on</i>	-0.39	-0.87	<sup>b</sup>	-0.3	-0.9	<sup>b</sup>
Mean change in UPDRS Subscale II (ADL) score, <i>off</i>	-1.76	-2.78	<sup>b</sup>	-1.6	-2.6	<sup>b</sup>
Mean change in UPDRS Subscale III (motor) score, <i>on</i>	-1.32	-2.62	<sup>b</sup>	-1.3	-3.0	<sup>b</sup>
Patients with increased <i>on</i> time of $\geq 3$ hour/day, n (%)	7 (12%)	18 (29%)	<sup>c</sup>	10 (13%)	19 (25%)	<sup>c</sup>
Mean increase in <i>on</i> time (h/day)	0.77	1.63	<sup>c</sup>	0.65	1.34	<sup>c</sup>
Patients responding <sup>a</sup> , n (%)	11 (18%)	21 (34%)	<sup>c</sup>	13 (17%)	24 (32%)	<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Defined as patients with composite of increased *on* time of  $\geq 1$  hour/day and moderate/marked improvement on IGA.

<sup>b</sup>Changes in levodopa dose and UPDRS scores were reported using descriptive statistics only, and no statistical significance testing was undertaken.

<sup>c</sup>Exploratory analyses were reported using descriptive statistics only.

PP, per-protocol; APT, all patients treated; IGA, investigator's global assessment; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; ADL, Activities of Daily Living.

## Conclusione

Nonostante la riammissione in commercio del farmaco da parte dell'EMA, si ritiene che il profilo beneficio/rischio del farmaco resti in gran parte da chiarire. In particolare, lo studio "Switch" è stato condotto su un numero limitato di soggetti (150 pazienti in totale) e le differenze riscontrate tra i due bracci di trattamento non hanno raggiunto la significatività statistica nell'end-point primario; quindi non risulta stabilito il potenziale vantaggio del tolcapone sull'entacapone. Inoltre, lo studio non ha apportato nessuna nuova evidenza in relazione al critico profilo di sicurezza del tolcapone. L'indice terapeutico del tolcapone appare pertanto inferiore a quelle dell'entacapone.

In conclusione, anche in considerazione della recente adozione nel PTR della rasagilina (che si pone come alternativa terapeutica all'entacapone nei pazienti con fluttuazioni motorie giornaliere di fine dose, vedi Scheda CRF), la CRF non raccomanda l'inclusione del tolcapone nel PTR.

## Bibliografia

- 1) Lancet. 1998 Apr 25;351(9111):1221-2.
- 2) EMA/11854/04/Final del 29 aprile 2004.
- 3) Mov Disord. 2007 Jan;22(1):14-9.
- 4) EPAR Tasmar <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tasmar/034397en6.pdf>

Documento approvato nella seduta della CRF del 22 marzo 2007

## Piano Terapeutico per la prescrizione di entacapone, entacapone-levodopa-carbidopa, rasagilina (da rinnovarsi semestralmente)

Unità Operativa del medico prescrittore \_\_\_\_\_  
 Nome e Cognome del medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_  
 Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_  
 Sesso M  F  Codice Fiscale \_\_\_\_\_  
 Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_  
 AUSL di residenza \_\_\_\_\_ Medico curante \_\_\_\_\_  
 Età d'esordio della malattia (anni) \_\_\_\_\_ Sintomo d'esordio \_\_\_\_\_  
 Durata di malattia ad oggi anni /mesi \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

### Terapia attuale:

- Levodopa/benserazide: dose giornaliera come L-Dopa in mg \_\_\_\_\_ n° di somministrazioni \_\_\_\_\_
- Levodopa/carbidopa: dose giornaliera come L-Dopa in mg \_\_\_\_\_ n° di somministrazioni \_\_\_\_\_
- Levodopa/carbidopa RM: dose giornaliera come L-Dopa in mg \_\_\_\_\_ n° di somministrazioni \_\_\_\_\_  
 Durata terapia con Levodopa (mesi) \_\_\_\_\_
- Dopamino-agonisti diretti Sì  No  specificare \_\_\_\_\_  
 Durata terapia con Dopamino-agonisti diretti (mesi) \_\_\_\_\_
- Apomorfina Sì  No
- Anticolinergici Sì  No
- Altro Sì  No  specificare \_\_\_\_\_
- Terapia neurochirurgica Sì  No  specificare \_\_\_\_\_

### Strategie terapeutiche già effettuate:

- Aumento della dose di Levodopa rispetto all'inizio del trattamento Sì  No
- Frazionamento delle somministrazioni di Levodopa (almeno 4 somm/die) Sì  No
- Introduzione di formulazioni di Levodopa a Rilascio Modificato Sì  No
- Introduzione di Dopamino-agonisti diretti Sì  No

Parametri clinici : UPDRS parte 4 \_\_\_\_\_ (si veda retro)

Qualità della vita\* \_\_\_\_\_ (si veda modulo allegato da conservare a cura del medico)

### FARMACO PRESCRITTO

 Comtan® 

 Stalevo® 

 Azilect® 

Prima prescrizione  Posologia \_\_\_\_\_

Continuazione terapia  Posologia \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Timbro e Firma del medico  
\_\_\_\_\_

FOTOCOPIARE FRONTE-RETRO

UPDRS Parte IV : COMPLICAZIONI DOVUTE ALLA TERAPIA (nella settimana precedente l'osservazione)

DISCINESIE

- |    |                                     |                               |                               |                            |                            |                            |
|----|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. | <i>Durata</i> .....                 | <input type="checkbox"/> 0    | <input type="checkbox"/> 1    | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 2. | <i>Disabilità</i> .....             | <input type="checkbox"/> 0    | <input type="checkbox"/> 1    | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 3. | <i>Discinesie dolorose</i> .....    | <input type="checkbox"/> 0    | <input type="checkbox"/> 1    | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 4. | <i>Early Morning Dystonia</i> ..... | <input type="checkbox"/> NO 0 | <input type="checkbox"/> SI 1 |                            |                            |                            |

FLUTTUAZIONI CLINICHE

- |    |  |                               |                               |                            |                            |                            |
|----|--|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 5. | <i>Periodi OFF prevedibili</i> .....     | <input type="checkbox"/> NO 0 | <input type="checkbox"/> SI 1 |                            |                            |                            |
| 6. | <i>Periodi OFF non prevedibili</i> ..... | <input type="checkbox"/> NO 0 | <input type="checkbox"/> SI 1 |                            |                            |                            |
| 7. | <i>Periodi OFF improvvisi</i> .....      | <input type="checkbox"/> NO 0 | <input type="checkbox"/> SI 1 |                            |                            |                            |
| 8. | <i>Parte del giorno in OFF</i> .....     | <input type="checkbox"/> 0    | <input type="checkbox"/> 1    | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

ALTRE COMPLICAZIONI

- |     |                                      |                               |                               |
|-----|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 9.  | <i>Anoressia Nausea Vomito</i> ..... | <input type="checkbox"/> NO 0 | <input type="checkbox"/> SI 1 |
| 10. | <i>Disturbi del sonno</i> .....      | <input type="checkbox"/> NO 0 | <input type="checkbox"/> SI 1 |
| 11. | <i>Ipotensione ortostatica</i> ..... | <input type="checkbox"/> NO 0 | <input type="checkbox"/> SI 1 |

Totale UPDRS parte 4 (max 23).....

valore da riportare nel Piano  
Terapeutico

ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE

DISCINESIE

1. **Durata:** *in che percentuale si presentano le discinesie durante lo stato di veglia? (informazioni anamnestiche)*

- 0 = Nessuna.
- 1 = 1-25% della giornata.
- 2 = 26-50% della giornata.
- 3 = 51-75% della giornata.
- 4 = 76-100% della giornata.

2. **Disabilità:** *quanto invalidanti sono le discinesie?*

*(informazioni anamnestiche; possono essere modificate attraverso l'accertamento d'ufficio)*

- 0 = Non invalidanti.
- 1 = Lievemente invalidanti.
- 2 = Moderatamente invalidanti.
- 3 = Severamente invalidanti.
- 4 = Completamente invalidanti.

3. **Discinesie dolorose:** *quanto dolorose sono le discinesie?*

- 0 = Assenza di discinesie dolorose.
- 1 = Lievi.
- 2 = Moderate.
- 3 = Severe.
- 4 = Marcate.

4. **Presenza di distonia mattutina** *(notizie anamnestiche)*

- 0 = No
- 1 = Si

FLUTTUAZIONI CLINICHE

5. **Ci sono dei periodi prevedibili di "off" come a determinare il tempo successivo ad una dose di farmaco?**

- 0 = No
- 1 = Si

6. **Ci sono dei periodi imprevedibili di "off" come a determinare il tempo successivo ad una dose di farmaco?**

- 0 = No
- 1 = Si

7. **I periodi di "off" insorgono rapidamente? (per esempio in pochi secondi)**

- 0 = No
- 1 = Si

8. **In quale percentuale il paziente presenta uno stato di "off" nello stato di veglia?**

- 0 = Nessuna.
- 1 = 1-25% della giornata.
- 2 = 26-50% della giornata.
- 3 = 51-75% della giornata.
- 4 = 76-100% della giornata.

ALTRE COMPLICAZIONI

9. **Il paziente presenta anoressia, nausea o vomito?**

- 0 = No
- 1 = Si

10. **Il paziente presenta qualche disturbo del sonno? (per esempio, insonnia o ipersonnia)**

- 0 = No
- 1 = Si

11. **Il paziente presenta ortostatismo sintomatico?**

- 0 = No
- 1 = Si

**Autovalutazione Qualità della Vita**  
(da allegare al Piano Terapeutico per la prescrizione di Entacapone, Entacapone-Levodopa-Carbidopa, e Rasagilina)

Unità Operativa del medico prescrittore \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ Età \_\_\_\_\_

Sesso M  F  Codice Fiscale \_\_\_\_\_

*Dare il seguente punteggio per ciascuna risposta:*

- Mai**            0        Significa che non ha mai avuto difficoltà durante la settimana  
**A volte**       1        Significa che ha avuto difficoltà 1, 2, o 3 giorni durante la settimana  
**Spesso**        2        Significa che ha avuto difficoltà 4, 5, 6, o 7 giorni durante la settimana

Nota: nelle caselle in grigio inserire la somma dei punteggi

**Mobilità**

*Quante volte nella settimana passata lei:*

1. Ha avuto difficoltà a girarsi nel letto?	
2. Ha avuto difficoltà ad alzarsi da una sedia?	
3. Ha avuto difficoltà a portare oggetti?	
4. Ha avuto difficoltà a girarsi durante il cammino?	
5. Ha avuto freezing o è stato incapace di camminare?	
6. Ha avuto un tremore evidente?	
7. Si è sentito instabile, malfermo?	
8. Ha avuto difficoltà a camminare dentro casa?	
9. Ha avuto difficoltà a camminare in mezzo alla gente?	
10. Ha avuto bisogno di qualcuno che l'accompagnasse fuori?	
11. Non ha fatto qualcosa che voleva fare?	
12. È caduto?	
Subscore per la Mobilità:	

**Attività della vita quotidiana**

*Quante volte nella settimana passata lei:*

13. Ha avuto difficoltà ad andare al gabinetto?	
14. Ha avuto difficoltà a fare la doccia o il bagno?	
15. Ha avuto difficoltà a farsi la barba o a truccarsi?	
16. Ha avuto difficoltà a vestirsi o svestirsi?	
17. Ha avuto difficoltà a scrivere in maniera leggibile?	
18. Ha avuto difficoltà ad alimentarsi?	
19. Ha avuto difficoltà a tenere una tazza o un bicchiere?	
20. Ha avuto difficoltà a deglutire?	
Mobility Index (Mobilità + ADL):	

**Stato Emotivo**

*Quante volte nella settimana passata lei:*

21. Si è sentito depresso?	
22. Si è sentito isolato o abbandonato?	

23. Si è sentito triste o ha avuto voglia di piangere?	
24. Ha provato rabbia o amarezza?	
25. Si è sentito ansioso o in tensione?	
26. Si è preoccupato per il futuro?	
27. Ha avuto difficoltà a dormire?	
28. Ha dovuto nascondere la sua malattia?	
29. Si è sentito imbarazzato per la malattia?	
30. Si è preoccupato per le reazioni degli altri verso di lei?	
Subscore Stato emotivo:	

### Pensiero e comunicazione

*Quante volte nella settimana passata lei:*

31. Si è addormentato inaspettatamente durante il giorno?	
32. Ha avuto difficoltà a concentrarsi?	
33. Ha avuto difficoltà a ricordare	
34. Si è sentito danneggiato dagli altri?	
35. Ha fatto brutti sogni o ha avuto allucinazioni?	
36. Ha avuto difficoltà a parlare?	
37. Ha avuto difficoltà a leggere?	
38. Si è sentito ignorato?	
Subscore Pensiero e Comunicazione:	

### Supporto sociale

*Quante volte nella settimana passata lei:*

39. Ha avuto difficoltà nelle relazioni interpersonali?	
40. Non ha avuto sostegno dal coniuge o dal partner?	
41. Non ha avuto sostegno dai familiari o dagli amici?	
42. Si è preoccupato per i farmaci o le pillole?	
Emotional Index (Stato Emotivo+Pensiero e Comun.+ Supp. Sociale):	

### Funzioni corporee

*Quante volte nella settimana passata lei:*

43. Ha avuto difficoltà a fare sesso?	
44. Ha avuto difficoltà a urinare?	
45. Ha avuto stitichezza?	
46. Ha avuto scialorrea?	
47. Ha avuto vertigini?	
48. Si è sentito a corto di fiato?	
49. Ha avuto troppo caldo o troppo freddo?	
50. Ha avuto dolori muscolari o spasmi?	
Autonomic Index:	

Score globale Qualità della Vita: valore da riportare nel Piano Terapeutico	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/>
--	---

Indipendentemente dal risultato di questo test, come giudica la qualità della sua vita?

Buona

Cattiva

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

TIGECICLINA

Luglio 2007  
Revisione dicembre 2007

## Tigeciclina

### Azione del farmaco e indicazioni registrate

La tigeciclina è il primo antibiotico che appartiene alla classe delle glicilciline (strutturalmente simile alla classe delle tetracicline in quanto derivato sintetico della minociclina); interferisce con la sintesi delle proteine batteriche legandosi in modo reversibile alla subunità ribosomiale 30S, e blocca l'entrata dell'amino-acil tRNA nel sito A del ribosoma. È considerato un batteriostatico. Per la valutazione della sensibilità "in vitro" non esistono breakpoints interpretativi forniti dal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, ex NCCLS). Esistono viceversa breakpoints proposti dall'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) per *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* dei gruppi A-B-C-G, *Enterococcus spp.* ed *Enterobacteriaceae* (è però solo moderatamente attiva nei confronti di *Proteus spp.*, *Providencia spp.* e *Morganella morgani*). La tigeciclina non è attiva nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*.

Il farmaco, di autorizzazione EMEA, è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni:

- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- infezioni complicate intraddominali.

### Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

Molti sono gli antibiotici attualmente disponibili che si sono dimostrati efficaci, da soli o in associazione nella terapia empirica e nel trattamento mirato di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli o di infezioni complicate intraddominali.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Gli studi registrativi comprendono quattro RCT: si tratta di studi multicentrici, di non-inferiorità.

#### *Infezioni della cute e dei tessuti molli:*

- 2 RCT di fase III, in doppio cieco, condotti su un totale di 1116 pazienti, affetti da infezioni complicate della cute e dei tessuti molli: in entrambi viene confrontata tigeciclina alla dose iniziale di 100 mg ev con placebo, seguita da 50 mg ev ogni 12 ore, verso vancomicina 1g x 2/die ev + aztreonam 2 g x 2/die ev per la durata di almeno 14 giorni. La casistica studiata è costituita da pazienti ospedalizzati di età  $\geq 18$  anni con infezione profonda della cute e dei tessuti molli, che richiede almeno 5 gg di terapia antibiotica ev e che necessitano di intervento chirurgico o che presentino una patologia associata (diabete mellito, patologia vascolare periferica o neuropatia periferica) + almeno 2 dei seguenti segni o sintomi: suppurazione, dolore, febbre, eritema, tumefazione calda, dolore alla palpazione, conta dei globuli bianchi  $> 10.000/\text{mm}^3$ , ecc.

Sono esclusi i portatori di fascite necrotizzante o gangrena, osteomielite, ulcere da decubito di durata maggiore di 1 settimana, piede diabetico, neutropenia, patologia epatica e pazienti con infezioni della cute non complicate (es. foruncoli, ascessi semplici, cellulite superficiale).

Gli endpoint valutati sono di tipo clinico (miglioramento o guarigione) e microbiologico. Entrambi gli studi sono di non-inferiorità, con un margine di non-inferiorità del -15%.

L'analisi complessiva dei dati derivanti dai due studi è stata eseguita in 833 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica e in 540 pazienti per la valutazione microbiologica (rispetto ai 1116 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco); entrambe le valutazioni mostrano una non-inferiorità della tigeciclina rispetto a vancomicina + aztreonam; i microrganismi valutati non comprendono enterococchi vancomicina-resistenti e nella maggior parte dei casi gli stafilococchi sono meticillino-sensibili (134 stipiti), gli stipiti meticillino-resistenti sono 32.

I dati di tollerabilità sono sostanzialmente simili tra i due gruppi confrontati (maggior frequenza di nausea e vomito nel gruppo tigeciclina, maggior frequenza di reazioni cutanee e di aumento delle transaminasi nel gruppo di controllo).

#### *Infezioni intraddominali complicate:*

- 2 RCT di fase III hanno valutato tigeciclina alla dose iniziale di 100 mg ev, seguita da 50 mg ev ogni 12 ore, verso imipenem/cilastatina 500/500 mg ev ogni 6 ore (o aggiustata sulla base della clearance della creatinina), per un periodo compreso tra 5 e 14 giorni, in 1642 pazienti con infezioni intraddominali complicate.

La casistica studiata è costituita da pazienti ospedalizzati di età  $\geq 18$  anni, candidati ad effettuare un intervento di laparotomia, laparoscopica o drenaggio percutaneo di un ascesso intraddominale per trattare una infezione intraddominale complicata (appendicite complicata da perforazione, diverticolite complicata, colecistite perforata o empiema della colecisti, ecc.) o ascessi addominali post chirurgici. Si tratta prevalentemente di infezioni di origine extra-ospedaliera. Sono esclusi i pazienti in terapia antibiotica nei 5 giorni precedenti l'arruolamento, pazienti con neutropenia, AIDS, leucemia, tumori maligni nei 3 mesi precedenti, tumori metastatici all'addome nei 6 mesi precedenti, pazienti con sospetta peritonite batterica, colecisti gangrenosa senza rottura, colangite suppurativa acuta, ascesso pancreatico o pancreatite necrotizzante, presenza di patologia epatica, pazienti con appendicite semplice o colecistite semplice.

Come negli studi sulle infezioni dei tessuti molli, gli endpoint valutati sono di tipo clinico (miglioramento o guarigione) e microbiologico. Entrambi gli studi sono di non-inferiorità con un margine di non-inferiorità del -15%. L'analisi complessiva dei dati dei due studi è stata eseguita su 1382 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica e su 1025 pazienti per la valutazione microbiologica (rispetto ai 1642 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco); entrambe le valutazioni mostrano una non-inferiorità della tigeciclina rispetto al trattamento di confronto; i microrganismi isolati non comprendono gli enterococchi vancomicina-resistenti; gli stafilococchi meticillina-resistenti sono solo 4. Coli e *Klebsiella pneumoniae* produttori di ESBL sono in totale 15, ovvero una quantità numericamente non rilevante.

I dati di tollerabilità sono sostanzialmente simili tra i due gruppi a confronto (maggiore frequenza di nausea, vomito e diarrea nel gruppo trattato con tigeciclina).

## Conclusione

Poiché i risultati attualmente disponibili derivano esclusivamente da studi di non-inferiorità non si può affermare che la tigeciclina sia superiore ai farmaci attualmente in uso: in particolare per le infezioni addominali complicate il risultato è stato ottenuto con lo stesso numero di somministrazioni, per le infezioni della cute e dei tessuti molli il trattamento di controllo ha richiesto l'uso di un'associazione di 2 antibiotici.

Gli studi ad oggi disponibili non forniscono dati a supporto dell'efficacia del farmaco nei pazienti immunodepressi (esclusi dalle sperimentazioni) e nei pazienti ad elevato rischio di infezioni da germi multiresistenti (vedi criteri di esclusione). Le aspettative relative all'attività microbiologica della tigeciclina nei confronti dei germi multiresistenti dovranno essere confermate dagli studi clinici in corso.

La CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR con richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate e della posologia raccomandata.

Nell'attesa del completamento degli studi in corso, la tigeciclina dovrebbe essere utilizzata esclusivamente nella terapia mirata delle infezioni della cute e dei tessuti molli e come farmaco di seconda scelta nel trattamento delle infezioni intraddominali complicate, in particolare quando si sospetta una eziologia da Enterobacteriaceae in pazienti allergici/intolleranti a penicilline e fluorochinoloni.

La resistenza naturale di *Pseudomonas aeruginosa* e la recente dimostrazione di possibili resistenze acquisite per altri microrganismi tipicamente responsabili di infezioni ospedaliere (*Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*) rendono l'impiego in terapia empirica di tigeciclina non raccomandabile in caso di infezioni intraddominali complicate di origine ospedaliera.

## Bibliografia

1. Tygacil (Tigeciclina) Scientific discussion EMEA 2006
2. Tygacil (Tigeciclina). Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Luglio 2006
3. Ellis-Grosse E.J. et al. The efficacy and safety in the treatment of skin and skin structure infections: results of double-blind phase 3 comparisons studies with Vancomycin – Aztreonam. CID 2005; 41 (suppl 5): S341
4. Babinchak T. et al. The efficacy and safety for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. CID 2005; 41 (suppl 5): S354

Documento approvato nella seduta della CRF del 5 luglio 2007  
Revisionato nella seduta della CRF del 13 dicembre 2007



*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

INFLIXIMAB NELLA COLITE ULCEROSA

Luglio 2007

## Infliximab nella colite ulcerosa

**N.B. la seguente scheda si rivolge alla sola indicazione “colite ulcerosa”.**

### Indicazione “colite ulcerosa”

L’infliximab è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

### Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

Il trattamento si basa sull’estensione e sulla gravità della malattia. Numerosi farmaci efficaci (es., i corticosteroidi, i 5-aminosalicilati [5-ASA], gli immunosoppressori) possono essere somministrati per via endovenosa, orale o per via rettale.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L’Infliximab, anticorpo monoclonale chimerico IgG1 ricombinante, grazie alle sue proprietà anti-TNF- $\alpha$ , è ormai da alcuni anni utilizzato nella terapia del M. di Crohn. Il suo utilizzo viene raccomandato nelle forme medio-gravi, non rispondenti adeguatamente alla terapia steroidea, immunosoppressiva convenzionale. Come controindicazione trova la presenza di patologie infettive in atto, fistole attive e stenosi. Il profilo di sicurezza, dopo le titubanze iniziali, determinate dalla paura d’insorgenza di forme tumorali, specialmente sulla serie bianca, si è dimostrato soddisfacente. Sin dall’inizio il farmaco è stato testato anche nella colite ulcerosa severa, patologia che ha eziologia e parte dei meccanismi infiammatori in comune con il Crohn. La letteratura disponibile è stata oggetto di una revisione Cochrane che aveva come finalità la valutazione dell’efficacia e degli effetti collaterali dell’anti-TNF-  $\alpha$  nella induzione alla remissione della colite ulcerosa. Sono stati inclusi sette studi randomizzati e controllati che rispondevano ai criteri di qualità<sup>1</sup>. L’infliximab non ha mostrato vantaggio clinico nella remissione di patologia nei pazienti con colite ulcerosa moderata-severa rispondenti alla terapia steroidea e/o immunosoppressiva, mentre nei pazienti non rispondenti alle terapie convenzionali, l’infliximab ha mostrato vantaggio nella remissione di patologia rispetto al placebo (RR: 3,22, IC 95%: 2,18-4,76), sia in termini di remissione endoscopica che clinica. Inoltre è minore, sempre rispetto al placebo, la necessità di ricorrere a colectomia nel breve periodo ( 90 giorni ).

### Conclusione

In pazienti con colite ulcerosa moderata-severa, refrattaria alla terapia convenzionale con corticosteroidi e/o immunosoppressori, l’infliximab è efficace nell’indurre remissione clinica, portando a miglioramento del quadro infiammatorio della mucosa intestinale e riducendo la necessità di colectomia nel breve periodo. Effetti collaterali nel breve periodo non sono usuali ma il clinico utilizzatore deve essere a conoscenza delle possibile insorgenza di reazioni anafilattiche ed infezioni (analogamente a quanto previsto per il Morbo di Crohn).

La CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR e ne raccomanda l’utilizzo solo nei pazienti con “colite ulcerosa moderata-severa”, non rispondenti alla terapia corticosteroidica e/o immunosoppressiva convenzionale, o con intolleranza manifesta alla stessa, mediante richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate e della posologia raccomandata in scheda tecnica.

### Bibliografia

1. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 193:CD005112

Documento approvato nella seduta della CRF 5 luglio 2007

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

ERTAPENEM

Luglio 2007

## Ertapenem

### Azione del farmaco e indicazioni registrate

Ertapenem è un composto  $\beta$ -lattamico della famiglia dei carbapenemi che agisce inibendo la sintesi della parete batterica. Il farmaco si è dimostrato attivo nei confronti dei microrganismi Gram- produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso; il suo spettro d'azione è più ristretto rispetto agli altri carbapenemi (imipenem e meropenem), in quanto non è attivo verso i batteri Gram- aerobi non fermentanti.

Per la valutazione della sensibilità "in vitro" il CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, ex NCCLS) fornisce breakpoints interpretativi per Enterobacteriaceae (nei confronti delle quali l'attività del farmaco viene dal CLSI considerata "assimilabile" a quella di meropenem o imipenem), per *Staphylococcus spp.* (l'attività del farmaco verso un ceppo di *Staphylococcus spp.* può comunque essere desunta dal suo comportamento nei confronti della oxacillina/meticillina), per *Streptococcus pneumoniae* (attività "assimilabile" a quella di meropenem o imipenem), per *Haemophilus influenzae* (attività "sovrapponibile" a quella di imipenem) e per gli streptococchi beta-emolitici.

Ertapenem non è attivo nei confronti di stafilococchi meticillino-resistenti, enterococchi, Gram – aerobi non fermentanti (*Acinetobacter* e *Pseudomonas aeruginosa*), *Clostridium difficile* e lattobacilli.

Il farmaco, di autorizzazione EMEA, è indicato:

a) nel trattamento delle seguenti infezioni quando sono causate da batteri con sensibilità accertata o molto probabile ad ertapenem e quando è richiesta la terapia parenterale:

- infezioni intraddominali
- polmonite acquisita in comunità (CAP)
- infezioni ginecologiche acute
- infezioni della cute e dei tessuti molli del piede diabetico

b) negli adulti per la profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva.

### Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

Sono disponibili, per tutte le indicazioni sopraccitate, numerosi trattamenti di provata efficacia come riportati nelle Linee Guida Internazionali di riferimento.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

#### *Polmonite acquisita in comunità (CAP)*

- 2 RCT, in doppio cieco, in cui ertapenem 1 g/die ev è stato confrontato verso ceftriaxone 1 g/die ev. I due RCT hanno arruolato complessivamente 866 pazienti adulti ( $\geq 18$  anni), ospedalizzati, con evidenze cliniche e radiografiche di CAP, che necessitano di terapia antimicrobica parenterale e solo se l'infezione sia causata da un patogeno sensibile agli antibiotici in esame, stratificati per età e per gravità (25% con infezione grave). I due RCT sono studi di equivalenza che accettano, per intervallo di confidenza al 95%, differenze, nelle risposte per l'endpoint primario,  $\leq$  a  $\pm 10\%$ . L'endpoint primario è di tipo clinico (percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole alla visita TOC); gli endpoint secondari sono sia di tipo clinico (percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole al termine della terapia parenterale) sia di tipo microbiologico (percentuale di pazienti con risposta microbiologica favorevole (eradicazione documentata o presunta) alla visita TOC) e il profilo di sicurezza. L'analisi complessiva dei dati derivanti dai due studi è stata eseguita su 658 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica. Dai risultati emerge che le percentuali di pazienti con risposta clinica sono simili nei due gruppi (85,7% nel gruppo ertapenem vs 89,5% nel gruppo ceftriaxone). Non sono emerse differenze nelle risposte relative alla gravità dell'infezione (numerosità del campione probabilmente non adeguata per tale obiettivo) e all'età. La durata media della terapia parenterale, prima di poter passare a quella orale prevista nel protocollo, è stata di 4 giorni in entrambi i gruppi.

#### *Trattamento delle infezioni intraddominali*

Per questo impiego ertapenem è stato valutato in due RCT; entrambi sono studi di non-inferiorità, che prevedono che l'IC95% della differenza nelle percentuali di risposta tra i gruppi debba contenere lo zero e che il limite inferiore dell'IC non possa essere un valore  $< -15\%$ .

- un RCT di fase III, in doppio cieco, che ha confrontato ertapenem 1 g/die ev verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die; il dosaggio del farmaco di confronto è diverso da quello

autorizzato ed attualmente impiegato in Europa. Lo studio ha arruolato 665 pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) con evidenza di infezioni intraddominali, che necessitano di chirurgia in aperto o laparoscopica. Dei 665 pazienti inclusi, che sono stati stratificati per punteggio APACHE II ( $< 15$  o  $\geq 15$ ) o per diagnosi, il 43% era affetto da appendicite acuta complicata. Gli endpoint valutati sono di tipo clinico (guarigione) e microbiologico, oltre al profilo di sicurezza. I pazienti valutabili dal punto di vista clinico sono 615, di cui l'86% presenta infezioni polimicrobiche miste, mentre dal punto di vista microbiologico sono solamente 396 pazienti. La durata del trattamento è di 6 – 7 giorni in entrambi i gruppi. Al termine dello studio, i risultati in termini di risposta clinica (79,3% per ertapenem vs 76,2% per piperacillina/tazobactam) sono sovrapponibili, anche nell'analisi ITT. L'analisi per le infezioni gravi non è stata eseguita (numeri troppo piccoli, studio non programmato per questo tipo di valutazione) ed inoltre non sono state riscontrate differenze nel trattamento delle appendiciti complicate.

- un RCT di fase III condotto su 370 pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) ospedalizzati, con infezioni intraddominali che necessitano di chirurgia in aperto o laparoscopica; il confronto è tra ertapenem 1 g/die ev per 2 giorni seguiti da 1 g/die im verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die ev oppure 4,5 g x 3/die ev.

L'endpoint primario valutato è la percentuale di risposte cliniche tra i pazienti valutabili clinicamente e microbiologicamente alla visita TOC (test of cure) effettuata due settimane dopo il completamento della terapia, con esclusione dei pazienti con risposta clinica indeterminata. Gli endpoint secondari sono sia clinici sia microbiologici, oltre il profilo di sicurezza. La durata mediana della terapia è di 6 giorni in entrambi i gruppi. I pazienti valutabili per le analisi finali sono solo 233 (63%). Dalle percentuali di pazienti con risposta clinica (90% per ertapenem vs 94% per piperacillina/tazobactam) emerge che il trattamento con ertapenem 1g/die ev è non-inferiore al trattamento con piperacillina/tazobactam.

#### *Trattamento delle infezioni ginecologiche/ostetriche acute*

Per questo impiego risulta sia stato pubblicato un solo studio:

- un RCT, in doppio cieco, che ha incluso 412 pazienti ( $\geq 16$  anni), di cui l'85% affette da infezioni pelviche acute, che necessitano di almeno 3 giorni di terapia antibiotica ev; le infezioni diagnosticate erano nella maggior parte dei casi endometriti e solamente il 26% delle pazienti era affetto da infezioni gravi. I trattamenti confrontati sono stati: ertapenem 1g/die ev verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x 4/die (dosaggio non impiegato in Europa). Si tratta di uno studio di non-inferiorità che prevede che l'IC della differenza nelle % di risposta tra i gruppi debba contenere lo zero e che il limite inferiore dell'IC non possa essere  $< -10\%$ . Gli endpoint valutati sono di tipo clinico (guarigione) e microbiologico, oltre al profilo di sicurezza. La durata mediana della terapia è di 4 giorni in entrambi i gruppi. Nella popolazione clinicamente valutabile (316 pazienti), il 93,9% delle pazienti trattate con ertapenem ed il 91,5% di quelle trattate con piperacillina/tazobactam sono state considerate guarite; mentre nella popolazione mITT (402 pazienti) le percentuali scendono rispettivamente all'86% ed all'88%. Non è stata evidenziata alcuna differenza di risposta legata alla diagnosi ed alle infezioni polimicrobiche.

#### *Trattamento delle infezioni del piede diabetico*

Per questo impiego risulta pubblicato un solo studio:

- un RCT, che ha arruolato 586 pazienti adulti diabetici (di tipo 1 o 2), con infezione del piede, da moderata a grave, da richiedere terapia antibiotica ev; in particolare il 67% dei pazienti era affetto da infezioni moderate ed il 33% da infezioni gravi. I trattamenti confrontati sono stati: ertapenem 1 g/die ev verso piperacillina/tazobactam 3,375 g x4/die ev oppure 4,5 g x3/die. Si tratta di uno studio di non-inferiorità che prevede che l'IC95% della differenza nelle percentuali di risposta tra i gruppi debba contenere lo zero e che il limite inferiore dell'IC non possa essere un valore  $< -15\%$ . L'endpoint primario valutato è la percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole (guarigione o miglioramento) al termine della terapia endovena; gli endpoint secondari sono sia clinici (percentuale di pazienti con risposta clinica favorevole al follow-up) sia microbiologici (percentuale di pazienti con risposta microbiologica favorevole (eradicazione documentata o presunta al follow-up) e il profilo di sicurezza. La durata media della terapia ev nei pazienti trattati con ertapenem è stata di 11,1 giorni e di 11,3 giorni per quelli trattati con piperacillina/tazobactam. I risultati, desunti dai 445 pazienti clinicamente valutabili al termine della terapia antibiotica ev e dai 402 pazienti al follow-up, sono sovrapponibili fra i due trattamenti (anche nell'analisi mITT).

#### *Profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva*

Per questo impiego risulta pubblicato un solo studio:

-un RCT, in doppio cieco, multicentrico, che ha arruolato 1002 pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) candidati ad essere sottoposti a chirurgia coloretale elettiva. I trattamenti confrontati sono ertapenem 1 g ev verso cefotetan 2 g ev.

Si tratta di uno studio di non-inferiorità, per il quale sono emersi molti dubbi interpretativi considerato l'alto tasso di insuccessi ottenuto in entrambi i gruppi rispetto all'atteso. In ogni caso tutte le Linee Guida di riferimento non prevedono e non raccomandano l'impiego di carbapenemi nella profilassi antibiotica in chirurgia.

#### *Sicurezza*

Gli eventi avversi più frequenti correlati al trattamento con ertapenem e riportati negli studi clinici sono reazioni nel sito di infusione, diarrea, nausea e alterazioni dei valori di laboratorio (incremento di ALT e AST, ALP e anemia). Sono stati anche segnalati rash, orticaria, neutropenia ed episodi convulsivi (7 episodi su 2000 pazienti trattati con ertapenem). La percentuale dei pazienti in trattamento con ertapenem che hanno dovuto interrompere la terapia è simile a quella dei pazienti trattati con piperacillina/tazobactam o ceftriaxone (circa 4%).

#### **Conclusione**

In base alla documentazione oggi disponibile e considerando che le casistiche trattate negli studi riguardano per la maggior parte infezioni non gravi, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR con richiesta motivata personalizzata, limitatamente alle seguenti indicazioni:

- a. terapia mirata delle infezioni di cute e tessuti molli del piede diabetico.
- b. infezioni intraddominali e ginecologiche di origine extraospedaliera non gravi quando si sospetti un microrganismo produttore di ESBL (es. paziente portatore di catetere urinario, degenza protratta in case di riposo, recente trattamento antibiotico con cefalosporine e/o fluorochinoloni).

Inoltre non è ad oggi giustificato l'impiego di ertapenem nella CAP e nella profilassi dell'infezione del sito chirurgico dopo chirurgia coloretale elettiva, poiché in tali condizioni patologiche sono da preferire le alternative terapeutiche efficaci di riferimento che presentano anche un miglior rapporto costo-beneficio ed i dati per l'impiego nelle infezioni urinarie complicate non sono sufficienti a supportare l'utilizzo in quest'ambito.

#### **Bibliografia**

1. Ortiz Ruiz G. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemoter* 2004; 53 Suppl 2: 59 – 66
2. Solomkin J. et al. Ertapenem versus piperacillin-tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 2003; 237 (2): 235 – 45.
3. Dela Pena AS et al. Efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin-tazobactam for the treatment of intra-abdominal infections requiring surgical intervention. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(4):567-74
4. Roy S et al. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2003;11(1):27-37
5. Lipsky BA et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366(9498):1695-703.
6. Itani KM et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med.* 2006; 355(25):2640-51.
7. Wells W.G. et al. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriated oral therapy. *J Antimicrob Chemoter* 2004; 53 Suppl 2 : 67 - 74
8. Invanz (Ertapenem) Scientific discussion EMEA
9. Invanz (Ertapenem). Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Documento approvato nella seduta della CRF del 5 luglio 2007

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

ERLOTINIB

Luglio 2007

## Erlotinib

### Indicazioni registrate

Il farmaco è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.

Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori EGFR-negativi. Nel prescrivere erlotinib, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza.

### Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

La maggior parte delle linee guida<sup>1-4</sup> attuali pone la classe dei taxani e in particolare il docetaxel come farmaco di scelta in 2° linea per il NSCLC (aumento della sopravvivenza mediana di circa 3 mesi): Un'alternativa terapeutica può essere rappresentata dal pemetrexed. Il pemetrexed somministrato in seconda linea nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto a docetaxel, ma solo relativamente alla tollerabilità (minor incidenza di neutropenia febbrile). In un RCT di fase III, 571 pazienti affetti da NSCLC di stadio III o IV già trattati con un regime chemioterapico sono stati randomizzati a ricevere pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni. Lo studio era stato disegnato per dimostrare la non inferiorità di pemetrexed vs docetaxel. I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto un numero mediano di cicli chemioterapici pari a quattro. La sopravvivenza mediana, basata sull'analisi *intention-to-treat* è stata di 8,3 mesi per il gruppo pemetrexed vs 7,9 mesi per il gruppo docetaxel (p=0,226), la percentuale di risposta obiettiva del 9,1% vs 8,8% rispettivamente e la sopravvivenza libera da progressione di 2,9 mesi in entrambi i gruppi. Il miglioramento della qualità della vita è risultato simile nei due gruppi, sebbene la tossicità del gruppo pemetrexed sia stata significativamente inferiore relativamente a neutropenia, neutropenia febbrile, ospedalizzazioni per neutropenia febbrile ed ospedalizzazioni complessive; quindi la non inferiorità del pemetrexed è stata dimostrata.

In uno studio di fase III, in pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone pre-trattati, il tempo alla progressione (12,3 settimane contro 7 settimane) e la sopravvivenza globale sono significativamente aumentati con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> rispetto al Migliore Trattamento di Supporto (MTS). Anche la percentuale di sopravvivenza ad 1 anno è risultata significativamente superiore con docetaxel (40%) rispetto a MTS (16%). È stato inoltre fatto minore uso di analgesici, farmaci connessi alla patologia e radioterapia nei pazienti trattati con docetaxel rispetto a quelli trattati con MTS.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia di erlotinib è stata valutata in un unico studio registrativo<sup>5</sup> (BR.21), randomizzato controllato, in doppio cieco, verso placebo effettuato su 731 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico che avevano presentato un fallimento ad almeno un regime chemioterapico. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 al trattamento con 150 mg di erlotinib o con placebo per os una volta al giorno. Gli endpoint dello studio comprendevano la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta obiettiva, la durata della risposta, il tempo al peggioramento della sintomatologia correlata al carcinoma polmonare (tosse, dispnea e dolore come valutazione della qualità della vita), la sicurezza.

Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Circa due terzi dei pazienti erano maschi, un terzo circa aveva un performance status (PS) ECOG all'ingresso di 2 e il 9 % un PS ECOG all'ingresso di 3. Il 93 % e il 92 % di tutti i pazienti, rispettivamente del gruppo trattato con erlotinib e del gruppo placebo, erano stati trattati in precedenza con un regime a base di platino e il 36 % e il 37 % di tutti i pazienti, rispettivamente, erano stati trattati in precedenza con taxani. Esito primario dello studio era la sopravvivenza globale. Dall'analisi dei dati è risultata una sopravvivenza mediana di 6,7 mesi nel gruppo di trattamento con erlotinib e di 4,7 mesi nel gruppo placebo, con un HR (hazard ratio) aggiustato di 0,70 (IC 95 %: 0,58-0,85) (p < 0,001). Il 31,2 % e il 21,5 % dei pazienti, rispettivamente nel gruppo erlotinib e nel gruppo placebo, erano vivi a 12 mesi.

L'analisi di regressione di Cox conferma l'associazione di una maggiore sopravvivenza globale nei pazienti in trattamento con erlotinib rispetto al placebo. Un'analisi per sottogruppi mostra che i dati di sopravvivenza sono statisticamente significativi in alcuni sottogruppi:

- nei pazienti con adenocarcinoma HR= 0,8 (IC 95 %: 0,6-0,9) (p =0,004);



- nei pazienti con espressione di EGFR (positività definita come più del 10% di cellule marcate per EGFR) HR=0,7 (IC 95 %: 0,5-0,9) (p =0,02) valori riferiti al 45% dei pazienti in cui era noto lo stato di espressione di EGFR;
- nei pazienti che non hanno mai fumato HR=0,4 (IC 95 %: 0,3-0,6) (p < 0,01);
- nei pazienti di razza asiatica HR=0,7 (IC 95 %: 0,5-0,9) (p =0,01);
- in quelli con Performance status (ECOG) 0-1 HR=0,7 (IC 95 %: 0,6-0,9) (p =0,03);
- nei pazienti con una completa o parziale risposta alla terapia precedente HR=0,7 (IC 95 %: 0,5-0,9) (p=0,04);
- nei pazienti di sesso maschile HR=0,8 (IC 95 %: 0,6-0,9) (p =0,01).

I dati di sopravvivenza non raggiungono la significatività statistica nei seguenti sottogruppi:

- nei pazienti con sottotipi istologici di NSCLC diversi da adenocarcinoma o carcinoma squamocellulare HR=1,04 (IC 95 %: 0,7-1,5);
- nei pazienti con stadio IV della malattia HR=0,92 (IC 95 %: 0,7-1,2);
- nei pazienti fumatori o ex-fumatori HR=0,87 (IC 95 %: 0,71-1,05);
- nei pazienti con tumori EGFR-negativi HR=0,93 (IC 95 %: 0,63-1,36).

C'è però da osservare che tali risultati derivano da un'analisi post hoc per cui necessitano di una ulteriore conferma da studi prospettici<sup>6</sup>. Fra gli esiti secondari, la sopravvivenza mediana libera da progressione è risultata di 2,2 e di 1,8 mesi rispettivamente nel gruppo trattamento e placebo HR= 0,61 (IC 95 %: 0,51-0,74) (p < 0,01), anche in questo outcome la regressione di cox mette in correlazione la maggiore sopravvivenza con i non fumatori (p < 0,01).

Il tasso di risposta globale è significativamente maggiore nel gruppo di erlotinib (8,9%) che nel gruppo di controllo (<1%, p < 0,001). In particolare l'analisi di alcuni sottogruppi evidenzia che in coloro che non hanno mai fumato, la presenza di adenocarcinoma, l'espressione dell' EGFR ed il sesso femminile sono associati in modo significativo con la risposta al trattamento.

Il ruolo del EGFR di membrana come predittore di risposta è stato valutato successivamente sui pazienti dello studio BR21<sup>6-8</sup>. In questo studio si osserva un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti EGFR positivi tuttavia tale miglioramento non è statisticamente significativo per nessuno dei cut off di EGFR positività considerata. Per cui lo studio conclude che sulla sola base dello stato dell'EGFR in immunohistochimica non è possibile individuare pazienti con predittività di beneficio clinico al trattamento con erlotinib. La durata media della risposta è stata di 7,9 e 3,7 mesi rispettivamente nel gruppo trattamento e placebo.

Sono stati rilevati eventi avversi che hanno richiesto la riduzione del dosaggio nel 19% dei casi nel gruppo con erlotinib e nel 2% nel gruppo con placebo; l'interruzione del trattamento si è resa necessaria per il 5% e 2% della popolazione rispettivamente nei due gruppi.

I principali eventi avversi di grado 3-5 riscontrati con l'uso di erlotinib sono rash (9%), anoressia (9%), diarrea (6%), effetti tossici oculari(1%).

Il farmaco, grazie alla somministrazione per via orale, ha una maneggevolezza superiore rispetto al docetaxel e pemetrexed anche se i dati attualmente disponibili su efficacia e tollerabilità derivano da un unico studio clinico senza la disponibilità di dati di confronto diretto.

Il profilo di rischio presenta effetti collaterali meno gravi rispetto al docetaxel ed al pemetrexed che sono responsabili di reazioni indesiderate a livello ematologico (in particolare, neutropenia).

La dose giornaliera raccomandata di erlotinib è di 150 mg per os da assumere almeno un'ora prima o due ore dopo l'assunzione di cibo. I potenti induttori del CYP3A4 possono ridurre l'efficacia di erlotinib mentre i potenti inibitori del CYP3A4 possono portare ad un aumento della tossicità. Il trattamento concomitante con questo tipo di sostanze deve essere quindi evitato. Ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare, perché altrimenti le concentrazioni plasmatiche del farmaco potrebbero essere ridotte.

## Valutazione farmacoeconomica

Il costo di 30 compresse da 150 mg è di €1450,25. Docetaxel e pemetrexed (i costi sono stati calcolati per una superficie corporea di circa 1,75 m<sup>2</sup>) hanno un costo rispettivo per ciclo di €1205,51 e €2953,22 e coprono 21 giorni di terapia con un'unica somministrazione iniettabile. Mediamente il numero di cicli effettuati è di 4 - 6; il trattamento viene comunque interrotto alla progressione. Per l'erlotinib non si parla di cicli di terapia e il farmaco deve essere assunto regolarmente una volta al giorno, indipendentemente dalla superficie corporea fino alla progressione della patologia.

## Conclusione

Nella prescrizione dell'erlotinib si suggerisce di tenere conto del fatto che nell'unico studio disponibile è stato dimostrato un aumento della sopravvivenza statisticamente significativo nei seguenti sottogruppi:

1. sottotipi istologici di NSCLC: adenocarcinoma
2. pazienti che non hanno mai fumato
3. pazienti con Performance status (ECOG) 0-1

Inoltre va considerato il fatto che a fronte di una sopravvivenza libera da progressione di nessuna rilevanza (2,2 mesi complessivamente nell'intera popolazione trattata con erlotinib rispetto a 1,8 mesi del gruppo placebo), è stata osservata nei pazienti che hanno avuto una risposta, una significativa e clinicamente rilevante durata media della risposta all'erlotinib che è stata di 7,9 mesi. La negoziazione del prezzo ha comportato, in un'ottica di condivisione del rischio di insuccesso terapeutico, la fornitura gratuita di 1 delle 2 confezioni necessarie per i primi due mesi di terapia.

La CRF raccomanda l'utilizzo dell'erlotinib solo per l'indicazione sottoposta a monitoraggio e solo mediante la compilazione dell'apposita scheda AIFA on line, prevedendo la valutazione clinica dopo i primi 2 mesi di trattamento ai fini di un proseguimento del trattamento per i soli pazienti con beneficio clinico.

## Bibliografia

1. Linee guida americane NCCN (National Comprehensive Cancer Network).
2. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer, methods, evidence & guidance. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. February 2005.
3. Management of patients with Lung cancer, a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. February 2005.
4. Tarceva: riassunto delle caratteristiche del prodotto
5. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine Vol. 353 n° 2 July 14 2005.
6. Informazione sui farmaci. Ottobre 2006
7. Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). March 2006.
8. Clinical Utility of Epidermal Growth Factor Receptor Expression for Selecting Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer for Treatment with Erlotinib. *J Thorac Oncol.* 2006;1: 837-846

Documento approvato nella seduta della CRF del 5 luglio 2007

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

ENTECAVIR

Luglio 2007

## Entecavir

### Azione del farmaco e indicazioni registrate

Entecavir, un analogo carbociclico della 2'-desossiguanosina, agisce a vari livelli del ciclo replicativo di HBV, inibendo il priming dell'HBV-DNA polimerasi, la trascrizione inversa della catena negativa di HBV-DNA a partire da RNA pregenomico e la sintesi della catena positiva di HBV-DNA. Studi in vitro hanno mostrato che entecavir è più potente di lamivudina ed adefovir e che è efficace contro i mutanti di HBV resistenti a lamivudina, sebbene l'attività sia più bassa se paragonata a quella esercitata su HBV wild type (2). Entecavir è indicato per il trattamento delle infezioni croniche da virus dell'epatite B (HBV) in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi. Questa indicazione si basa su dati clinici in pazienti con infezione da virus dell'epatite B HbeAg+ e HbeAg-, pazienti mai trattati prima con nucleosidici e pazienti con epatite B resistenti alla lamivudina. La dose approvata per entecavir nei pazienti naïve è 0,5 mg al giorno, mentre per i pazienti refrattari o resistenti a lamivudina il dosaggio è 1,0 mg al dì per os. Le dosi dovrebbero essere aggiustate per pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min.

Fattori predittivi di risposta. Entecavir sembra essere ugualmente efficace nel ridurre l'HBV-DNA sierico e nel migliorare l'istologia epatica sia in soggetti asiatici che caucasici. La percentuale di sieroconversione ad anti-HBe è più bassa nei pazienti con ALT normali, essendo pari al 12%, 23%, 39% in coloro che presentano ALT pre-trattamento rispettivamente <2, 2-5, >5 volte la norma (3).

### Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

Nell'attuale panorama terapeutico del trattamento dell'epatite cronica B, l'interferone alfa peghilato (PEG-IFN) rappresenta il farmaco di prima scelta sia per pazienti HbeAg+ che HbeAg-, al dosaggio di 180 µg la settimana, per un periodo di tempo non inferiore a 12 mesi. In caso di cirrosi epatica scompensata (Child B e C), nei soggetti non responsivi alla terapia con PEG-IFN e in presenza di effetti collaterali severi, controindicazioni o intolleranza all'interferone, i farmaci utilizzati fino ad oggi sono stati la lamivudina e l'adefovir, somministrati in monoterapia, oppure in terapia di combinazione, per un periodo di tempo non definito. E' stato ormai ampiamente dimostrato che l'utilizzo di lamivudina da sola, comporta un rischio elevato di selezionare mutanti virali resistenti al farmaco, rischio che è dipendente dal tempo di somministrazione, ed è stimato fra il 14% e il 32% entro il primo anno di terapia e fra il 60 e il 70% dopo 5 anni. In corso di terapia con adefovir non sono state segnalate mutazioni in grado di determinare resistenza al farmaco entro il primo anno, ma dopo 5 anni la comparsa di resistenza genotipica è pari a circa il 30% dei casi trattati (1). Studi clinici hanno dimostrato che i ceppi virali resistenti ad adefovir sono sensibili sia a lamivudina che ad entecavir, e che i ceppi virali resistenti a lamivudina risultano sensibili sia ad adefovir che ad entecavir.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Due studi clinici di fase III sono stati condotti su pazienti HBeAg+ (4) e HBeAg- (5) randomizzando i pazienti a ricevere 0,5 mg di entecavir o 100 mg di lamivudina/die. In entrambe le popolazioni di pazienti, entecavir risultava significativamente più efficace alla 48° settimana di terapia sia dal punto di vista istologico, che virologico e biochimico rispetto a lamivudina. In particolare, il 67% dei pazienti HBeAg+ risultavano HBV-DNA negativi dopo 48 settimane di terapia a paragone del 36% dei pazienti trattati con lamivudina. Fra i pazienti HBeAg-, il 90% dei trattati con entecavir risultavano HBV-DNA negativi dopo 48 settimane, contro il 72% dei trattati con lamivudina. Nei pazienti HBeAg+ che avevano soppresso HBV-DNA, ma che rimanevano HBeAg+ alla 48° settimana, il proseguimento della terapia per un secondo anno determinava sieroconversione ad anti-HBe nell'11% dei casi trattati con entecavir e nel 13% con lamivudina. Tuttavia, l'HBV-DNA sierico rimaneva negativo sotto terapia con entecavir nell'81% dei casi contro il 39% sotto lamivudina (6). Il profilo di sicurezza di entecavir e la sua scarsa tendenza a sviluppare resistenze suggeriscono che entecavir sia utilizzabile in pazienti con cirrosi epatica scompensata; studi volti a valutare efficacia e sicurezza di entecavir in questo gruppo di pazienti sono attualmente in corso, come pure in soggetti con riattivazione del virus B dopo trapianto epatico.

Entecavir risulta efficace nel sopprimere HBV resistente a lamivudina (7,8), ma ad un dosaggio più elevato di quello utilizzato nel paziente naïve (1 mg); risulta inoltre efficace sui ceppi virali resistenti ad adefovir (9). La riattivazione virologica è risultata rara nei pazienti naïve ad entecavir e si è osservata solo nel 3% dei casi entro la 96° settimana di trattamento negli studi clinici di fase III. Al contrario, nei pazienti refrattari a lamivudina trattati con entecavir la riattivazione virologica si è osservata nel 7% dei pazienti alla 48° settimana e nel 16% alla 96° di terapia (8,10). La resistenza ad entecavir sembra emergere attraverso due fasi successive, con iniziale selezione della mutazione M204V/I, seguita dall'emergenza di sostituzioni aminoacidiche a livello di rtI169, rtT184, rtS202, o rtM250 (11). Studi in vitro hanno dimostrato che mutazioni isolate in posizione 169, 184, 202, 250 hanno un effetto minimo sull'efficacia di entecavir, ma la sensibilità di HBV al farmaco si riduce di 10-250 volte quando una di queste mutazioni si associa a mutazioni responsabili di lamivudino-resistenza e di 500 volte quando 2 o più mutazioni di resistenza ad entecavir sono espresse in associazione con mutazioni di lamivudino-resistenza. Lamivudina dovrebbe essere sospesa quando il paziente passa al trattamento con entecavir, al fine di ridurre il rischio di sviluppare resistenza ad entecavir. Studi in vitro hanno mostrato che i ceppi virali portatori di mutazioni che conferiscono resistenza ad entecavir sono sensibili ad adefovir, ma vi sono pochi dati sull'efficacia di entecavir nei pazienti con resistenza ad adefovir.

## Conclusione

Entecavir rappresenta un nuovo importante farmaco per la terapia delle epatiti croniche da HBV in virtù della sua elevata potenza e della elevata tendenza a mantenersi efficace nel tempo, per la scarsa emergenza di mutazioni capaci di conferire resistenza al farmaco. La CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR in quanto si pone come valida alternativa al PEG-IFN nella prima scelta terapeutica, in particolare per pazienti con epatite cronica da HBV in cui l'interferone sia controindicato e nei pazienti affetti da cirrosi epatica.

## Bibliografia

1. Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Brosgart CL, Borrato-Esoda K, Arterburn S, Chuck SL. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1743-51
2. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, Carrilho FJ, Omata M. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest*. 2001;107(4):449-55.
3. Lok A, Schiff E, Tsai SL, Rustgi VK, Schiffman M, Martin P, et al. Entecavir is effective irrespective of Baseline ALT and HBV DNA Strata for Histological and Virological Endpoints [Abstract]. *Gastroenterology* 2005; 128:742.
4. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D; BEHoLD A1463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354: 1001-1010
5. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
6. Gish R, Chang TT, de Man R, Gadano A, Sollano J, Han KH, et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg positive Chronic hepatitis B patients (Study ETV-022) [Abstract]. *Hepatology* 2005;42 (Suppl): 267A
7. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, Pastore G, Bacon BR, Poynard T, Joshi S, Kleszczewski KS, Thiry A, Rose RE, Colonna RJ, Hindes RG; BEHoLD Study Group. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005; 129:1198-1209.
8. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.
9. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-1089.
10. Colonna R, Rose R, Baldick C, Levine S, Pokornowski K, Yu C, et al. Resistance after two years of entecavir treatment in nucleoside-naïve patients is rare. *Hepatology* 2006;45:1656-1665  
Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507

Documento approvato nella seduta della CRF del 5 luglio 2007

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

DAPTOMICINA

Luglio 2007  
Revisione aprile 2008

## Daptomicina

### Azione del farmaco e indicazioni registrate

La daptomicina è il primo antibiotico che appartiene alla classe dei lipopeptidi ciclici; è un derivato dalla fermentazione di *Streptomyces roseosporus* ed è attivo solo contro i batteri Gram+. E' in grado di legarsi, in presenza di ioni calcio, alle membrane batteriche delle cellule nella fase sia proliferativa sia stazionaria, inducendo la rapida depolarizzazione della membrana e l'inibizione della sintesi delle proteine, del DNA e del RNA. Quest'azione caratterizza il farmaco per una rapida attività battericida con lisi cellulare trascurabile. Per la valutazione della sensibilità "in vitro" i laboratori di microbiologia utilizzano le linee guida del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, ex NCCLS) che fornisce i breakpoints interpretativi per *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* e *Streptococcus spp.* ad eccezione di *S. pneumoniae*. Attualmente occorre precisare che per effettuare il saggio microbiologico della daptomicina è necessario ricorrere a procedure non completamente automatizzate; questo fa sì che non in tutti i laboratori tale test venga effettuato.

Il farmaco, di autorizzazione EMEA, è indicato per il trattamento di:

- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli negli adulti. Nelle indicazioni registrate si afferma che "la daptomicina è attiva contro i batteri Gram+. Nelle infezioni miste, in cui si sospetta la presenza di batteri Gram- e/o di alcuni tipi di anaerobi, il farmaco deve essere somministrato in concomitanza con uno o più agenti antibatterici appropriati."
- endocardite infettiva del cuore destro (RIE) da *Staphylococcus aureus*. Nelle indicazioni registrate si raccomanda che la decisione di utilizzare la daptomicina sia presa considerando la sensibilità antibatterica dell'organismo e basata sul parere di un esperto.

### Trattamenti di riferimento disponibili per la patologia elencata

Molti sono gli antibiotici attualmente disponibili che si sono dimostrati efficaci nella terapia empirica e nel trattamento mirato di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli da Gram+ (dall'oxacillina alla vancomicina o alla teicoplanina fino al linezolid).

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

*Infezioni della cute e dei tessuti molli:*

Gli studi registrativi sono due RCT, multicentrici, di non-inferiorità, non pubblicati, i cui risultati sono riportati nel dossier di valutazione dell'EMA. E' stata effettuata e pubblicata l'analisi dei dati cumulativi dei due studi. Si tratta di due RCT di fase III, condotti su un totale di 1092 pazienti, con disegno molto simile, ma non identico, che prevedono il confronto tra daptomicina 4 mg/kg/die ev verso vancomicina 1g x 2/die ev oppure penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi 4 g – 12 g/die ev (oxacillina, cloxacillina, nafcillina, flucloxacillina) per un periodo compreso tra 7 e 14 giorni. La casistica studiata è costituita da pazienti adulti (18 – 85 anni) con infezione certa o sospetta della cute e dei tessuti molli da Gram+ (accertata da colorazione Gram), che richiedono l'ospedalizzazione e almeno 4 giorni di terapia antibiotica ev. Sono incluse anche le infezioni della ferita (es. ferite chirurgiche, ferite traumatiche e morsi di animale), ascessi maggiori, piede diabetico, ulcere infettate dovute ad altre cause (ad es. ulcere associate ad insufficienza vascolare o decubito). Sono esclusi i pazienti con infezioni superficiali o minori (es. ascessi semplici, impetigine, cellulite non complicata) e pazienti con patologie più complesse: ascessi perirettali, ulcere infette in varie sedi, gangrena, infezioni da ustione di 3° grado, batteriemie al momento dell'arruolamento, necessità di terapia chirurgica (es. amputazione), infezioni concomitanti in altra sede (es. endocarditi, osteomieliti, artrite settica). Entrambi gli studi sono di non inferiorità con un margine di non inferiorità del - 10 % e con una potenza statistica prevista dell'80%. Gli endpoint valutati sono di tipo clinico (miglioramento o guarigione) e microbiologico, oltre al profilo di sicurezza. L'analisi complessiva dei dati dei due studi è stata eseguita su 902 pazienti per la valutazione dell'efficacia clinica e su 761 pazienti per la valutazione microbiologica (rispetto ai 1092 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco); entrambe le valutazioni mostrano una non-inferiorità della daptomicina rispetto al confronto (vancomicina o penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi). I microorganismi valutati comprendono lo *Staphylococcus aureus* che nella maggior parte dei casi è meticillino-sensibile (231 stipiti); gli stafilococchi meticillino-resistenti sono 40. I dati relativi ad infezioni causate da altri microorganismi sono molto limitati

(*Streptococcus pyogenes* 92 stipiti; *Streptococcus agalactiae* 30 stipiti; *Streptococcus dysgalactiae*, subsp. *Equisimilis* 12 stipiti; *Enterococcus faecalis* 45 stipiti).

Per quanto riguarda la sicurezza, tra i pazienti che hanno assunto daptomicina nel corso degli studi clinici, circa il 20% ha manifestato almeno una reazione avversa considerata correlata al trattamento e nel 5% dei casi è stato necessario sospendere la terapia. Gli eventi avversi più comuni, (>5 %) nei pazienti trattati con daptomicina sono stipsi, nausea, dolore nella sede di iniezione, cefalea, ma anche (con frequenza ≤3%) alterazioni dei valori epatici, prurito, incremento delle concentrazioni ematiche di CPK, infezioni micotiche.

Alla dose di 4mg/kg/die di daptomicina l'innalzamento dei livelli di CPK si è avuto nel 2,8% dei pazienti (15/534) rispetto all'1,8% (10/558) nei gruppi di controllo. Alla dose di 6 mg/kg/die di daptomicina l'innalzamento dei livelli di CPK è stato riportato nel 6,7% dei pazienti (8/120) rispetto a circa l'1% (1/116) nei gruppi di controllo. Questi dati hanno portato alle raccomandazioni riportate in scheda tecnica relative alla necessità di monitorare le CPK all'inizio del trattamento ed almeno settimanalmente durante la terapia.

Viene consigliato un monitoraggio più attento nei pazienti con CPK basale > 5 volte i limiti della normalità e in quelli che presentano più elevato rischio di insorgenza di miopatia (es. pazienti con grave insufficienza renale). E' inoltre fortemente raccomandata, durante il trattamento con daptomicina, la sospensione temporanea dell'assunzione di farmaci associati al rischio di insorgenza di miopatia (ad es. statine, fibrati, ciclosporina), ma anche di farmaci che riducono la filtrazione glomerulare (ad es. FANS e antiCOX<sub>2</sub>) in quanto potrebbero causare l'aumento dei livelli plasmatici di daptomicina.

#### *Endocardite infettiva del cuore destro (RIE) da Staphylococcus aureus*

E' disponibile uno studio su pazienti batteriemici o con endocardite batterica del cuore destro da *Staphylococcus aureus*. Si tratta di un RCT, multicentrico, in aperto che prevede il confronto tra daptomicina 6 mg/kg/die ev verso vancomicina 1g x 2/die ev oppure penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi 12 g/die ev (oxacillina, cloxacillina, flucloxacillina) alla dose di 2 g ogni 4 ore a seconda dell'antibiogramma; la durata del trattamento variava a seconda del tipo di infezione.

I 246 pazienti inclusi nello studio sono pazienti adulti (≥ 18 anni), con una o più emocolture positive per la presenza di *S. aureus* nei 2 giorni precedenti l'inizio della terapia in studio. Sono esclusi i pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min e quelli affetti da osteomielite, batteriemia polimicrobica, polmonite. Le diagnosi al baseline, condotte sulla base dei criteri di Duke modificati, sono:

- endocarditi (14,2% nel gruppo daptomicina vs 17,4% nel gruppo di confronto)
- possibili endocarditi (60,8% vs 61,7%)
- infezioni diverse da endocarditi (25 % vs 20,9%).

Lo stafilococco meticillino resistente è stato isolato nel 37,5% (45/120) dei pazienti nel gruppo daptomicina e nel 38,3% (44/115) nel gruppo di confronto. Lo studio è di non-inferiorità con un margine di non inferiorità del -20 % e con una potenza statistica prevista dell'80%. L'endpoint primario è di tipo clinico (successo clinico) valutato al follow-up (42 giorni dopo la fine della terapia); viene inoltre valutata la sicurezza. La durata mediana della terapia è stata di 14 giorni nel gruppo trattato con daptomicina e di 15 giorni del gruppo di confronto. I risultati mostrano una non-inferiorità della daptomicina rispetto al confronto (vancomicina o penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi) al follow-up.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più comuni nei pazienti trattati con daptomicina sono stipsi, nausea, cefalea, ma anche alterazioni dei valori epatici, incremento delle concentrazioni ematiche di CPK, infezioni micotiche. I trattamenti di confronto presentano rispetto a daptomicina un più alto tasso di eventi avversi che portano all'interruzione della terapia (17 vs 8; p =0,06), ma la differenza non raggiunge la significatività statistica, tranne che per le disfunzioni renali clinicamente significative (per la maggior parte reversibili) che sono riportate nell'11% dei pazienti in trattamento con daptomicina e nel 26,3% dei pazienti che ricevono terapia standard (p=0,04).

## **Conclusione**

I dati attualmente disponibili derivano esclusivamente da studi di non inferiorità; pertanto non si può affermare che la daptomicina sia superiore ai farmaci attualmente in uso per le infezioni della cute e dei tessuti molli causate da Gram+ e nel trattamento dell'endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*. Le evidenze disponibili non sono sufficienti per valutare l'efficacia del farmaco nelle infezioni da enterococchi e nelle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, attività che dovrà essere confermata dagli studi clinici in corso. Non vi sono dati relativamente all'impiego del farmaco nei pazienti immunodepressi.



La CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito nel PTR con richiesta motivata personalizzata, nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate e della posologia raccomandata. Sulla base delle considerazioni riportate e per il suo rapporto rischio-beneficio, l'impiego della daptomicina dovrebbe in ogni caso essere riservato esclusivamente alla terapia mirata di:

- infezioni della cute e dei tessuti molli causate da Gram+
- endocardite infettiva del cuore destro da *Staphylococcus aureus*.

Per entrambe le indicazioni il farmaco dovrà essere impiegato in seconda scelta quando il trattamento standard sia risultato inadeguato.

#### **Bibliografia**

1. Cubicin (Daptomicyn) Scientific discussion EMEA 2006
2. Arbeit R.D. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673 – 1681
3. Fowler V.G. Jr et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355(7):653-65.
4. Martone W.J. et al. Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and – resistant *Staphylococcus aureus*: results from the CORE registry. *Curr Med Res and Opin* 2006; 22(12):2337-2343.
5. Cubicin (Daptomicina) Riassunto delle caratteristiche del prodotto, Luglio 2006

Documento approvato nella seduta della CRF del 5 luglio 2007

Revisionato seduta della CRF del 17 aprile 2008

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

DEFERASIROX

Settembre 2007  
Revisione aprile 2008  
Revisione luglio 2008

## Deferasirox

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con le seguenti indicazioni: "EXJADE è indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni ( $\geq 7$  ml/kg/mese di globuli rossi concentrati) in pazienti con beta talassemia major di età pari e superiore a 6 anni. EXJADE è anche indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti:

- in pazienti con altre anemie,
- in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni,
- in pazienti con beta talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni non frequenti ( $< 7$  ml/kg/mese di globuli rossi concentrati).

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La deferoxamina rappresenta la terapia di riferimento per il trattamento del sovraccarico di ferro in varie condizioni patologiche. A seconda del carico di ferro, viene somministrata da 3 a 7 volte a settimana per via endovenosa o sottocutanea lenta (8-12 ore di somministrazione) e ciò può rappresentare un problema in termini di compliance e anche di efficacia. Altro farmaco già disponibile e utilizzabile per os è il deferiprone, indicato solo nel trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la terapia con deferoxamina è controindicata o non adeguata.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Lo studio principale (aperto, randomizzato) è stato condotto su 586 pazienti affetti da  $\beta$ -talassemia (di età superiore a 2 anni) ed ha paragonato deferasirox vs deferoxamina nel trattamento del sovraccarico di ferro post-trasfusionale. L'obiettivo primario è stato dimostrare la non-inferiorità del deferasirox rispetto alla deferoxamina in termini di abbassamento della concentrazione epatica di ferro (LIC – *liver iron concentration*) misurata tramite biopsia epatica e/o *magnetic susceptometry by superconducting quantum interference device* (SQUID). L'analisi principale svolta su tutti i pazienti non ha dimostrato la non-inferiorità del deferasirox rispetto alla deferoxamina.

Da una analisi post-hoc di questo studio si evidenzia che nel sottogruppo di pazienti con concentrazione di ferro epatico  $\geq 7$  mg Fe/g di peso secco trattati con deferasirox (20 e 30 mg/kg) o deferoxamina (da 35 a  $\geq 50$  mg/kg), sono stati raggiunti i criteri di non inferiorità. Tuttavia nei pazienti con concentrazione di ferro epatico  $< 7$  mg Fe/g di peso secco trattati con deferasirox (5 e 10 mg/kg) o deferoxamina (da 20 a 35 mg/kg), non è stata stabilita la non inferiorità a causa dello squilibrio della dose dei due chelanti.

Per maggiori dettagli si rimanda all'EPAR<sup>1</sup>.

### Sicurezza

Dopo la commercializzazione del farmaco, in pazienti trattati con deferasirox sono stati riportati casi di insufficienza epatica, alcuni ad esito fatale. Non è possibile escludere il ruolo di deferasirox come fattore contribuente o aggravante. Si raccomanda di controllare transaminasi sieriche, bilirubina e fosfatasi alcalina prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante il primo mese di terapia e poi mensilmente. Qualora vi sia un aumento persistente e progressivo dei livelli delle transaminasi sieriche non attribuibile ad altre cause, il trattamento con deferasirox deve essere interrotto. In pazienti in trattamento con deferasirox, inclusi bambini e adolescenti, sono stati segnalati casi di ulcera ed emorragia a carico del tratto gastrointestinale superiore.

In pazienti trattati con deferasirox sono stati segnalati casi di tubulopatia renale (sindrome di Fanconi). Se vi sono anomalie nei livelli dei marker della funzione tubulare e/o se necessario da un punto di vista clinico possono essere prese in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

Le nuove informazioni derivano da un'analisi dei dati attualmente disponibili conseguente alla revisione periodica della sicurezza del medicinale. A seguito dell'acquisizione di tali informazioni, sono state aggiornate alcune sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della specialità a base di deferasirox<sup>6</sup>.

## Conclusioni

Le evidenze ad oggi disponibili per il deferasirox sono limitate e non permettono di stabilire un ruolo in terapia rispetto alla deferoxamina e, soprattutto, al deferiprone con cui manca un confronto diretto. In aggiunta, il prezzo del nuovo farmaco risulta estremamente superiore rispetto ai congeneri già in commercio. Ad esempio, considerando un dosaggio di deferoxamina compreso tra 20 e 40 mg/kg die in un soggetto di 70 kg, il costo giornaliero è compreso tra 20 e 40 € (nel caso del deferiprone al dosaggio di 75 mg/kg die il costo è di 30 €) contro gli oltre 116 € previsti per il deferasirox considerando una dose giornaliera di 20 mg/kg die.

I dati di efficacia attualmente disponibili confermano la deferoxamina come farmaco di prima scelta nel trattamento del sovraccarico marziale e il deferiprone come alternativa nei pazienti con beta talassemia major. Pertanto, il deferasirox può essere utilizzato limitatamente al trattamento del sovraccarico di ferro nelle seguenti condizioni:

- a) nella talassemia major come ulteriore alternativa alla deferoxamina in caso di scarsa compliance o tossicità e al deferiprone in caso di tossicità;
- b) nelle altre forme di anemia, come alternativa alla deferoxamina in caso di scarsa compliance o tossicità.

In ogni caso l'uso del deferasirox è vincolato alla compilazione della scheda di prescrizione CRF che documenti la situazione clinica che ha richiesto il ricorso a questo farmaco. Le schede di prescrizione saranno oggetto di monitoraggio regionale ai fini di una rivalutazione delle presenti conclusioni.

## Bibliografia

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/exjade/H-670-en6.pdf>
2. Gettermann N, Porter J, Lopes LF, et al. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19 (supplement 1): 18-25.
3. Greenberg PL, Baer MR, Bennet JM, et al. Myelodysplastic syndromes: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Network* 2006; 4: 58-77.
4. Vardiman JW, Harris NL, Bruning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100 (7): 2292-2302
5. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndrome classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7594-7603.
6. [http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE\\_FARMACO/registrazione\\_farmaco051.html](http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/registrazione_farmaco051.html)

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 settembre 2007

Documento revisionato nella seduta della CRF del 17 aprile 2008

Documento revisionato nella seduta del 17 luglio 2008

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

TOPIRAMATO NELLA PROFILASSI DELL'EMICRANIA

Settembre 2007

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Topiramato nella profilassi dell'emicrania

**N.B. la seguente scheda si rivolge alla sola indicazione “profilassi dell'emicrania”**

#### Azione del farmaco e indicazioni registrate

Il topiramato è un monosaccaride sulfamato sostituito con attività antiepilettica. Il meccanismo d'azione non è chiaro. Dati in vitro e sull'animale indicano: una attività di inibizione dei potenziali d'azione neuronali indotti dalla stimolazione ripetitiva, una interazione con i recettori GABA, una inibizione del rilascio di aminoacidi eccitatori ed una attività inibitoria sui canali del sodio a voltaggio dipendenti. E' indicato per la profilassi dell'emicrania nei pazienti adulti che non abbiano risposto o siano intolleranti alle altre terapie standard.

#### Trattamenti di riferimento disponibili per le patologie elencate

Per la profilassi dell'emicrania sono di documentata efficacia ed autorizzati il propranololo, la flunarizina e l'amitriptilina.

#### Evidenze disponibili

Il topiramato è stato studiato verso placebo in due studi randomizzati in doppio cieco contro placebo di grandi dimensioni (486 e 483 pazienti). In entrambi gli studi l'efficacia era statisticamente e clinicamente superiore al placebo nella riduzione della frequenza mensile media degli attacchi (5-6/mese nel placebo, 2-3/mese con topiramato), nella percentuale di pazienti con una riduzione superiore al 50% della frequenza degli attacchi (50% vs 22%) e nel consumo di farmaci per il trattamento dell'attacco (FANS e triptani). La percentuale di pazienti che non ha concluso il periodo di studio non differiva fra topiramato 50 e 100 mg e placebo con una percentuale maggiore in quest'ultimo dovuta a mancanza di efficacia rispetto ad una maggior incidenza di effetti collaterali nel gruppo trattato (20-25%). Gli effetti collaterali più frequenti indotti da topiramato sono: parestesie (40-50%), stanchezza (15-20%), anoressia (10-15%) con perdita di peso (5-10%), disgeusia (5-10%). In altri studi successivi il topiramato è stato confrontato con propranololo e valproato. In entrambi gli studi il disegno era di superiorità, che non è stata dimostrata. Tuttavia il numero di ritiri per effetti collaterali era uguale. In tutti gli studi la dose ottimale era di 100 mg/die (in due somministrazioni) raggiunta con incrementi settimanali di 25 mg/die.

#### Conclusioni

Il topiramato, alla dose di 100 mg/die, è risultato efficace nella profilassi dell'emicrania. Non ci sono elementi per stabilire una sua superiorità o una migliore sicurezza rispetto agli altri farmaci antiemicranici disponibili. Permane pertanto indicato, in assenza di ulteriori studi testa a testa, come un farmaco di seconda linea.

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 settembre 2007

#### Bibliografia

1. Silberstein SD et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. Arch Neurol. 2004 Apr;61(4):490-5.
2. Brandes JI et al Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Feb 25;291(8):965-73.
3. Diener HC et al Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as active control. J Neurol. 2004 Aug;251(8):943-50.

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

**CRITERI DI APPLICAZIONE DELLA NOTA AIFA 85  
e PIANO TERAPEUTICO**

Prima versione *Ottobre 2007*  
Revisione *Ottobre 2009*

Si ringraziano, per il lavoro svolto, i componenti dei gruppi di lavoro che hanno collaborato alla stesura del presente documento.

Gruppo di lavoro 1° versione	Gruppo di lavoro revisione
Dott. Fernando Anzivino, Azienda Ospedaliera di Ferrara Dott. Piero Angelo Bonati, Azienda USL di Reggio Emilia Dott.ssa Antonella Carafelli, Regione Emilia-Romagna Dott. Enrico Ghidoni, Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia Dott.ssa Ester Sapigni, Regione Emilia-Romagna	Prof.Roberto D'Alessandro, CRF Dott.Angelo Fioritti, CRF Dott.ssa Lorenza Gamberini, CRF Dott.ssa Ester Sapigni, CRF Dott.Carlo Piccinni, CReVIF Prof.Nicola Montanaro, CRF



# Nuovi criteri di applicazione della nota AIFA 85

## INDICE

1. PREMESSA .....	2
2. COSA È CAMBIATO DAI PRECEDENTI CRITERI DI APPLICAZIONE (OTTOBRE 2007) .....	2
3. UNITÀ VALUTATIVE E DI TRATTAMENTO .....	2
4. LA NUOVA NOTA AIFA N. 85 .....	3
Criteri di eleggibilità al trattamento .....	3
Criteri di esclusione dalla terapia: .....	3
Criteri di interruzione del trattamento .....	4
Evidenze scientifiche sulla memantina .....	4
Problematiche relative allo switch prescrittivo .....	5
Problematiche relative alla co-prescrizione di memantina e inibitori dell'acetilcolinesterasi.....	5
Programma terapeutico e valutazione della risposta.....	5
La formulazione transdermica della rivastigmina tra le opzioni del nuovo piano terapeutico .....	6
Il nuovo piano terapeutico .....	6
5. RACCOLTA DATI A LIVELLO REGIONALE .....	7

## 1. PREMESSA

L'AIFA, con Determinazione del 6 marzo 2009 - GU n.65 19 marzo 2009 e Determinazione 22 settembre 2009 – GU n.238 13 ottobre 2009, ha modificato la nota 85, concernente l'utilizzo degli inibitori dell'acetilcolinesterasi e della memantina nei pazienti con malattia di Alzheimer (all. 1).

Il presente documento è finalizzato a fornire informazioni sulle modifiche effettuate e gli strumenti per consentire un governo dell'assistenza mirata a qualificare la prestazione, in modo da rendere più omogenee le modalità prescrittive tramite l'adozione di un nuovo MODELLO regionale di Piano Terapeutico (all. 2) ed a modificare il monitoraggio regionale delle prescrizioni, affinché le informazioni raccolte permettano di fornire dati di sintesi sull'applicazione della nota AIFA 85.

## 2. COSA È CAMBIATO DAI PRECEDENTI CRITERI DI APPLICAZIONE (OTTOBRE 2007)

In seguito alla modifica della nota AIFA 85 con l'inserimento della memantina e la definizione dei valori MMSE per la classificazione della severità della malattia, si è reso necessario una modifica del piano terapeutico, nonché dei criteri di applicazione della nota stessa.

Le modifiche principali contenute in questo aggiornamento riguardano i seguenti punti:

- modifiche della nota AIFA n.85;
- evidenze scientifiche sulla memantina;
- problematiche relative alla co-somministrazione di memantina e inibitori dell'acetilcolinesterasi;
- la formulazione transdermica della rivastigmina tra le opzioni del nuovo piano terapeutico;
- il nuovo piano terapeutico.

## 3. UNITÀ VALUTATIVE E DI TRATTAMENTO

Attualmente nella nostra regione una rete di consultori/centri esperti/centri delegati, distribuiti su tutto il territorio, garantisce una valutazione approfondita per la diagnosi della malattia di Alzheimer e l'individuazione dei casi eleggibili al trattamento con i farmaci di interesse.

A tali strutture, presenti nell'ambito dei dipartimenti ospedalieri e dei servizi delle AUSL, viene confermato il ruolo di unità funzionali multiprofessionali basate sul coordinamento delle competenze specialistiche.

L'intervento dei Consultori/centri esperti per le demenze non è riferito soltanto alla malattia di Alzheimer e la funzione diagnostica e di somministrazione e monitoraggio dei farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi non esaurisce i compiti e le funzioni del Consultorio/centro esperto/centro delegato.

È noto, infatti, che l'intervento farmacologico sia una delle strategie di intervento possibili e raggiunga i migliori risultati all'interno di una più complessiva strategia assistenziale, attenta a garantire altri interventi (non farmacologici) di sostegno al paziente ed ai familiari. Tali azioni costituiscono una parte significativa delle "cure" possibili per i malati di Alzheimer e sono oggetto di particolare monitoraggio e diffusione dei dati raccolti da parte della Regione, consultabili all'indirizzo internet <http://www.emiliaromagnasociale.it/wcm/emiliaromagnasociale/home/anziani/demenze/approfondimenti/avanzamento.htm>

Ai fini dell'applicazione della nota AIFA 85 i consultori/centri esperti/centri delegati debbono garantire i seguenti requisiti:

- a. valutazione del soggetto con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- b. mantenimento del contatto e dell'interazione continua con il medico di medicina generale in modo che sia garantita la continuità delle cure dell'ammalato;

- c. impegno a rispettare il monitoraggio dei trattamenti e le indicazioni regionali
- d. impegno a compilare la scheda di piano terapeutico prevista dalla nota AIFA 85, secondo quanto formulato in sede regionale

#### 4. LA NUOVA NOTA AIFA N. 85

La nuova nota AIFA 85 conferma che la prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle strutture individuate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con diagnosi di "probabile malattia di Alzheimer" di grado lieve e moderato. Il nuovo testo della nota inserisce la memantina tra i farmaci rimborsabili e definisce i valori MMSE entro cui la prescrizione dei farmaci in questione può avvenire a carico del SSN, dividendo tra:

- MMSE tra 21 e 26 (grado lieve) per la prescrizione di donepezil, rivastigmina e galantamina;
- MMSE tra 10 e 20 (grado moderato) per la prescrizione di donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina.

Ai consultori/centri esperti/centri delegati è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo al MMSE.

Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia, per tutti i farmaci della nota (inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina):

- 1) a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico
- 2) a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico
- 3) ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

Si ritiene utile chiarire, ai fini di un'omogenea applicazione della nota, gli aspetti relativi a:

- a. criteri di eleggibilità (e di esclusione) al trattamento
- b. criteri di interruzione al trattamento
- c. problematiche relative allo switch prescrittivo
- d. programma terapeutico e valutazione della risposta
- e. piano terapeutico

#### Criteri di eleggibilità al trattamento

I consultori/centri esperti/centri delegati effettuano la diagnosi o, eventualmente, confermano una diagnosi precedente e stabiliscono il grado di severità secondo il MMSE (corretto per età e scolarità).

Il grado di severità della malattia sarà definito nel modo seguente:

- lieve con MMSE tra 21 e 26
- moderato con MMSE tra 10 e 20

I pazienti con diagnosi confermata di probabile Demenza di Alzheimer (DA) lieve-moderata verranno, inoltre, valutati sul piano funzionale utilizzando specifiche scale (ADL e IADL come valutazione minima comune).

I criteri di eleggibilità al trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina sono:

- Malattia di Alzheimer probabile secondo i criteri NINCDS-ADRDA (vedi tabella 1)
- Gravità lieve-moderata della malattia
- Sintomi presenti da almeno 6 mesi

#### Criteri di esclusione dalla terapia:

- diagnosi di demenza diversa dalla malattia di Alzheimer probabile secondo i criteri NINCDS-ADRDA

- durata di malattia inferiore a 6 mesi
- demenza severa (CDR = 0 superiore a 3 oppure MMSE inferiore o uguale a 10)
- insufficienza epatica grave
- ulcera gastrica o duodenale attiva
- asma bronchiale o grave insufficienza respiratoria scompenso cardiaco in atto o altre cardiopatie con disturbi della conduzione A-V
- epilessia, ictus in atto o lesioni cerebrali focali estese
- nota ipersensibilità ai colinomimetici/memantina.

#### **Criteri di interruzione del trattamento**

- Il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità, scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia.
- Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio del MMSE è eguale o inferiore a 10 (livello di demenza grave), e se alla sospensione della terapia non vi sono bruschi peggioramenti clinico-cognitivi.
- Inoltre il trattamento va interrotto se, dopo almeno tre mesi di terapia alla dose più elevata tollerata non vi sono effetti clinicamente dimostrabili nelle funzioni cognitive, nello stato funzionale o sui sintomi comportamentali.

#### **Evidenze scientifiche sulla memantina**

La memantina, approvata inizialmente con l'indicazione "trattamento della malattia di Alzheimer da moderatamente grave a grave", nel 2005 ha ottenuto dall'EMA la seguente variazione dell'indicazione: "trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave".

L'efficacia della memantina è stata valutata in tre diverse condizioni cliniche: malattia di Alzheimer moderata-grave, malattia di Alzheimer lieve-moderata e demenza vascolare lieve-moderata. In tutti gli studi la memantina è stata confrontata con il placebo, anche nel caso della malattia di Alzheimer lieve-moderata per la quale esistono i farmaci inibitori dell'acetil-colinesterasi (donepezil, rivastigmina, galantamina). In linea con quanto previsto dalle linee guida EMA, gli studi in esame hanno valutato, tramite scale *ad hoc*, tre domini: cognitivo, funzionale e risposta clinica complessiva.

La Review Cochrane, "Memantine for dementia" pubblicata nel 2006, ha preso in considerazione gli studi più rappresentativi sull'argomento, e ha valutato il trattamento della malattia di Alzheimer moderata-grave e quello della forma lieve-moderata. Relativamente al trattamento della malattia di Alzheimer moderata-grave, la Review prende in esame 2 studi, uno che ha valutato la memantina in monoterapia vs placebo, e uno la combinazione memantina + donepezil vs placebo + donepezil. Tali studi hanno evidenziato benefici lievi sia a livello cognitivo (2,97 punti di guadagno sulla scala SIB di 100 punti complessivi) sia a livello funzionale (1,27 punti di guadagno sulla scala ADCS-ADL di 54 punti). Questi benefici modesti sono stati confermati dalla valutazione globale (guadagno di 0,28 punti sulla scala CIBIC plus di 7 punti), nonché da quella relativa alla sfera comportamentale (guadagno di 2,76 punti sulla scala NPI di 144 punti totali). I dati relativi agli studi clinici del trattamento della memantina nella malattia di Alzheimer lieve-moderata hanno mostrato un beneficio modesto nei pazienti trattati. Infatti, i dati di tre studi, non pubblicati, in cui la memantina è stata confrontata in monoterapia verso il placebo, hanno riportato solo un lieve beneficio per l'ambito cognitivo (guadagno di 0,99 punti sulla scala ADAS-Cog di 70 punti) e per la valutazione globale (guadagno di 0,13 punti sulla scala CIBIC-plus di 7 punti), mentre non è stata riportata nessun beneficio per l'ambito funzionale e comportamentale.

Successivamente alla pubblicazione della Review Cochrane, sono stati prodotti altri studi o rassegne che non modificano sostanzialmente quanto affermato della revisione Cochrane (Van Dyck et al. 2007, Maidment et al. 2008 e Raina P et al. 2008).

Nel complesso è possibile affermare che benefici di entità lieve, in termini di guadagno sulle diverse scale di valutazione, sono stati rilevati esclusivamente per la malattia di Alzheimer moderata-grave. Per la forma lieve-moderata i benefici sono inferiori rispetto a quelli visti per la forma moderata-grave.

### **Problematiche relative allo switch prescrittivo**

Nel caso si assista a perdita di efficacia del farmaco o effetti collaterali non tollerati, si può effettuare uno switch terapeutico verso un altro inibitore delle colinesterasi o verso la memantina, per cui sarà necessario un controllo di tollerabilità ed efficacia (seguire la prassi come per un inizio terapia, controllo al 1° mese e al 3° mese, ma tenendo conto che le dosi possono essere aumentate più rapidamente).

Lo switch da un farmaco inibitore dell'acetilcolinesterasi alla memantina è possibile in caso di documentata evoluzione della malattia con un passaggio da una forma lieve (MMSE tra 21 e 26) a una forma moderata (MMSE tra 20 e 10), in quanto la memantina è rimborsata dal SSN solo in condizioni di Alzheimer moderato.

### **Problematiche relative alla co-prescrizione di memantina e inibitori dell'acetilcolinesterasi**

La memantina e gli inibitori dell'acetilcolinesterasi agiscono con meccanismi d'azione differenti: la prima è un modulatore del recettore NMDA (N-Metil-D-Aspartato), mentre gli altri causano un'inibizione dell'enzima acetilcolinesterasi. Questa diversità di meccanismo d'azione potrebbe portare ad una scelta di terapia in associazione dei farmaci. Tuttavia, occorre tener presente che non esistono studi clinici che dimostrano efficacia e soprattutto sicurezza di tale approccio. Nella letteratura scientifica sono presenti pochissimi studi che hanno indagato gli effetti di questa associazione. Oltre al trial in cui si è valutato l'effetto di una terapia con memantina + donepezil vs donepezil in pazienti con malattia di Alzheimer moderata-grave (Tariot et al. JAMA 2004) i cui risultati sono stati precedentemente commentati (si veda paragrafo Evidenze scientifiche sulla memantina), nel Febbraio 2009 è stato pubblicato uno studio osservazionale (Lopez et al J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009) sugli effetti a lungo termine sull'uso concomitante di memantina e inibitori dell'acetilcolinesterasi. Nonostante tale ricerca conclude riconoscendo alcuni vantaggi di questa associazione, occorre precisare che si tratta di uno studio osservazionale che considera come misure di efficacia il tempo di permanenza nelle "case di cura" e non i parametri riconosciuti dalle linee guida internazionali (EMA) per la valutazione dei farmaci per la malattia di Alzheimer.

La mancanza di evidenze scientifiche a supporto dell'associazione escludono quindi la possibilità di co-prescrizione della memantina con gli altri farmaci della nota 85 e suggeriscono un utilizzo della memantina come alternativa terapeutica (in monoterapia) ai farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi, nei soli pazienti con malattia di Alzheimer moderata (MMSE compreso tra 10 e 20).

### **Programma terapeutico e valutazione della risposta**

Nei casi di malattia di Alzheimer lieve (MMSE compreso tra 21 e 26), eleggibili al trattamento con i soli inibitori delle colinesterasi, si potrà iniziare, a scelta, con uno dei tre principi attivi (donepezil, rivastigmina o galantamina).

Il donepezil andrà iniziato a dosi di 5 mg/die ed eventualmente aumentato fino a 10 mg/die.

La rivastigmina sarà iniziata a dosi di 1,5mg x 2/die; le dosi saranno progressivamente aumentate di 1,5 mg ad intervalli di almeno 15-30 giorni fino ad un massimo di 6 mg x 2/die. Tale procedura permette di ottimizzare la dose individuale.

La galantamina sarà iniziata alla dose di 4 mg X 2 e le dosi saranno gradualmente aumentate fino alla dose massima efficace (ad intervalli di almeno 7 giorni, fino alla dose massima di 12 mg X 2).

Nei casi di malattia di Alzheimer moderata (MMSE compreso tra 10 e 20), oltre ai già menzionati inibitori delle colinesterasi sarà possibile optare per un trattamento con memantina.

La memantina deve essere somministrata in dosi giornaliere; l'aumento del dosaggio dovrà avvenire partendo da 5 mg al giorno per una settimana e aumentando di 5 mg in 5 mg ogni settimana (eventualmente dividendo la compressa), fino ad un massimo di 20 mg (dose massima giornaliera).

Nelle sperimentazioni cliniche gli inibitori delle colinesterasi hanno mostrato una frequenza di risposte positive, mediamente e al netto dell'effetto placebo, del 30-40%. Questo dato indica che una percentuale non trascurabile di pazienti non risponde al trattamento con questi farmaci. Dal punto di vista clinico si pone pertanto il problema di come e quando valutare se il paziente ha risposto al trattamento. Queste considerazioni sono state estese anche alla memantina, pertanto per tutti i farmaci della nota 85 è richiesto il seguente programma per la valutazione in fasi successive :

- precoce, a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;
- più avanzata, a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità
- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

Al di fuori delle visite previste presso le unità valutative (consultori/centri esperti e centri delegati), i pazienti saranno comunque seguiti regolarmente dai medici di medicina generale che avranno il compito di sorvegliare, nell'ambito della normale gestione del paziente con malattia di Alzheimer, la comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse e di valutare l'andamento clinico del soggetto in collegamento con le unità valutative che verificano i risultati della terapia.

Nell'ambito del monitoraggio della tollerabilità dei farmaci anticolinesterasici e della memantina la nota AIFA non contempla l'effettuazione di esami strumentali. Va comunque ricordato che, per il particolare profilo farmacologico e per il fatto che i pazienti sottoposti a trattamento sono frequentemente soggetti anziani o molto anziani, in casi in cui vi siano indicazioni cliniche specifiche è opportuno integrare la valutazione clinica a 3 e 9 mesi con l'esecuzione di un controllo elettrocardiografico ed un'indagine ematochimica di routine, da confrontare con gli esami effettuati prima del trattamento.

### **La formulazione transdermica della rivastigmina tra le opzioni del nuovo piano terapeutico**

Nel Prontuario terapeutico regionale dal gennaio 2009 è stata inserita la formulazione transdermica (cerotto) della rivastigmina. Questa forma farmaceutica è prescrivibile "limitatamente ai pazienti per cui la via orale non è utilizzabile". Pertanto nel nuovo MODELLO di Piano Terapeutico per la prescrizione di tutti i farmaci della nota 85, si è ritenuto indispensabile prevedere tale opzione terapeutica, corredata da un quesito riguardante l'impossibilità ad assumere il farmaco per via orale. Infatti, questa formulazione dovrebbe essere impiegata solo nei pazienti in cui problemi di disfagia o altri problemi gastrointestinali non consentono la somministrazione orale.

La rivastigmina cerotto è disponibile in due differenti dosaggi, 4,6 mg/ 24 ore e 9,5 mg/24 ore. Si dovrà iniziare il trattamento con 4,6 mg/24 ore e, dopo un minimo di quattro settimane di trattamento e se, a giudizio del medico curante, la dose risulta ben tollerata, questa deve essere aumentata a 9,5 mg/24 ore (dose giornaliera di mantenimento). Particolare attenzione dovrà essere posta nel caso in cui si opera un passaggio dalle formulazioni orali di rivastigmina ai cerotti transdermici (per ulteriori dettagli si rimanda alla scheda tecnica del prodotto).

### **Il nuovo piano terapeutico**

L'insieme delle informazioni necessarie per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico della malattia di Alzheimer è raccolto tramite il piano terapeutico (PT) posto in allegato (allegato 2).

Il nuovo modulo presenta le seguenti modifiche:

- inserimento della memantina come opzione terapeutica
- inserimento della rivastigmina transdermica (cerotto) prescrivibile solo "limitatamente ai pazienti per cui la via orale non è utilizzabile"
- inserimento del campo di grado di severità della malattia (lieve o moderato)

- inserimento del cambiamento di grado di severità (da lieve a moderato) tra le opzioni che determinano la sostituzione del farmaco.

I contenuti di detto PT possono confluire in diversa modulistica, e sono vincolanti per la prescrizione di farmaci anticolinesterasici e di memantina, sia per i nuovi pazienti inseriti in terapia, sia per le visite di follow-up dei pazienti già in trattamento. Il piano terapeutico viene compilato ogni volta che il paziente viene visitato presso l'unità valutativa (consultorio/centro esperto e centro delegato).

Il piano terapeutico deve essere trasmesso ai Servizi farmaceutici dell'AUSL di residenza del paziente e reso noto al medico di medicina generale, secondo modalità concordate all'interno delle varie Aziende.

Il modello di PT, posto in allegato, contiene, con carattere "grassetto" e "maiuscolo" i dati oggetto del monitoraggio regionale più avanti descritti.

## **5. RACCOLTA DATI A LIVELLO REGIONALE**

La peculiarità delle evidenze a supporto dei contenuti della Nota AIFA 85, la numerosità dei trattamenti in atto nella nostra Regione, unitamente alla rilevanza assunta nell'ambito della gestione complessiva delle persone con DA, confermano la necessità di condurre il monitoraggio regionale dei piani terapeutici, con la collaborazione dei servizi farmaceutici aziendali. Il flusso informativo è mirato a raccogliere elementi che consentano una lettura dell'applicazione della nota AIFA 85 e dell'andamento del fenomeno prescrittivo.

Il monitoraggio regionale dei dati di prescrizione dei farmaci della nota AIFA 85 è riferito al triennio 2008-2010, con trasmissione semestrale dei dati.

Gli elementi individuati per il monitoraggio sono rilevabili dai piani terapeutici compilati dai consultori/centri esperti/centri delegati, e riferiti alla terapia prescritta (nota AIFA 85), alla valutazione cognitiva (MMSE) e funzionale (IADL/ADL), alle variazioni dei PT (dosaggio, switching e sospensione) e motivazioni delle stesse, alla durata del trattamento (data inizio e sospensione). I dati del monitoraggio sono inseriti su file excel (in attesa della diffusione nelle ASL del sistema SiDeW) opportunamente predisposto ed aggiornato in funzione alle modifiche apportate alla Nota AIFA 85 descritte nel presente documento.

## Tabella 1

Criteria per la diagnosi di malattia di Alzheimer (NINCDS-ADRDA)  
(da McKhann Get al. *Neurology* 34:939-944, 1984).

### I. Criteri per la diagnosi clinica di *malattia di Alzheimer* **PROBABILE**

1. Demenza stabilita dall'esame clinico e documentata dal Mini Mental Test, dalla Blessed Dementia Scale, o da esami similari, e confermata da test neuropsicologici
2. Deficit di due o più aree cognitive
3. Peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive
4. Assenza di disturbi della coscienza
5. Esordio tra i 40 ed i 90 anni, più spesso dopo i 65
6. Assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnesci progressivi

### II. La diagnosi di *malattia di Alzheimer* **PROBABILE** è suffragata da

1. Deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia), la gestualità (aprassia), e la percezione (agnosia)
2. Compromissione delle attività quotidiane e dei "pattern" di comportamento
3. Familiarità positiva per analoghi disturbi, particolarmente se confermati dal punto di vista neuropatologico
4. Conferme strumentali di:
  - normalità dei reperti liquorali standard
  - normalità o aspecificità dell'EEG
  - atrofia cerebrale alla TAC cerebrale con documentata progressione dopo osservazioni seriate

### III. Altre caratteristiche cliniche In accordo con la diagnosi di *malattia di Alzheimer* **PROBABILE** includono, dopo l'esclusione di cause alternative di demenza:

1. "Plateau" nella progressione della malattia
2. Associazione di depressione, insonnia, incontinenza sfinterica, disturbi della percezione, reazioni verbali emotive o fisiche di tipo catastrofico, disturbi sessuali, calo ponderale
3. Altre anomalie neurologiche, specialmente nei casi con malattia in fase avanzata, comprendenti segni motori quali ipertono, mioclonie o disturbi della marcia
4. Crisi epilettiche nella malattia in fase avanzata
5. TAC encefalica normale per l'età

### IV. Caratteristiche che rendono la diagnosi di *malattia di Alzheimer* **PROBABILE** incerta:

1. Esordio acuto, apoplettiforme
2. Presenza di segni neurologici locali quali emiparesi, deficit sensitivi, alterazioni campimetriche ed incoordinazione nelle fasi precoci della malattia
3. Crisi o disturbi della marcia all'esordio o nelle fasi iniziali del decorso della malattia

### V. La diagnosi clinica di *malattia di Alzheimer* **POSSIBILE**:

1. Può essere formulata sulla base di una sindrome demenziale, in assenza di disturbi neurologici, psichiatrici o sistemici in grado di causare demenza, e in presenza di variazioni dell'esordio, delle modalità di presentazione o del decorso
2. Può essere formulata in presenza di una patologia neurologica o sistemica concomitante, possibilmente responsabile di demenza, non considerata tuttavia la vera causa della demenza
3. Dovrebbe essere utilizzata nella ricerca quando un deficit cognitivo isolato, progressivo e grave sia evidenziabile in assenza di altre cause identificabili

### VI I criteri per la diagnosi di *malattia di Alzheimer* **DEFINITA** sono:

1. I criteri clinici di malattia di Alzheimer **PROBABILE** e
2. documentazioni neuropatologiche biotipiche o autotipiche.



*Allegato 1*

Nota AIFA 85 Determinazione AIFA 22 settembre 2009, G.U. n.238 del 13 ottobre 2009

## Nota 85

<p><b>Inibitori dell'acetilcolinesterasi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- donepezil</li> <li>- galantamina</li> <li>- rivastigmina</li> </ul> <p><b>Antagonisti del recettore per il glutammato:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- memantina</li> </ul>	<p><b>La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) individuate dalle Regioni e dalle Provincie Autonome di Trento e Bolzano, è limitata ai pazienti con malattia di Alzheimer</b></p> <p><b>-di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 (donepezil, rivastigmina, galantamina) o moderato, con MMSE tra 10 e 20 (donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina).</b></p> <p>Alle UVA è affidato il compito di effettuare o, eventualmente, confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità in accordo alla scala MMSE.</p> <p>Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.</p> <p>La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari dall'inizio della terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;</li> <li>• a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico;</li> <li>• ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.</li> </ul>
---	--

**Background**

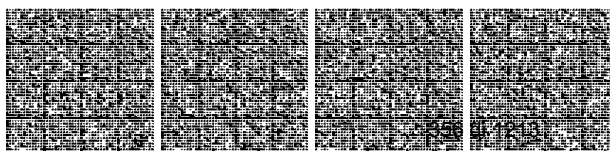
La demenza, una delle principali cause di disabilità e di disagio sociale per il mondo occidentale, rappresenta una priorità assistenziale la cui rilevanza, soprattutto in termini di costi sociali, è destinata ad aumentare nei prossimi anni a causa del progressivo invecchiamento della popolazione associato anche all'aumento dell'aspettativa di vita. Stime di prevalenza indicano che, rispetto al 2001, nei paesi dell'Europa occidentale ci si dovrà aspettare un incremento del 43% del numero di persone affette da demenza entro il 2020, e del 100% entro il 2040. Considerando la malattia di Alzheimer o demenza di Alzheimer (DA) la più frequente tra le cause di demenza (43%-64%), il numero stimato di pazienti nella popolazione italiana ultrasessantacinquenne del 2001 è di 492.000 (range 357.000-627.000), con una prevalenza del 3,5% (IC 95% 2,5-4,5), mentre la sua incidenza è di 23,8 per 1000 anni/persona (IC 95% 17,3-31,7).

Gli inibitori reversibili dell'acetilcolinesterasi (AChE) e la memantina sono gli unici farmaci approvati in Italia per il trattamento della DA. Attualmente, gli inibitori dell'AChE presenti in commercio sono donepezil, rivastigmina e galantamina, con indicazione registrata nella DA di grado lieve-moderato. La memantina è registrata per il trattamento della DA "da moderata a grave". La premessa su cui si è basata l'introduzione in commercio di questi farmaci era la dimostrazione di una loro efficacia nel ritardare il declino cognitivo e funzionale associato alla DA, a fronte di un buon profilo di tollerabilità. Tali premesse sembrano però non essere confermate dai risultati di recenti revisioni sistematiche e di uno studio controllato di ampie dimensioni. Da questi studi risultano di dubbia rilevanza clinica i benefici statisticamente significativi emersi utilizzando sia strumenti di valutazione globale sia scale cognitive.

**Evidenze disponibili**

Donepezil, rivastigmina e galantamina sono stati confrontati con il placebo in numerosi studi randomizzati controllati (RCT), inclusi in varie revisioni sistematiche. Non vi sono RCT che confrontino le diverse molecole di inibitori dell'AChE tra loro.

Recenti revisioni sistematiche hanno sintetizzato i risultati degli RCT che hanno confrontato donepezil e placebo. Rispetto al placebo il donepezil somministrato al dosaggio di 5 o 10 mg/die per periodi che vanno da 3 a 12 mesi produce un miglioramento cognitivo statisticamente significativo. Utilizzando il Mini Mental State Examination (MMSE, punteggio massimo 30 punti) la differenza osservata è di 1,8 punti a favore del donepezil, mentre utilizzando la sezione cognitiva della scala a 70 punti Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) si osserva un miglioramento di 2,0 e 3,1 punti (rispettivamente con 5 e 10 mg/die per 24 settimane). Il quadro clinico globale valutato mediante la scala a 7 punti Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC plus) migliora di circa 0,5 punti. Gli effetti avversi più frequenti associati all'uso del donepezil sono di tipo colinergico: diarrea e nausea. L'interruzione della terapia a causa di effetti avversi è significativamente maggiore tra i trattati con donepezil rispetto a quelli con placebo (6), mentre la frequenza di eventi avversi gravi non differisce significativamente.



Lo studio AD 2000, finanziato dal servizio sanitario britannico, merita una considerazione particolare in quanto ha il follow-up più lungo mai realizzato su pazienti affetti da AD in trattamento con inibitori dell'ACHe (3 anni), ed è uno dei pochi RCT pubblicati ad avere considerato come outcome primario il rischio di istituzionalizzazione. Dei 565 pazienti affetti da AD di grado lieve-moderato, 282 sono stati assegnati a trattamento con donepezil e 283 a placebo; 292 pazienti sono stati seguiti per 60 settimane e 111 fino a 114 settimane. I risultati mostrano che il rischio di istituzionalizzazione dei pazienti sottoposti a trattamento con donepezil non differisce significativamente da quello dei pazienti del gruppo placebo (rischio relativo 0,97; IC 95% 0,72- 1,30 p = 0,80). Anche combinando il rischio di istituzionalizzazione e di progressione della disabilità non sono state osservate differenze significative tra donepezil e placebo (rischio relativo 0,96; IC 95% 0,74-1,24 p = 0,70). Anche per gli altri outcome considerati dallo studio (sintomi comportamentali, psicopatologia dei caregiver, costi assistenziali, tempo non retribuito impiegato dai caregiver per l'assistenza al malato, eventi avversi o decessi, dosi diverse di donepezil) non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo. I pazienti in trattamento con donepezil hanno mostrato nelle prime 12 settimane un miglioramento medio di 0,9 punti del MMSE e di 1 punto della scala funzionale Bristol Activities of Daily Living (BADLS). Successivamente, entrambi i gruppi (donepezil e placebo) hanno mostrato un ritmo analogo di peggioramento nel tempo. Durante lo studio, 167 pazienti hanno sospeso in cieco il trattamento con donepezil senza mostrare particolari problemi dopo l'interruzione. Gli autori dello studio hanno inoltre effettuato una valutazione economica mostrando che, nell'ambito del servizio sanitario britannico, la terapia con donepezil non produce sostanziali riduzioni dei costi assistenziali per i pazienti con DA. In sostanza lo studio ha confermato i risultati dei precedenti RCT sugli inibitori dell'ACHe, dimostrando che l'uso di donepezil produce un miglioramento dei punteggi nelle scale cognitive e funzionali, ma ha messo in dubbio la rilevanza clinica di questi outcome e la costo-efficacia del farmaco. Una revisione sistematica Cochrane<sup>14</sup> aggiornata al 2003 ha analizzato i risultati di 8 RCT (pubblicati e non) sulla rivastigmina. Rispetto al placebo, il farmaco somministrato a dosi di 6-12 mg/die produce, al termine di un follow-up di 26 settimane, un miglioramento cognitivo quantificabile in 2,1 punti alla ADAS-Cog e un miglioramento funzionale pari a 2,2 punti della Progressive Disability Scale (PDS) nell'attività della vita quotidiana. Nausea (ARI = 17%) e vomito (ARI = 14%) sono gli effetti avversi più comunemente associati alla terapia, e causano il 9% in più di sospensioni del trattamento rispetto al placebo.

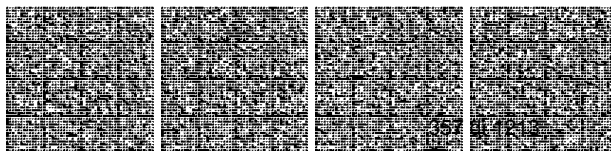
Per quanto riguarda la galantamina, una revisione sistematica che ha incluso 8 trial, di cui 6 pubblicati, mostra un miglioramento cognitivo (testato mediante la scala ADAS-Cog) e globale (scale CIBIC plus o CGIC) rispetto al placebo a dosi comprese tra 16 e 36 mg/die in soggetti con DA di grado lieve-moderato. L'effetto sulla sfera cognitiva sembra aumentare con la durata del trattamento, che tuttavia negli studi considerati non supera i 6 mesi. Fino al 20% dei pazienti trattati con galantamina presenta effetti avversi di tipo colinergico, che causano più frequentemente del placebo sospensioni della terapia (ARI = 14%).

Due metanalisi, pubblicate nel 2004 e nel 2005, hanno analizzato in maniera cumulativa i risultati di RCT di confronto tra i vari inibitori dell'ACHe ed il placebo. Sostanzialmente, le conclusioni dei due lavori sono simili: nei pazienti con DA il trattamento con inibitori dell'ACHe produce benefici statisticamente significativi sia utilizzando strumenti di valutazione globale (scala CIBIC plus o la scala GCI), sia quando si utilizzano scale cognitive (ad es. la ADAS-Cog). L'effetto terapeutico sul quadro clinico globale degli inibitori dell'ACHe rispetto al placebo è del 9% (IC 95% 6-12), corrispondente a un Number Needed to Treat (NNT) di 12 (IC 95% 9-16). Ciò significa che per ottenere un miglioramento clinico globale di qualsiasi entità in un nuovo paziente è necessario trattare 12 pazienti. L'analisi dei dati di sicurezza, cioè il calcolo del Number Needed to Harm (NNH), porta a stime analoghe: ogni 12 pazienti trattati con inibitori dell'ACHe (IC 95% 10-18) si avrà un nuovo paziente con effetti avversi. Per quanto concerne la sicurezza di questi farmaci considerati globalmente, la proporzione dei pazienti trattati che interrompe la terapia è maggiore che nel gruppo placebo (ARI = 8%), particolarmente a causa di effetti avversi (ARI = 7%). L'apparente "pareggio" tra benefici e rischi, in termini di NNT e NNH, va interpretato considerando l'importanza di un potenziale guadagno in termini di deterioramento clinico in un paziente affetto da DA a fronte della comparsa di effetti avversi che, pur potendo portare in molti casi a una sospensione del trattamento, sono reversibili e non gravi. L'entità del miglioramento clinico globale è tuttavia modesta, e la sua ricaduta su esiti assistenziali rilevanti, quali il carico assistenziale per i caregiver o un ritardo nella istituzionalizzazione del paziente, resta ancora da chiarire.

Gli studi principali che dimostrano l'efficacia della memantina in soggetti con DA di entità moderata sono recenti (Peskind et al., 2006; Backchine, 2007; Porsteinsson et al., 2008). In questi studi, le scale di valutazione coprono sia il dominio cognitivo che quello funzionale. Lo studio di Peskind et al. (2006) ha mostrato un vantaggio della memantina sul placebo sia per le scale cognitive che per quella funzionale. Analogamente, le indagini di Backchine (2007) hanno evidenziato una risposta significativa in ambito cognitivo e funzionale, mentre la valutazione di Posteinsson et al. (2008) ha offerto un vantaggio del farmaco che però non è risultato significativo. In tutte e tre le indagini condotte la sicurezza della memantina è apparsa soddisfacente.

#### **Implicazioni cliniche dei recenti risultati**

Tra i pazienti affetti da DA la percentuale attesa di responder alla terapia con inibitori dell'ACHe o con memantina, intesi come individui che mostrano un qualsiasi miglioramento accertabile mediante una scala clinica globale, è circa del 10%.



Si ricorda, a tal proposito, che la malattia di Alzheimer può essere suddivisa nei seguenti stadi di gravità: lieve (MMSE 21-26), moderato (MMSE 10-20), moderatamente grave (MMSE 10-14) e grave (MMSE <10). La Nota 85 autorizza la prescrizione degli inibitori dell'AChE (donepezil, rivastigmina e galantamina) per la DA lieve e moderata, e della memantina per la DA solo di grado moderato. Poiché non vi è modo di individuare in anticipo i pazienti che risponderanno alla terapia, una possibile strategia prescrittiva – adottata dall'Agenzia Italiana del Farmaco e da altre istituzioni estere, come il britannico National Institute for Clinical Excellence (NICE) – consiste nel decidere la prosecuzione del trattamento sulla base della risposta clinica a 3 mesi: solo i pazienti che dopo 3 mesi di trattamento non peggiorano o mostrano un miglioramento del punteggio MMSE rispetto alla baseline saranno candidabili a continuare la terapia con inibitori dell'AChE.

Pur senza togliere importanza alla scelta di strumenti idonei a monitorare lo stato cognitivo e funzionale, l'aspetto sostanziale da considerare quando si interpretano i risultati degli studi sugli inibitori dell'AChE e sulla memantina nella DA riguarda la rilevanza clinica delle differenze osservate. Tutti gli RCT pubblicati, eccetto pochi tra cui lo studio AD 2000, hanno considerato come outcome primario una variazione del punteggio di scale cliniche che consentono quantificazioni formali di deterioramento cognitivo, globale o funzionale. Questa scelta nasce dal fatto che, per ottenere l'approvazione di un farmaco come agente antidemenza, la Food and Drug Administration americana richiede la dimostrazione di una differenza significativa rispetto al placebo, utilizzando una delle suddette scale. Come già accennato in precedenza, non è tuttavia chiaro se ai miglioramenti rilevati mediante questi outcome surrogati corrisponda un beneficio anche su misure di esito più rilevanti per i pazienti con DA.

La valutazione critica delle prove di efficacia che hanno promosso gli inibitori dell'AChE e la memantina all'attuale ruolo nella terapia della DA insieme con le più recenti revisioni sistematiche e studi clinici portano a dover tenere conto che:

- rispetto al placebo, nei pazienti affetti da DA, la terapia disponibile produce benefici cognitivi e funzionali di modesta entità;
- questi benefici non hanno ricadute su esiti clinicamente e socialmente più rilevanti, come il rischio di istituzionalizzazione, la progressione della disabilità e il carico assistenziale per i caregiver;
- la percezione di efficacia che ha portato alla registrazione e alla rimborsabilità di queste molecole è nata dalle conclusioni positive di singoli RCT i cui risultati potrebbero essere stati distorti a favore degli inibitori dell'AChE in conseguenza di discutibili scelte metodologiche riguardanti il disegno dello studio e l'analisi dei dati.

#### Particolari avvertenze

La risposta clinica dovrà essere monitorata ad intervalli regolari :

- a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico;
- a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità; la decisione sulla eventuale prosecuzione del trattamento oltre i tre mesi dovrà essere basata sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato mediante MMSE e l'esame clinico; l'andamento clinico nei primi mesi di terapia è fortemente indicativo dell'andamento a più lungo termine;
- ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

In aggiunta a ciò è opportuno ricordare che il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

Le Unità di Valutazione Alzheimer dovranno garantire :

- la capacità di valutare il paziente con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- la capacità di mantenere un contatto ed una interazione costante con il medico di Medicina Generale in modo da assicurare la continuità dell'assistenza sanitaria al paziente.

Per la diagnosi di probabile DA si suggeriscono i seguenti criteri NINCDS-ADRDA:

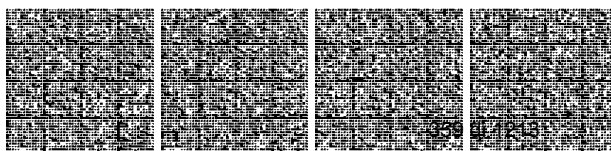
- a) Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:
  - demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE) e confermata dalla somministrazione di test neuropsicologici;
  - deficit in due o più funzioni cognitive;
  - progressivo deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva;
  - nessun disturbo della coscienza;
  - comparsa tra i 40 e i 90 anni;
  - assenza di altre patologie del SNC o malattie sistemiche che possano causare demenza.
- b) Criteri a supporto della diagnosi:
  - progressivo deterioramento di specifiche funzioni cognitive quali linguaggio (afasia), capacità motoria (aprassia) e percezione (agnosia);
  - riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane;
  - storia familiare di disturbi simili;
  - eventuale quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).



## Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco Alzheimer e inibitori delle colinesterasi : c'è qualcosa di nuovo ? Bollettino di Informazione sui Farmaci 2006;1:19-25.
2. Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003.
3. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004;363:2105-15.
4. Drugs for Alzheimer's disease. Therapeutic Letter 2005; [www.ti.ubc.ca/PDF/56.pdf](http://www.ti.ubc.ca/PDF/56.pdf) (ultimo accesso verificato il 22/11/2006).
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al.; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2006; 366:2112-7.
6. Holmes C, Burns A, Passmore P, Forsyth D, Wilkinson D. AD2000: design and conclusions. Lancet 2004;364:1213
7. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005; 331:321-7.
8. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a metaanalysis. CMAJ 2003; 169:557-64.
9. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal n. 19. [www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER\\_full\\_guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/ALZHEIMER_full_guidance.pdf)
10. Sano et al. N Engl J Med 1997; 336:1216-1222
11. Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Int J Geriatr Psychiatry 2004;19:624-33.
12. Peskind et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2006; 14:704-15.
13. Backchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis. 2007 Jul;11(4):471-9.
14. Porsteinsson et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res. 2008; 5:83-9.

09A11816



*Allegato 2*

**Piano Terapeutico per l'inserimento in terapia e per il follow-up dei trattamenti con anticolinesterasici e memantina nella Demenza di Alzheimer**

**Piano Terapeutico - INSERIMENTO IN TERAPIA**

**DATA DELLA VISITA .....**

**DATI DEL PAZIENTE**

Cognome e Nome ..... Codice fiscale .....

**CODICE PAZIENTE PER FLUSSO DATI** ..... (codice AUSL di 3 cifre + numerazione progressiva paziente di 4 cifre + identificativo centro demenze di 2 cifre)

Indirizzo.....

Comune di residenza ..... ( ) **DATA DI NASCITA** ..... **SESSO** M F

Recapiti Telefonici

AUSL di residenza ..... Medico curante dr.

**DIAGNOSI**

Probabile demenza di Alzheimer secondo i criteri NINCDS-ADRDA - **Data Prima diagnosi** .....

MMSE /30 **MMSE CORRETTO** /30 **IADL / 8F 5M** **ADL /6**

Alzheimer lieve (MMSE tra 21 e 26)

Alzheimer moderato (MMSE tra 10 e 20)

**PRESENZA DI MALATTIE CONCOMITANTI CHE RICHIEDONO PARTICOLARI CAUTELE D'USO**

<input type="checkbox"/> Diabete	<input type="checkbox"/> Asma	<input type="checkbox"/> Insufficienza epatica
<input type="checkbox"/> Ipertensione	<input type="checkbox"/> Broncopneumopatia ostruttiva	<input type="checkbox"/> Ulcera gastroduodenale
<input type="checkbox"/> Disturbi del ritmo cardiaco	<input type="checkbox"/> Insufficienza renale	<input type="checkbox"/> Disturbi SNC

**PRECEDENTI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI**

<input type="checkbox"/> Donepezil	<input type="checkbox"/> Memantina	<input type="checkbox"/> Antidepressivi
<input type="checkbox"/> Rivastigmina	<input type="checkbox"/> Anticolinergici	<input type="checkbox"/> Antipsicotici
<input type="checkbox"/> Galantamina	<input type="checkbox"/> Anticonvulsivanti	<input type="checkbox"/> Altri farmaci SNC

**PIANO TERAPEUTICO ASSEGNATO**

Farmaco	Posologia (dose/die) <sup>3</sup>	Durata (settimane)
<input type="checkbox"/> <b>DONEPEZIL</b>	..... (.....mg/die)	.....
<input type="checkbox"/> <b>RIVASTIGMINA</b>	..... (.....mg/die)	.....
<input type="checkbox"/> <b>RIVASTIGMINA cerotto<sup>1</sup></b>	..... (.....mg/die)	.....
<input type="checkbox"/> <b>GALANTAMINA</b>	..... (.....mg/die)	.....
<input type="checkbox"/> <b>MEMANTINA<sup>2</sup></b>	..... (.....mg/die)	.....
<input type="checkbox"/> Altri farmaci SNC	..... (.....mg/die)	.....
<input type="checkbox"/> .....	..... (.....mg/die)	.....

1. Rivastigmina cerotto: impossibilità di somministrazione orale ( ) SI ( ) NO

2. Memantina prescrivibile solo in monoterapia

3. Nel campo "Posologia" è possibile indicare lo schema terapeutico da seguire, mentre tra parentesi inserire la dose totale giornaliera espressa in mg, per il monitoraggio regionale.

Medico prescrittore \_\_\_\_\_

Timbro e Firma

Consultorio/centro esperto/centro  
delegato demenze .....  
Città .....  
Unità Operativa di ...  
Resp.: dr....

**LOGO AUSL**

ISTITUTO REGIONALE  
GNA

## Piano terapeutico - FOLLOW-UP

**DATA DELLA VISITA** ..... (a \_\_\_\_\_ Settimane; **A** \_\_\_\_\_ **MESI** dalla precedente visita)

### DATI DEL PAZIENTE

Cognome e Nome ..... Codice fiscale .....

**CODICE PAZIENTE PER FLUSSO DATI** ..... (codice AUSL di 3 cifre + numerazione progressiva paziente di 4 cifre + identificativo centro demenze di 2 cifre)

### VALUTAZIONE

MMSE /30                      **MMSE CORRETTO** /30                      **IADL** / 8F 5M                      **ADL** /6

- Alzheimer lieve (MMSE tra 21 e 26)  
 Alzheimer moderato (MMSE tra 10 e 20)

### DATI SULLA TERAPIA, TOLLERABILITA' E COMPLIANCE

Ha assunto la terapia (farmaci Nota 85): **farmaco** ..... **dose/die** ..... dal ..... al .....

- Nessun evento avverso rilevato  
 Eventi avversi rilevati possibilmente correlati al trattamento

**MODIFICHE ALLA TERAPIA**                       **NO** (prosegue terapia in corso)                       **SI** (e motivazioni):

<input type="checkbox"/> <b>Variazione dosaggio</b>	<input type="checkbox"/> <b>Sostituzione farmaco</b> e Posologia (dose/die) <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <b>Sospensione</b>
<b>nuovo dosaggio</b>	<input type="checkbox"/> <b>DONEPEZIL</b> ..... (.....mg/die)	
Posologia (dose/die) <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/> <b>RIVASTIGMINA</b> ..... (.....mg/die)	
.....(.....mg/die)	<input type="checkbox"/> <b>RIVASTIGMINA cerotto</b> <sup>1</sup> ..... (.....mg/die)	
	<input type="checkbox"/> <b>GALANTAMINA</b> ..... (.....mg/die)	
	<input type="checkbox"/> <b>MEMANTINA</b> <sup>2</sup> ..... (.....mg/die)	
<b>Motivazioni:</b>	<b>Motivazioni:</b>	<b>Motivazioni:</b>
<input type="checkbox"/> <b>ricerca ottimizzazione dose</b>	<input type="checkbox"/> <b>perdita di efficacia</b>	<input type="checkbox"/> <b>scarsa compliance</b>
<input type="checkbox"/> <b>altro:</b> .....	<input type="checkbox"/> <b>effetti collaterali</b>	<input type="checkbox"/> <b>scarsa tollerabilità</b>
	<input type="checkbox"/> <b>evoluzione malattia (da lieve a moderata)</b>	<input type="checkbox"/> <b>insufficiente beneficio</b>
	<input type="checkbox"/> <b>altro:</b> .....	<input type="checkbox"/> <b>MMSE &lt;10</b>
		<input type="checkbox"/> <b>decesso</b>
		<input type="checkbox"/> <b>altro:</b> .....

**1. Rivastigmina cerotto: impossibilità di somministrazione orale** ( ) **SI** ( ) **NO**

**2. Memantina prescrivibile solo in monoterapia**

3. Nel campo "Posologia" è possibile indicare lo schema terapeutico da seguire, mentre tra parentesi inserire la dose totale giornaliera espressa in mg, per il monitoraggio regionale.

Prosegue, visita successiva in data .....

Medico prescrittore \_\_\_\_\_

Timbro e Firma



*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Parere relativo a:*

UTILIZZO DEI CANNABINOIDI NEL TRATTAMENTO  
SINTOMATICO DELLA SCLEROSI MULTIPLA

Ottobre 2007

**PARERE SULL'UTILIZZO DEI CANNABINOIDI NEL TRATTAMENTO  
SINTOMATICO DELLA SCLEROSI MULTIPLA<sup>1</sup>**

L'Ordinanza del Ministero della Salute di dicembre 2006, stabilisce che i farmaci registrati all'estero a base di Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo, "considerato che sono somministrati come sintomatici a pazienti affetti da patologie fortemente invalidanti", potevano essere importati a scopo terapeutico, in mancanza di alternative [1]. Successivamente, nell'aprile 2007, questi principi attivi sono passati dalla Tabella I della Farmacopea Ufficiale ("sostanze con forte potere tossicomaniaco ed oggetto di abuso") alla Tabella II, ("sostanze che hanno attività farmacologica e pertanto sono usate in terapia") [2].

La cannabis e i suoi derivati sono stati proposti per la terapia di varie condizioni morbose e principalmente in ambito oncologico per il sollievo del dolore, della nausea da chemioterapici, dell'insonnia, della depressione, dell'inappetenza e addirittura, secondo taluni, per un vero e proprio effetto antitumorale. Sia i cannabinoidi di origine naturale che quelli di sintesi sono stati anche proposti per il trattamento di alcuni sintomi della sclerosi multipla, quali il dolore neuropatico, la spasticità, e i disturbi del sonno. Pertanto le misure legislative sopra menzionate hanno avuto un forte impatto sulle aspettative dei pazienti affetti da patologie come quelle precedentemente elencate. Occorre però precisare che ad oggi in Italia non è registrato nessun farmaco contenente principi attivi a base di Cannabis Sativa.

La Cannabis può essere utilizzata come estratto per via orale o per spray nasale (Sativex®). L'industria farmaceutica ha prodotto differenti cannabinoidi sintetici o di origine naturale, alcuni dei quali sono stati registrati per uso terapeutico e commercializzati in diversi paesi. Tra questi, il dronabinol (Marinol®) in commercio in Canada e negli USA ed il nabilone (Cesamet®), con proprietà farmacologiche simili al THC ed in commercio in Gran Bretagna, Canada, USA e Irlanda entrambi approvati per il trattamento della nausea e del vomito nelle chemioterapie antitumorali e nell'anoressia in malati di AIDS. Per quanto concerne l'approvazione di prodotti a base di cannabis per il trattamento sintomatico della sclerosi multipla, l'unico paese che ha approvato l'utilizzo del Sativex® come trattamento adiuvante del dolore neuropatico in pazienti con sclerosi multipla è il Canada [3]. L'agenzia regolatoria del Canada (Health Canada) ha approvato, condizionatamente alla presentazione di ulteriori dati sull'efficacia del trattamento [4], tale indicazione alla luce del RCT in doppio cieco che ha confrontato il Sativex® con il placebo [5]. È opportuno ricordare che a distanza di un anno, nel 2006, il governo canadese ha eliminato il programma di ricerca medica sulla marijuana (MMRP) perché "non ha prodotto nessun risultato a beneficio dei cittadini canadesi" [6]. In Europa la ditta produttrice del Sativex® ha tentato la registrazione in Gran Bretagna per il controllo della spasticità associata a sclerosi multipla. L'agenzia regolatoria inglese ha richiesto ulteriori dati, per cui ad oggi l'iter registrativo risulta interrotto [7]. Nella sola Provincia Autonoma di Bolzano – Alto Adige, il

---

<sup>1</sup> Documento condiviso con il Tavolo Neurologico dell'AIFA

Sativex® viene importato e può essere messo a disposizione gratuitamente dal Servizio sanitario pubblico solo durante la permanenza in ospedale o in day hospital [8]

Dalla letteratura emerge che gli studi hanno evidenziato un miglioramento soggettivo dei sintomi, in particolare della spasticità e del dolore, senza riuscire tuttavia a fornire un dato obiettivo (es tramite l'utilizzo di scale idonee) di tale miglioramento. Lo studio di Zajicek [9], il primo grande studio randomizzato, in doppio cieco verso placebo, non ha evidenziato miglioramenti obiettivi della spasticità, se misurata con la tradizionale scala di Ashworth, ma ha registrato un miglioramento della motilità globale in pazienti deambulanti, e un soggettivo miglioramento sul dolore, gli spasmi e la qualità del sonno. Tali risultati sono pertanto da ritenersi ancora incerti e non definitivi ed evidenziano la necessità di nuovi trial controllati. Dopo lo studio di Zajicek sono stati pubblicati altri lavori [10-12], che hanno confermato l'effetto positivo dei derivati della Cannabis su alcuni sintomi come la spasticità, il dolore, i disturbi urinari, sempre però valutati in maniera soggettiva dai pazienti stessi.

Nel complesso la letteratura scientifica è ricca di suggestioni nelle direzioni sopraindicate ma le evidenze disponibili sull'efficacia della Cannabis nelle varie indicazioni presentano importanti limiti sia metodologici (es dimensioni dei campioni) che legati al profilo di sicurezza dei cannabinoidi. Questi difatti possono causare importanti effetti a carico del SNC: vertigini, disforia, depressione, allucinazioni, fino a manifestazioni particolarmente gravi come le crisi epilettiche, come dimostrato da uno studio in aperto a lungo termine condotto con Sativex® [13].

Alla luce di queste evidenze la SIN (Società Italiana di Neurologia), in accordo con l'AIMS (Associazione Italiana Sclerosi Multipla), ha pubblicato il 31.03.2005 sul sito della società (<http://www.neuro.it/>) il proprio parere [14], a firma del Prof. Giovanni Luigi Mancardi, nel quale si giunge alle seguenti conclusioni:

1. Non esistono dati certi della efficacia della Cannabis o dei suoi derivati sintetici su alcuni sintomi della sclerosi multipla, come la spasticità, il tremore, la fatica, il dolore e i disturbi urinari.
2. Poiché tuttavia i dati della letteratura sembrano suggerire comunque una loro possibile efficacia su tali sintomi, la SIN raccomanda che vengano svolti in Italia studi clinici controllati per verificare l'utilità di tali farmaci nel trattamento sintomatico della sclerosi multipla.
3. La SIN è a conoscenza che l'AIMS e il suo Comitato Scientifico stanno preparando uno studio nazionale che prevede l'utilizzo del Sativex. Il "principal investigator" sarà il Prof Carlo Pozzilli, Professore Associato di Neurologia alla Università La Sapienza di Roma e prevede la partecipazione dei più importanti Centri Sclerosi Multipla Italiani.
4. La SIN ritiene pertanto che la posizione attuale più ragionevole sia quella di attendere l'inizio dello studio italiano, nel quale molti pazienti potranno essere arruolati previa adeguata valutazione dei criteri di inclusione e quindi trattati con le massime garanzie di accuratezza e competenza secondo i criteri sperimentali approvati dal Comitato Etico.

Tali considerazioni sono state ulteriormente confermate e ritenute tuttora valide dal Tavolo Neurologico AIFA, consultati in merito alla questione in oggetto.

Si può aggiungere che La GW Pharmaceuticals, che produce il Sativex®, sta organizzando uno studio europeo che interesserà 7 paesi europei e 60 centri SM (10 in Italia) per valutare l'effetto del Sativex sulla spasticità nel paziente affetto da SM. Ciò potrà offrire evidenze utili a definire il ruolo del farmaco in terapia.

In conclusione, è possibile affermare che non sono ancora presenti studi clinici controllati condotti in modo metodologicamente rigoroso per considerare il trattamento sintomatico della sclerosi multipla con derivati della cannabis qualcosa di più di un'interessante prospettiva. Peraltro, le condizioni cliniche per le quali si intende ricorrere all'uso del Sativex sono attualmente coperte sia da farmaci regolarmente autorizzati, sia da quelli proposti dal Tavolo Neurologico per uso off-label secondo la L. 648/96, con elenco di imminente pubblicazione nel sito AIFA.

## Bibliografia

1. G.U. n.294. 19-12-2006. 19-12-2006. Ref Type: Statute
2. G.U. n.98. 28-4-2007. 28-4-2007. Ref Type: Statute
3. Health Canada. Approval of SATIVEX® with Conditions Fact Sheet. 13-4-2005. Ref Type: Internet Communication
4. Sibbald B. Conditional okay for cannabis prescription drug. *CMAJ*. 2005; **172**:1672.
5. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; **65**:812-819.
6. Comeau P. Cut to marijuana research sends strong message. *CMAJ*. 2006; **175**:1507-1508.
7. GW and Pharmaceuticals withdraws Sativex application in Europe. *Scrip* 20, 3279. 2007. Ref Type: Generic
8. Provincia Autonoma di Bolzano - Alto Adige. Comunicato stampa "Farmaco "Sativex" per malati di sclerosi multipla: compromesso a beneficio dei pazienti". 27-3-2007. Ref Type: Internet Communication
9. Zajicek J, Fox P, Sanders H *et al*. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; **362**:1517-1526.
10. Goodin D. Marijuana and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2004; **3**:79-80.
11. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult.Scler*. 2004; **10** :434-441.
12. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P *et al*. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult.Scler*. 2004; **10**:417-424.
13. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult.Scler*. 2006; **12**:639-645.
14. Mancardi GL. Parere della Società Italiana di Neurologia sull'uso della Cannabis nella terapia sintomatica della Sclerosi Multipla. 31-3-2005. Ref Type: Internet Communication

Ottobre 2007

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

ZICONOTIDE

Ottobre 2007

## Ziconotide

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con le seguenti indicazioni: “ziconotide è indicato per il trattamento del dolore severo, cronico, in pazienti che richiedono analgesia intratecale”. Il farmaco è stato autorizzato in “circostanze eccezionali” come farmaco orfano nel febbraio 2005.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il trattamento attuale del dolore severo cronico si basa sull'impiego di morfina e di bupivacaina per via intratecale. Il farmaco più utilizzato è la morfina, sebbene non siano reperibili informazioni di efficacia e sicurezza provenienti da sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione al commercio del farmaco si è basata su tre sperimentazioni cliniche controllate con ziconotide intratecale vs placebo. I primi due studi sono stati di breve durata, nel dolore maligno e nel dolore non maligno, condotti su 366 pazienti, volti a dimostrare l'efficacia della ziconotide per via intratecale nel trattamento del dolore cronico di grado severo, utilizzando come principale misura dell'efficacia la variazione delle percentuali nella *Visual Analog Scale of Pain Intensity* (VASPI). La risposta è stata definita come la riduzione  $\geq 30\%$  della scala VASPI, senza aumento della dose di terapia oppioide concomitante o necessità di modificare la terapia. Entrambi gli studi sono stati di breve durata, 5 e 6 giorni rispettivamente, ed hanno fatto uso di un più rapido aumento progressivo delle dosi e di dosi più elevate rispetto a quanto raccomandato. Le eziologie del dolore nei due studi (dolore maligno e dolore non maligno) sono risultate varie e comprendevano dolore osseo ( $n = 38$ ) principalmente dovuto a metastasi ossee ( $n = 34$ ), mielopatia ( $n = 38$ ), metà dei quali con lesioni al midollo osseo con paralisi ( $n = 19$ ), neuropatia ( $n = 79$ ), radicolopatia ( $n = 24$ ), dolore spinale ( $n = 91$ ) principalmente dovuto a fallimento chirurgico alla schiena ( $n = 82$ ), ed altre cause ( $n = 82$ ). Alcuni pazienti presentavano più di una causa di dolore. In entrambi gli studi, la ziconotide è risultata superiore al placebo per l'end-point primario (dato medio di miglioramento della VASPI 37,3% vs 9,8% del placebo). Un'analisi post hoc dei due studi ha dimostrato una frequenza significativa di risposta del 42,3% e del 28,4% nel gruppo di pazienti trattati con ziconotide rispetto al 17,5% e 7% del gruppo trattato con placebo, rispettivamente. Questi risultati sono emersi arruolando solo coloro che avevano raggiunto una diminuzione del VASPI  $\geq 50\%$ .

Da evidenziare l'elevato tasso di abbandono nel gruppo dei trattati (circa il 28%) rispetto al placebo dovuto a scarsa tollerabilità del farmaco.

Il terzo studio condotto su 220 pazienti e di durata più lunga (21 giorni), comprendeva un aumento del dosaggio più prudente e dosi più basse di ziconotide intratecale, volto a confermare gli esiti dei primi due studi pilota. Tutti i pazienti avevano fallito la terapia intratecale con analgesici in associazione ed i loro medici ritenevano che il 97% di essi fosse refrattario ai trattamenti disponibili. La maggior parte di essi presentava dolore spinale ( $n = 134$ ), principalmente per intervento chirurgico alla schiena ( $n = 110$ ); un numero minore presentava neuropatia ( $n = 36$ ). Soltanto cinque soggetti presentavano dolore maligno. L'endpoint principale era la percentuale di variazione nel punteggio VASPI. L'efficacia della ziconotide intratecale nello studio è risultata inferiore a quanto osservato nei due studi precedenti di breve durata. Anche la frequenza e la severità degli effetti avversi erano minori.

Per maggiori dettagli si rimanda all'EPAR<sup>1</sup>.

### Conclusioni

Le evidenze ad oggi disponibili sulla ziconotide non consentono di stabilire il ruolo di questo farmaco nella condizione morbosa relativa. Anche l'EMA ha approvato il farmaco in circostanze eccezionali, volendo significare che i dati a sostegno del suo profilo beneficio/rischio sono tutt'altro che conclusivi. In particolare permangono dubbi sul dosaggio ottimale e sono disponibili solo pochi dati in merito all'efficacia del farmaco a lungo termine (per cui sarebbe indicato) e di conseguenza sulla sua sicurezza d'uso. Risulta superfluo il confronto del prezzo del farmaco in confronto alla morfina o alla bupivacaina. Tuttavia, in considerazione

della particolarità della malattia a cui il farmaco si rivolge, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito in PTR con richiesta motivata personalizzata, limitatamente a pazienti che non rispondono alla terapia antalgica con morfina per via intratecale. Si ritiene altresì, che l'impiego del farmaco debba essere consentito esclusivamente ad anestesisti/algologi con esperienza nell'ambito della somministrazione di farmaci per via intratecale.

### **Bibliografia**

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prialt/prialt.htm>

Documento approvato nella seduta della CRF del 11 ottobre 2007

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

PARACALCITOLO

Novembre 2007



## Paracalcitolo

### Azione del farmaco e indicazioni terapeutiche registrate

Il paracalcitolo è un analogo sintetico della vitamina D messo in commercio in Italia nel 2005, con procedura di mutuo riconoscimento, con la seguente indicazione:

- prevenzione e trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica sottoposti ad emodialisi.

E' disponibile in commercio in fiale di soluzione iniettabile da 5 µg/ml. Deve essere somministrato per via endovenosa sotto forma di dose-bolo, a giorni alterni, in qualsiasi momento nel corso della seduta di emodialisi (evitando però la somministrazione concomitante di eparina).

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Nell'iperparatiroidismo secondario a insufficienza renale cronica in trattamento dialitico attualmente si utilizzano, oltre alla dieta, vitamina D e chelanti del fosforo, a base o meno di sali di calcio, con l'obiettivo di raggiungere i seguenti valori target: iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al di sotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, calcemia corretta per l'albuminemia compresa tra 8,4 e 9,5 mg/dl e fosfatemia < 5,5 mg/dl.

La paratiroidectomia chirurgica è da riservare in caso di fallimento delle terapie farmacologiche.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità:

Gli studi disponibili a supporto dell'impiego del farmaco comprendono:

- 4 RCT di piccole dimensioni vs placebo
- 1 RCT di confronto vs calcitriolo
- 5 studi osservazionali

Sono disponibili 3 RCT vs placebo condotti su un totale di 78 pazienti (i risultati dei 3 studi sono stati pubblicati insieme) e un RCT su 35 pazienti, nei quali il paracalcitolo si è dimostrato statisticamente più efficace del placebo nella riduzione dei livelli di PTH (- 30% rispetto al basale).

L'RCT di confronto è uno studio di fase III, condotto negli anni 1995-1996 e pubblicato nel 2003, multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, della durata di 32 settimane, che ha confrontato paracalcitolo vs calcitriolo (adottando come dosi equivalenti rispettivamente il rapporto 4:1) in una popolazione di 263 pazienti, con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico. Come esito primario di efficacia è stata scelta la riduzione di almeno il 50% dei livelli di PTH rispetto al basale e, come esiti secondari, l'incidenza di ipercalcemia e l'aumento del prodotto Ca x P. L'impiego di chelanti del fosforo è stato mantenuto nel corso dello studio come terapia concomitante, ma occorre sottolineare che, nel periodo di conduzione dello stesso (1995-96), i chelanti del fosforo utilizzabili erano il calcio carbonato e il calcio acetato; non erano infatti ancora disponibili chelanti come sevelamer, non contenenti calcio.

Al termine dello studio non sono emerse differenze nella misura di esito principale (raggiungimento del 50% di riduzione dei livelli di PTH rispetto al basale) anche se i pazienti trattati con paracalcitolo hanno raggiunto l'endpoint più rapidamente rispetto a quelli trattati con calcitriolo (rispettivamente 15<sup>a</sup> vs. 23<sup>a</sup> settimana). La diminuzione della fosfatasi alcalina era simile nei due gruppi con un lieve ma non significativo vantaggio a favore del calcitriolo. Per quanto riguarda i livelli di calcemia, fosforemia e prodotto Ca x P non è possibile avere informazioni sufficienti. Infatti i livelli medi di calcemia e fosforemia sono riportati per i due gruppi solo al baseline, mentre nessun dato è riportato in corso di trattamento con i due farmaci, ma vengono analizzati solamente gli episodi di ipercalcemia (definiti però come livello di calcio ≥ 11,5 mg/dL) e gli episodi di aumentato prodotto Ca x P (definiti però come ≥ 75 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>). Tra i due gruppi non sono emerse differenze statisticamente significative nella percentuale di pazienti che hanno presentato almeno un episodio di ipercalcemia e/o di aumento del prodotto Ca x P. Tuttavia, nei pazienti trattati con paracalcitolo l'incidenza di 2 parametri associati e non precedentemente dichiarati come esiti

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

secondari, ovvero l'ipercalcemia ricorrente (confermata da almeno 2 prelievi di sangue consecutivi) e/o l'aumento del prodotto Ca x P ricorrente (confermata da almeno 4 prelievi consecutivi), è risultata significativamente inferiore nel gruppo paracalcitolo rispetto al calcitriolo (18% vs. 33%). Occorre comunque considerare che sia la definizione di ipercalcemia che del prodotto Ca x P da considerare elevati, presentavano nello studio valori di riferimento decisamente superiori ai limiti consigliati dalla LG K/DOQI. Lo studio utilizza end-point surrogati anche se importanti per la loro potenziale correlazione con le conseguenze cliniche dovute all'iperparatiroidismo secondario; non erano comunque previste ulteriori valutazioni inerenti parametri clinici come la riduzione delle calcificazioni cardiache e dei tessuti molli, i rischi cardiovascolari e/o la riduzione della mortalità.

Nell'editoriale di Drueke sul N. Engl. J. Med. si sottolinea che esistono anche altri due studi di confronto fra paracalcitolo e calcitriolo che al contrario non rilevano differenze tra i due farmaci relativamente ai livelli plasmatici di calcio, al prodotto Ca x P e ai valori di PTH. Questi due studi non sono però mai stati pubblicati.

Tra gli studi osservazionali si citano i più rilevanti, anche in termini di dimensione del campione :

- uno studio di coorte storica (retrospettivo) effettuato su 67.399 pazienti emodializzati, nei quali a 36 mesi, la mortalità è risultata più bassa tra i pazienti trattati con paracalcitolo (n=29.021) rispetto a quelli trattati con calcitriolo (n=38.378): 18% vs. 22,3% per anno. Dopo 2 anni, la sopravvivenza è risultata superiore nei pazienti che sono passati a paracalcitolo (73%) rispetto a quelli che hanno fatto il passaggio inverso (64%). Il gruppo paracalcitolo ha inoltre mostrato un minore aumento percentuale della calcemia e della fosfatemia insieme ad una diminuzione più marcata del PTH.

L'assenza di randomizzazione e le possibili differenze esistenti nelle caratteristiche di base tra i due gruppi (es. età, razza, durata della dialisi, anamnesi per patologia cardiovascolare) non consentono di attribuire sufficiente attendibilità ai risultati; gli autori stessi dello studio concludono affermando che si rende necessaria una conferma dei risultati ottenuti con uno studio prospettico randomizzato.

- uno studio osservazionale retrospettivo che ha valutato la correlazione fra calcemia, fosforemia, aumento del PTH e mortalità cardiovascolare utilizzando due differenti modelli di correlazione. In tale studio solo una parte dei pazienti ha assunto analoghi della vitamina D e in particolare paracalcitolo. In generale anche in questo caso si conferma l'associazione fra la somministrazione del paracalcitolo e la riduzione della mortalità cardiovascolare. Gli autori dello studio sottolineano però la presenza di alcuni fattori potenzialmente confondenti, in particolare la presenza della sindrome da malnutrizione-infiammazione-cachessia e l'ampio margine di discrezionalità dei clinici nella scelta di trattare o non trattare i pazienti con analoghi della vitamina D, in rapporto al rischio cardiovascolare di base. Nelle conclusioni gli autori affermano che sono necessari studi randomizzati per confermare i risultati ottenuti.

### *Effetti collaterali e interazioni*

Gli effetti indesiderati più comunemente riscontrati (> 1%) in associazione alla terapia a base di paracalcitolo sono stati ipercalcemia, iperfosfatemia, disturbo a livello paratiroideo, prurito e alterazione del gusto verificatisi rispettivamente nel 4,7 %, 1,7 %, 1,2%, e 1,1% dei pazienti.

Da segnalare la incompatibilità con eparina in quanto il glicole propilenico, contenuto come eccipiente nella specialità medicinale, neutralizza l'effetto dell'eparina.

### **Cosa questo farmaco modifica/migliora, come modifica il trattamento di riferimento:**

L'induzione di più bassi livelli di ipercalcemia e/o iperfosfatemia con l'impiego di paracalcitolo rispetto a calcitriolo e una più rapida riduzione dei livelli di PTH potrebbero rappresentare utili vantaggi nel trattamento di pazienti dializzati con iperparatiroidismo secondario che non raggiungono i livelli target con il calcitriolo (eventualmente associato ai chelanti del fosforo); tali vantaggi derivano da livelli di evidenze molto deboli desumibili da un unico studio di confronto in cui l'endpoint principale non è risultato statisticamente significativo. I bias presenti negli studi osservazionali legati all'assenza di randomizzazione e alle differenze nelle caratteristiche di base tra i due gruppi confrontati non consentono di attribuire sufficiente attendibilità ai risultati ottenuti anche in termini di riduzione della mortalità a favore del paracalcitolo: questi risultati dovrebbero essere confermati da studi prospettici randomizzati.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Le recenti Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia, in merito al ruolo terapeutico della Vit.D e analoghi, affermano che “non vi è evidenza della superiorità di uno dei metaboliti o analoghi della Vit.D rispetto agli altri, con l’eccezione del colecalciferolo e del calcidiolo che risultano in genere meno attivi . Le LG K/DOQI, per quanto riguarda il beneficio sul rimodellamento osseo, correlato con i livelli ematici di PTH, raccomandano, nei pazienti con insufficienza renale cronica in stadio 5, l’uso del calcitriolo (sulla base dell’evidenza) o del paracalcitolo ed altri analoghi della vitamina D (sulla base di opinioni).

### Valutazione farmacoeconomica:

Il farmaco ai fini della rimborsabilità è stato collocato in classe A, è soggetto a prescrizione medica con piano terapeutico (PT). Il Paracalcitolo è inserito nel PHT (Prontuario della distribuzione diretta). Il prezzo ex-factory di 101 € a confezione (costo a fiala: 20,2 €); è previsto uno sconto obbligatorio del 7,92% sulle forniture cedute alle strutture del SSN ed è stato stabilito un tetto di spesa annuo pari a 5.574.000 €

Il costo di un trattamento settimanale con paracalcitolo al dosaggio medio-basso (3 fle da 5mcg/ml) è di circa 60 € rispetto al costo di circa 15 € per un trattamento settimanale con calcitriolo (4 fle da 1mcg) nel rapporto 4:1.

### Conclusioni

Nonostante il farmaco sia conosciuto ed utilizzato da parecchi anni negli Stati Uniti, i dati disponibili non sono sufficienti a definire in modo chiaro il suo ruolo in terapia sia rispetto agli altri composti a base di Vit.D o analoghi sia rispetto al cinacalcet. Finché i vantaggi evidenziati negli studi osservazionali non saranno confermati in studi randomizzati e controllati il paracalcitolo non dovrebbe essere considerato un’alternativa routinaria al calcitriolo.

L’indicazione riportata in scheda tecnica relativa all’impiego “in prevenzione” non è supportata da alcun dato di letteratura.

L’associazione di paracalcitolo con cinacalcet non è supportata da evidenze in quanto non sono stati condotti RCT che abbiano valutato l’efficacia dell’associazione cinacalcet + paracalcitolo rispetto a cinacalcet + calcitriolo.

Pertanto, in assenza di evidenze conclusive, il medico potrà scegliere di sostituire il calcitriolo con il paracalcitolo o di associare il calcitriolo con il cinacalcet nell’ambito di singole situazioni cliniche in cui pazienti emodializzati non riescano, con la terapia standard ottimizzata a raggiungere i valori target raccomandati<sup>a</sup> o in presenza di intolleranza al calcitriolo.

(<sup>a</sup>=iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al di sotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, calcemia corretta per l’albuminemia compresa tra 8,4 e 9,5 mg/dl e fosfatemia < 5,5 mg/dl)

### Bibliografia:

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 42:S1-S202, 2003 (suppl 3)
2. Sprague SM et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney International 2003; 63:1483-90.
3. Teng M. e al. Survival of patients undergoing Hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med 2003;349 (5): 446-456
4. Kalantar-Zadeh et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney International 2006; 7: 1-10
5. Martin K J e al. Paricalcitol dosing according to body weight or severity of hyperparathyroidism: a double-blind, multicenter, randomized study Am J Kidney Dis 2001;38 (5):S57-S63
6. Linderberg J e al. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. Clin Nephrol 2001;56:315-323
7. Martin KJ e al. 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the level of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. J Am Soc Nephrol 1998; 9 (8): 1427 – 32

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

8. Llach F. e al. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients by a novel vitamin D analogue: 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (4):S48-S54
9. Drueke T. e McCarron D. Paricalcitol as compared with calcitriol in patients undergoing hemodialysis: Editorial *N Engl J Med* 2003;349 (5): 496-499

Documento approvato nella seduta della CRF del 8 novembre 2007

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

***Documento relativo a:***

INDIRIZZI CLINICO-ORGANIZZATIVI PER LA DIAGNOSI E IL  
TRATTAMENTO DEL DISTURBO DA DEFICIT ATTENTIVO CON  
IPERATTIVITÀ (DDAI/ADHD) IN ETÀ EVOLUTIVA E PIANO TERAPEUTICO

Novembre 2007

## **Gruppo ADHD**

*Roberto Parisi*

*Antonio Pirisi*

*Flaviana Murru, Luca Ghedini*

*Nicoletta Modena, Davide Bretoni*

*Giancarlo Rigon, Stefano Trebbi, Paola Visconti, Simona Chiodo*

*Sacrato Leonardo*

*Donata Chiarini*

*Rita Zanella, Dora Suglia*

*Paolo Stagi, Valeria Savoia*

*Giustino Melideo, Maria Francesca Surace*

*Daniela Fabbri, Furio Lambruschi*

*Andrea Tullini, Serenella Grittani*

az. USL di Piacenza

az. USL di Parma

az. USL di Reggio Emilia

az. USL di Modena

az. USL di Bologna

az. OSP di Bologna

az. USL di Imola

az. USL di Ferrara

az. USL di Ravenna

az. USL di Forlì

az. USL di Cesena

az. USL di Rimini

*Elisabetta Frejaville, Francesca Ciceri*

Regione Emilia-Romagna  
Servizio salute mentale, dipendenze patologiche, salute nelle carceri

per gli aspetti della prescrizione farmacologica ha collaborato

*Daniela Campagnoli*

Regione Emilia-Romagna  
Servizio Politica del Farmaco

## **Indirizzi clinico-organizzativi per la diagnosi e il trattamento del Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività (DDAI/ADHD) in età evolutiva.\***

### **Introduzione**

Negli ultimi anni la definizione clinica del disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività, dei suoi criteri diagnostici e delle adeguate strategie terapeutiche è stata oggetto di numerosi studi che hanno permesso a diverse Società Scientifiche (es. *European Society of Child Adolescent Psychiatry*, *American Association of Pediatrics*, *American Academy of Child Adolescent Psychiatry*) ed Istituzioni Sanitarie Internazionali (es. *National Institute for Clinical Excellence* [NICE, UK], *National Institute of Mental Health* [NIMH, USA], di definire specifiche linee guida.

La Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (SINPIA), ha prodotto nel 2003 specifiche linee guida, pubblicate nel 2004 (Linee guida per la diagnosi e la terapia farmacologica del disturbo da deficit attentivo con iperattività in età evolutiva - Giornale di Neuropsichiatria dell'età evolutiva; Vol.24, Agosto 2004).

Il gruppo di lavoro sull'ADHD, costituito nell'ambito del Coordinamento Regionale NPIA, ha fatto riferimento a queste linee guida per definire, il protocollo clinico ed operativo per il miglioramento della assistenza ai bambini con ADHD in Emilia-Romagna.

### **Epidemiologia**

Gli indici di prevalenza del disturbo presentano differenze a seconda di come è stato selezionato il campione, di quali criteri di classificazione e/o quali fonti di informazioni o quali strumenti sono utilizzati.

Per quanto riguarda studi epidemiologici condotti in Italia:

- uno in Umbria e Toscana da Gallucci e collaboratori (1993), due in Emilia Romagna da Camerini e coll. (1999) e da Marzocchi e Cornoldi (2000) mostrano nella popolazione infantile generale una frequenza di circa il 4% (in pratica un bambino in ogni classe di 25 alunni) non dissimile dalle stime Nord Americane e Nord Europee.

- uno studio condotto a Cesena nel 2003 dai Servizi territoriali su una popolazione di 11.980 soggetti di età compresa tra 7 e 14 anni, ha dato una prevalenza di ADHD del 1.1% (131 casi).

- una valutazione condotta all'interno dei servizi territoriali della città di Bologna ha mostrato che i pazienti in carico al Servizio NPIA al giugno 2004, con diagnosi ICD-10 di F 90.0 (disturbo dell'attività e dell'attenzione) e F 90.1 (disturbo ipercinetico della condotta) erano pari al 1,2% dei 3.309 utenti 0-18 anni, pari a circa lo 0,1% sulla popolazione generale di pari età.

In generale, i servizi di Neuropsichiatria dell'Infanzia e Adolescenza (NPIA) dell'Emilia-Romagna utilizzano la classificazione diagnostica ICD 10 - raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) – che è una classificazione multiassiale dei disturbi neuro-psichiatrici del bambino e dell'adolescente (vengono cioè per ogni utente descritti, contemporaneamente, più aspetti utilizzando 5 assi di classificazione: psichiatrico, alterazioni dello sviluppo psicologico, ritardo mentale, condizioni organiche, condizioni socio-ambientali) permettendo così di rilevare le condizioni, anche di carattere medico, che si associano ad un dato disturbo.

Il SINP (Sistema Informativo della Neuropsichiatria territoriale in Emilia-Romagna), nel 2005 ha registrato la diagnosi di "sindromi ipercinetiche" (F90 – 90.9, secondo l'ICD 10) in 1.304 bambini di età 0-18 anni (2,1/1000 popolazione pari età; range da 1,3 a 2,5/1000 escludendo la realtà di Cesena), di cui 269 rappresentano i nuovi casi di ADHD diagnosticati nell'anno.

---

\*si utilizzerà l'acronimo ADHD ,che si riferisce alla classificazione DSM IV, per omologia con la terminologia utilizzata nel registro nazionale dell'ISS.

## LA CLASSIFICAZIONE DIAGNOSTICA

Una corretta definizione per il disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività è: livello inadeguato di attenzione e/o iperattività-impulsività rispetto allo stadio di sviluppo ad esordio prima dei sette anni di età.

La disattenzione, l'iperattività e l'impulsività sono comunemente noti come i sintomi chiave di questa sindrome e devono essere presenti in diversi contesti.

I due maggiori sistemi di classificazioni impiegati sono costituiti da ICD-10 ed DSM-IV (elaborato dall'Associazione Americana degli Psichiatri- APA). Vi sono differenze ed analogie di impostazione tra i due sistemi:

- ❑ L'ICD-10 privilegia un approccio diagnostico caratterizzato dalla ricognizione di pattern e caratteristiche descrittive del disturbo, per cui viene incoraggiata la selezione di una diagnosi che si avvicini il più possibile al quadro proposto, assumendo che le differenze siano dovute alla variazione dallo schema tipico. Quando c'è una buona evidenza della validità di condizioni in comorbidità, l'ICD già le considera in un unico codice diagnostico (Es.: disturbo ipercinetico della condotta).
- ❑ Nella formulazione della diagnosi il DSM-IV tiene conto della presenza di un certo numero di sintomi contenuti all'interno di una lista. Secondo questo approccio, quando i sintomi sono comuni a 2 o più disturbi, si incoraggia la selezione di tante diagnosi quante ne permettono i criteri diagnostici.

Con il tempo, questi due sistemi di classificazione internazionali si sono avvicinati ma, nonostante le rispettive definizioni di ADHD (DSM-IV) e DDAI (ICD-10) siano molto più simili, rimangono ancora delle differenze: la classificazione ICD-10 riconosce solo la combinazione di sintomi di deficit di attenzione e iperattività/impulsività; la classificazione DSM-IV riconosce tre sottotipi in base al grado di inattenzione e/o iperattività/impulsività riscontrati; l'ICD-10 riconosce una diagnosi di categoria separata di "disturbo ipercinetico della condotta" nel caso si riscontrino i sintomi generali di disturbo della condotta con la contemporanea presenza dei sintomi di disturbo ipercinetico (il DSM-IV diagnosticherebbe un disturbo della condotta in comorbidità)

La conseguenza di tali differenze è che i casi definiti secondo i criteri ICD-10 sono più puri, più gravi e in numero minore (l'incidenza del disturbo definito tramite ICD 10 viene calcolata nel 1-2 % dei bambini in età scolare).

Nel sistema di classificazione internazionale ICD 10, il paragrafo "Sindromi ipercinetiche – F90" è nel capitolo "Sindromi e disturbi comportamentali ed emozionali con esordio abituale nell'infanzia e nell'adolescenza".

Le UONPIA della Regione Emilia-Romagna adottano per la classificazione diagnostica l'ICD 10 al quale si fa riferimento quindi anche per la diagnosi di questo disturbo, utilizzando i seguenti codici:

F90.0: Disturbo combinato di Disattenzione e Iperattività;

F90.1 : Disturbo ipercinetico della Condotta.

Si riportano di seguito le direttive diagnostiche definite nell'ICD 10.



## **Direttive diagnostiche secondo l'ICD 10**

Le caratteristiche fondamentali del disturbo sono la compromissione dell'attenzione e l'iperattività. Entrambe sono necessarie per la diagnosi e devono essere evidenti in più di una situazione (ad esempio a casa, a scuola ecc). La compromissione dell'attenzione si manifesta con la prematura interruzione dei compiti e l'abbandono di attività non portate a termine. Il bambino passa frequentemente da un'attività all'altra, sembrando perdere interesse in un compito perché distratto da un altro. Questi deficit nella continuità e nell'attenzione devono richiedere una diagnosi solo se eccessivi in relazione al QI e all'età del bambino.

L'iperattività implica una eccessiva irrequietezza, specialmente nelle situazioni che richiedono una certa calma. Essa può comportare, a seconda della situazione, il correre e saltare di qua e di là, oppure alzarsi dalla sedia quando è il caso di restare seduto, o il chiacchierare e fare rumore eccessivamente o l'agitarsi e dimenarsi. Il parametro per la valutazione deve essere che l'attività è eccessiva rispetto a quanto ci si aspetta in quella situazione e rispetto ad altri bambini della stessa età e QI. Questa caratteristica comportamentale è più evidente in situazioni strutturate e organizzate che richiedono un grado elevato di autocontrollo comportamentale.

Caratteristiche associate che non sono sufficienti o necessarie per la diagnosi ma che concorrono a confermarla, comprendono: la disinibizione nei rapporti sociali; l'imprudenza in situazioni che comportano pericolo; l'infrazione impulsiva di regole sociali (es: difficoltà ad aspettare il proprio turno, ecc.)

I disturbi dell'apprendimento e la goffaggine motoria si verificano con indubbia frequenza e devono essere annotati separatamente (sotto F80-F89) quando presenti. Essi pertanto, non sono parte della diagnosi di sindrome ipercinetica.

Le turbe della condotta non costituiscono criteri di esclusione né di inclusione per la diagnosi principale, ma la loro presenza o assenza rappresenta la base della suddivisione principale della sindrome (vedi oltre al paragrafo "Diagnosi differenziale")

I caratteristici problemi del comportamento devono avere un esordio precoce (prima dei sette anni – come indicato nella determinazione Ministeriale del 19 Aprile 2007) e una lunga durata.

Prima dell'età scolare è difficile riconoscere il disturbo, a causa dell'ampia variabilità normale.

## **Diagnosi differenziale**

Sono frequenti i quadri misti; le sindromi da alterazione globale dello sviluppo psicologico hanno la precedenza quando sono presenti. I problemi maggiori nella diagnosi differenziale concernono la distinzione dai disturbi della condotta. La sindrome ipercinetica è diagnosticata con priorità rispetto al disturbo della condotta quando i suoi criteri sono soddisfatti. Tuttavia, l'iperattività e il deficit dell'attenzione di grado lieve sono frequenti nel disturbo della condotta. Quando sono presenti sia le caratteristiche dell'iperattività che quelle del disturbo della condotta e l'iperattività è generalizzata e marcata si deve porre diagnosi di "disturbo ipercinetico della condotta (F90.1).

Un ulteriore problema nasce dal fatto che l'iperattività e il disturbo dell'attenzione, di un tipo piuttosto diverso da quello che è caratteristico di una sindrome ipercinetica, possono presentarsi come manifestazioni delle sindromi ansiose e depressive. Perciò l'irrequietezza che fa tipicamente parte di alcune sindromi depressive non deve portare alla diagnosi di sindrome ipercinetica.

Allo stesso modo l'irrequietezza che è spesso parte di uno stato ansioso di grado marcato non deve portare a formulare una diagnosi di sindrome ipercinetica.

Se sono soddisfatti i criteri per una sindrome ansiosa (F40-F41-F43-F93), questa deve avere la precedenza sulla sindrome ipercinetica, a meno che non risulti chiara la presenza di quest'ultima, indicata da molti aspetti oltre all'irrequietezza. Similmente se sono soddisfatti i criteri per un disturbo dell'umore (F30-F39), la sindrome ipercinetica non deve essere diagnosticata in aggiunta semplicemente perché la concentrazione è indebolita e vi è agitazione psicomotoria.

La diagnosi di Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività esclude:

Sindrome da alterazione globale dello sviluppo psicologico (F84)  
Disturbi d'ansia (F40,F41,F43 e F93 )  
Disturbi dell'umore (F30-F39)  
Schizofrenia (F20)

### **PROTOCOLLO DIAGNOSTICO**

Non esistono test specifici per porre diagnosi di ADHD: questa è clinica, rappresenta un percorso complesso ove è indispensabile raccogliere informazioni da più fonti (anamnesi, test, esami bioumoriali, valutazione relazioni degli insegnanti, etc.).

Il presente protocollo è particolarmente adatto per la fascia d'età 6-12 anni, benché estensibile fino ai 18 anni.

Importante è una valutazione dei sintomi nell'ottica che:

- sono più gravi di quelli rilevati negli altri bambini della stessa età
- sono presenti in diversi contesti
- creano significativi problemi nella vita quotidiana (con compromissione significativa del funzionamento sociale, scolastico, lavorativo).

Inoltre in età prescolare è difficile formulare una diagnosi differenziale con altri disturbi e determinare con sicurezza la significativa compromissione del funzionamento globale: ciò rende spesso indispensabile la eventuale formulazione di una diagnosi provvisoria, pur raccomandando di evitare pericolose etichette diagnostiche in questa fascia di età.

#### **Il Protocollo diagnostico di seguito proposto prevede i seguenti passaggi:**

1. Anamnesi con i genitori
2. Osservazione e colloquio con il bambino/adolescente
3. Somministrazione di questionari e interviste diagnostiche
4. Misurazione del QI
5. Test neuropsicologici
6. Valutazione degli apprendimenti (anche visionando quaderni e pagelle)

#### **1. Anamnesi raccolta con i genitori**

Il percorso diagnostico parte dalla rilevazione dei sintomi che a volte può essere sospettata dagli insegnanti; pur essendo ad oggi possibile che siano gli stessi genitori, su indicazione della scuola, a rivolgersi alla NPIA per una prima valutazione, è altresì auspicabile che sia sempre più coinvolto il Medico di famiglia (Pediatra o MMG) che dovrebbe formulare una richiesta motivata di prima visita NPIA. La NPIA è tenuta a fornire al Medico di famiglia un ritorno informativo sia dell'avvio dell'iter diagnostico sia a conclusione della valutazione specialistica.

Sia a scopo diagnostico che terapeutico è opportuno verificare nella storia degli stessi genitori l'eventuale presenza dei sintomi ADHD. Inoltre è fondamentale raccogliere un'attenta anamnesi rispetto alla gravidanza e alla nascita (in particolare facendo riferimento ad eventuale esposizione del feto ad alcool e nicotina) e nei primi anni di vita.

### Supplemento di anamnesi

Elencare farmaci assunti in modo continuativo o ripetuto; Terapie pregresse; Terapie attuali.

Segnalare se fra le terapie eventualmente in corso o appena sospese compaiono le seguenti specialità farmacologiche: betaagonisti; antistaminici; benzodiazepine; fenobarbital; antiepilettici.

Segnalare l'eventuale presenza all'anamnesi delle seguenti forme patologiche o eventi traumatici: forme asmatiche; bronchiti croniche; broncospasmo; forme allergiche curate farmacologicamente; epilessia; patologia tiroidea; trauma cranico; segni o sintomi riferibili ad ipertensione endocranica; situazioni favorevoli l'insorgenza di intossicazioni da piombo: provenienza da aree particolarmente industrializzate, contatti con vernici o vecchi intonaci, rilevazione di una piombemia con valori superiori alla soglia patologica di 40 mg/dl.

### **2. Osservazione e colloquio col bambino/adolescente:**

L'intervista al bambino dovrebbe iniziare mettendo in risalto le risorse che il bambino possiede per poi indagare il modo in cui il bambino percepisce i propri problemi (dovuti all'ADHD o ad altri disturbi correlati). Solo alla fine si esaminerà il funzionamento del bambino a casa, a scuola o con i coetanei.

Va considerato che l'osservazione in ambulatorio, almeno inizialmente, può trarre in inganno, in quanto il bambino con ADHD può non manifestare alcun sintomo in situazioni nuove, altamente strutturate e non troppo prolungate nel tempo.

Le difficoltà attentive sono facilmente rilevabili durante la somministrazione dei test di livello e di quelli neuropsicologici e durante il colloquio clinico.

### **3. Somministrazione di questionari e interviste ai genitori e al bambino/adolescente:**

Tra i questionari maggiormente utilizzati, per la raccolta di informazioni, da parte dei genitori, su un ampio spettro di sintomi emotivi e comportamentali osservati nel figlio si raccomanda la *Child Behavior Checklist (CBCL)* di Achenbach (1991), di cui esiste un adattamento italiano (i dati normativi della *checklist* sono in via di pubblicazione). Per la raccolta di informazioni, sempre da parte dei genitori, sui sintomi cardine del disturbo ADHD si propone la scheda **SDAG** di Cornoldi. I dati in essa riportati vanno integrati con quelli dell'analoga scheda **SDAI**, predisposta per gli insegnanti (Cornoldi et al., 1996, 1999).

Tra i questionari è anche possibile utilizzare: le scale di Conners (Conner's Rating Scale / Conner's Parent & Teacher Rating Scale-revised (CPRS-R; CTRS-R; Conners 1997; validazione della versione italiana in corso); il Disruptive Behavior Disorder Rating Scale (DBD; Pelham 1992; versioni validate italiane: SCOD-I e SCOD-G, Marzocchi et al. 2001; Marzocchi et al. inviato per la pubblicazione); ADHD Rating Scale -IV (DuPaul et al; 1998, di cui esiste una versione italiana curata da Marzocchi e Cornoldi).

Come interviste diagnostiche, che vanno associate ai questionari per esplorare l'intera gamma della psicopatologia, si consiglia la Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime version (K- SADS-PL) che è stata adattata da Kaufman et al. (1997) dalla versione originale di Puig-Antich et al (1980), di cui esiste versione in italiano ed. Erickson. Si ricordano inoltre l'intervista semistrutturata di Barkley (ADHD parent interview) e la PICS, *Parent Interview for Children Symptoms, revised for DSM-IV* (PICS IV, Ickowicz et. al. 2002 di cui è in corso la validazione della versione italiana).

Con il bambino, per la rilevazione dei più comuni sintomi depressivo-ansiosi che si possono intrecciare al disturbo ADHD si raccomanda l'uso di questionari *self-report* ( *ad esempio Children Depression Inventory, CDI, Kovacs 1992; Multidimensional Anxiety Scale for Children, MASC, March 1997*). Questi strumenti, per quanto sensibili, non hanno requisiti di specificità tali da

consentire una diagnosi e per questo vanno associati ad altri strumenti diagnostici (test proiettivi, per ciò che riguarda la diagnosi differenziale con i disturbi dell'umore e i disturbi d'ansia; colloquio; osservazione comportamentale).

#### **4. Valutazione dell'intelligenza e del profilo cognitivo:**

La misurazione del livello intellettivo va fatta con la scala WISC-R, applicata interamente, o ancora meglio con la scala WISC 3, dove sono presenti subtest sulla disattenzione e la velocità di elaborazione. Oltre a fornire informazioni utili rispetto alla presenza di un disturbo specifico di apprendimento (DSA), le prestazioni ai sub-test di *Ragionamento aritmetico*, *Memoria di cifre* e *Cifrario* (espressione di un supposto fattore di "distraibilità") possono essere messe in relazione ad altri dati sul funzionamento cognitivo del soggetto ADHD.

#### **5. Valutazione neuropsicologica:**

Tra i test più usati allo scopo di evidenziare caratteristiche di impulsività e di disattenzione si propone, per una prima valutazione, una prova di appaiamento di figure (*Matching Figures Test*, MFT) e una prova di attenzione sostenuta (*Continuous Performance Test*, CPT); di queste prove esiste un adattamento italiano a cura di Cornoldi.

Per la valutazione dell'attenzione esiste uno strumento alternativo, il *Test delle Campanelle* (modificato) di Biancardi e Stoppa. Per la valutazione delle capacità di pianificazione si consiglia la *Torre di Londra*. Per l'esame delle funzioni esecutive il *Wisconsin test card*

#### **6. Valutazione degli apprendimenti:**

Si raccomanda l'utilizzo di prove standardizzate, sia per quanto riguarda le competenze di lettura/scrittura sia per quanto riguarda le capacità di calcolo e di *problem-solving*. A tale scopo sono disponibili le *Prove di Lettura MT* di Cornoldi e la *Batteria per la valutazione della dislessia e disortografia* di Sartori e Job. Le competenze nell'area matematica possono essere valutate con le prove messe a punto da Cornoldi e Lucangeli o prove di Malaguti e Giovanardi Rossi.

### **RESTITUZIONE DELLA DIAGNOSI AI GENITORI**

Deve essere condotta dagli stessi operatori che hanno condotto l'assessment clinico, per cui si ritiene particolarmente rilevante puntare ad una attenta ed articolata restituzione del quadro diagnostico alla coppia genitoriale, volta alla comprensione del sintomo, sia in termini informativi, ("Che cos'è l'ADHD?") sia in termini di senso psicopatologico ("che significato riveste in termini intrapsichici e relazionali?"). A partire da tale condivisione di senso potrà essere strutturato un lavoro di counselling alla coppia genitoriale, con eventuale utilizzo di schede di osservazione del comportamento del bambino e dei relativi vissuti genitoriali, e/o con l'intervento strutturato di Parent Training.

La stessa restituzione, esposta in termini che siano ben comprensibili, andrà fatta anche al bambino. Una nota scritta contenente la sintesi diagnostica e le indicazioni terapeutiche andrà inviata al Medico di famiglia (Pediatra o MMG).

## PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Un trattamento per l'ADHD *personalizzato* deve tener in considerazione il fatto che il bambino non solo ha problemi di inattenzione, iperattività e impulsività, ma spesso presenta disturbi associati quali il disturbo della condotta, il disturbo dell'apprendimento e un funzionamento sociale e accademico deficitario.

Il trattamento dell'ADHD si basa su un *approccio multimodale*: in Europa, dove le attitudini cliniche e le restrizioni legali hanno limitato l'uso degli psicostimolanti, le linee guida cliniche (Taylor et al. Eur Child Adolesc Psychiatry (Suppl1) 13:1/7-1/30 -2004) raccomandano un primo intervento basato su rigorosi ed intensi approcci psicosociali quali: interventi comportamentali, terapia cognitiva-comportamentale, parent training, supporto per gli insegnanti/ teacher training.

Un intervento di questo tipo si colloca in relazione ai diversi assi dell'ICD-10, lavorando parallelamente e trasversalmente sulle diverse componenti dall'asse I all'asse V dalle misure centrate sul paziente a quelle centrate sulla famiglia e sull'ambiente (Remschmidt, 2001)

I genitori, gli insegnanti e lo stesso bambino devono essere sempre coinvolti nella messa a punto di un programma terapeutico individualizzato sulla base dei sintomi più severi e dei punti di forza identificabili nel singolo bambino.

Per la descrizione dettagliata delle tecniche psicoeducative e del trattamento farmacologico, si rimanda alle specifiche linee guida elaborate dalla SINPIA (Giornale di Neuropsichiatria dell'età evolutiva; Vol.24, Agosto 2004) di cui si riporta di seguito una breve sintesi.

Se vi è una risposta incompleta al trattamento comportamentale è allora indicato iniziare il trattamento farmacologico. Non è previsto, né auspicabile il solo trattamento farmacologico, in quanto numerosi studi dimostrano come i migliori risultati si ottengano lavorando sui diversi aspetti della vita della persona (individuali, famiglia, scuola), aggiungendo il trattamento farmacologico laddove sia strettamente necessario.

Va altresì considerato che un eventuale intervento esclusivamente farmacologico potrebbe risultare ulteriormente stigmatizzante, portando a ritenere il "disturbo" come "malattia" e deresponsabilizzando chi interagisce con il ragazzo.

### **Gli interventi psicoeducativi:**

L'approccio psicoeducativo è costituito da una varietà di interventi accomunati dall'obiettivo di modificare l'ambiente fisico e sociale del bambino al fine di modificarne il comportamento. Tali interventi sono focalizzati a garantire al bambino maggiore struttura, maggiore attenzione e minori distrazioni. Le modificazioni ambientali sono implementate istruendo genitori ed insegnanti su specifiche tecniche di ricompensa per comportamenti desiderati (rinforzo positivo, token economy) o del costo della risposta/ perdita di privilegi per il mancato raggiungimento degli obiettivi desiderati e per l'attuazione di comportamenti non adattivi.

In generale gli interventi psicoeducativi diretti sul bambino/adolescente sono basati su tecniche cognitive-comportamentali e metacognitive tarate per età e focalizzate su:

- problem solving: riconoscere il problema, generare soluzioni alternative, pianificare la procedura per risolvere il problema, scegliere una delle possibili soluzioni, mettere in atto la soluzione scelta e valutarne l'efficacia. Il problem-solving è un processo dinamico, in cui se la soluzione scelta risulta essere non adatta è necessario essere in grado di rivalutare il processo e scegliere una soluzione alternativa;

- autoistruzioni verbali al fine di acquisire un dialogo interno che guidi alla soluzione delle situazioni problematiche;

- stress inoculation training: indurre il bambino/ adolescente ad auto-osservare le proprie esperienze e le proprie emozioni, soprattutto in coincidenza di eventi stressanti e, successivamente, aiutarlo ad

esprimere una serie di risposte alternative adeguate al contesto. La acquisizione di queste risposte alternative dovrà sostituire gli atteggiamenti impulsivi ed aggressivi.

Tali interventi individuali sul bambino devono essere associati ad interventi comportamentali sulla famiglia (parent training) e sulla scuola con consulenza agli insegnanti (teacher training).

Il parent training è un percorso formativo ormai strutturato e consolidato, volto a fornire ai genitori di bambini con ADHD informazioni sul disturbo e competenza in alcune strategie educative adeguate alle problematiche del bambino.

Il percorso formativo si realizza aiutando i genitori a individuare, fra una serie di procedure proposte nel training, gli strumenti utili per la corretta gestione cognitiva e comportamentale del figlio nelle diverse situazioni, tentando quindi soluzioni diverse da quelle già sperimentate.

L'obiettivo è l'incremento delle abilità genitoriali nel gestire i problemi che quotidianamente possono insorgere nell'educazione dei figli e con la scuola, valorizzando e potenziando le abituali competenze psicopedagogiche genitoriali di consegnare "regole" per l'apprendimento di comportamenti adattivi e sociali.

Il Parent Training è composto di 10 sedute semi-strutturate secondo il manuale di Vio, Marzocchi e Offredi (Il bambino con deficit di attenzione/iperattività: diagnosi psicologica e formazione dei genitori, Erickson, Trento, 1999) che include una serie di informazioni sull'ADHD e altre attività formative relative alla comprensione del problema e l'applicazione di strategie comportamentali. Deve durare almeno 4 mesi e si consiglia di applicarlo in gruppo (5-6 coppie). E' utile raccogliere delle misure pre e post trattamento sui comportamenti del bambino e sul senso di competenza dei genitori per monitorare l'andamento dell'intervento proposto.

Obiettivi del parent-training sono: ridurre i problemi comportamentali ed emotivi a casa; migliorare il rapporto tra genitori e bambino; stabilire regole e routines familiari con le quali essere coerenti; insegnare ai genitori efficaci strategie quali ad esempio l'uso del rinforzo positivo, il costo della risposta, il time out per gravi forme di disubbedienza..

Gli interventi sulla scuola sono focalizzati sul comportamento del bambino e possono essere sia integrati nelle routine scolastiche per tutti gli alunni che focalizzati sui singoli bambini.

La consulenza sistematica agli insegnanti include 4 incontri secondo le indicazioni del testo di Cornoldi e collaboratori (Cornoldi, De Meo, Offredi e Vio, 2001); consiste in una serie di attività di osservazione e comprensione delle caratteristiche del bambino per modulare le richieste degli insegnanti e ridurre i comportamenti disfunzionali del bambino con ADHD.

La consulenza sistematica agli insegnanti deve avere diversi obiettivi: 1) informare sulle caratteristiche dell'ADHD e sul trattamento che viene proposto; 2) fornire appositi strumenti di valutazione (questionari e tabelle di osservazione) per completare i dati diagnostici; 3) mettere gli insegnanti nella condizione di potenziare le proprie risorse emotive e migliorare la relazione con l'alunno; 4) spiegare come utilizzare specifiche procedure di modificazione del comportamento all'interno della classe; 5) informare su come strutturare l'ambiente classe in base ai bisogni e alle caratteristiche dell'alunno con ADHD; 6) suggerire particolari strategie didattiche, per facilitare l'apprendimento dell'alunno con ADHD; 7) spiegare come lavorare, all'interno della classe, per migliorare la relazione tra il bambino con ADHD e i compagni.

### **Trattamento farmacologico:**

Dal suppl. GU n. 106 del 24 aprile 07, ove sono pubblicate le determinazioni del 19 aprile riguardanti la autorizzazione alla immissione in commercio del Ritalin e dello Strattera, si ricavano le seguenti principali raccomandazioni.

I farmaci registrati in Italia per la terapia farmacologica dell'ADHD sono il Metilfenidato somministrato in base al peso corporeo, (mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due-tre dosi die) e l'Atomoxetina somministrata in base al peso corporeo (mediamente 1.2 mg/kg/dose in singola dose giornaliera, raramente in due dosi dimezzate).

Il farmaco di scelta è il Metilfenidato, che inizia a mostrare la sua attività clinica dopo circa trenta minuti dalla somministrazione orale; raggiunge il picco di concentrazione e attività dopo un'ora; la sua attività terapeutica dura circa 3-5 ore, per cui viene solitamente somministrato 2-3 volte al giorno. In genere il farmaco viene somministrato durante la frequenza scolastica e si attua, quando possibile, una sospensione nei periodi di vacanza estiva.

La somministrazione di Metilfenidato dovrebbe iniziare alla dose di 5-10 mg al mattino e successivamente titolato in 2-3 somministrazioni giornaliere.

Normalmente la dose giornaliera è di 10-50 mg/die; la dose media giornaliera è di 20-35 mg; la dose massima/die è di 60 mg. In pochi casi è sufficiente 1 dose/die. La titolazione attenta e il monitoraggio costante della terapia farmacologica permettono una maggiore efficacia. E' necessaria una titolazione graduale ed individualizzata delle dosi. La formulazione disponibile è di 10 mg.

Prima della somministrazione di metilfenidato è opportuno eseguire, anche con la collaborazione del medico di famiglia, un esame ematologico di routine, una visita medica generale con annotazione di peso ed altezza, un ECG.

Il giorno della prima somministrazione, si misurano i segni vitali e quindi, dopo avere ottenuto il consenso informato scritto dei genitori e l'assenso del bambino, si procede somministrandone 5 o 10 mg, assieme alla colazione. Vanno quindi valutati, nel corso della mattina, l'eventuale comparsa di effetti indesiderati, in particolare effetti gastrointestinali, cefalea, eccitazione-disforia, tic ed altri movimenti involontari, tachicardia.

Va anche valutata l'efficacia sulle funzioni attentive (test specifici), sulla tenuta in attività scolastiche, sulla tenuta in un colloquio, sul controllo dell'iperattività e raccolta la valutazione soggettiva del bambino.

L'Atomoxetina deve essere somministrata inizialmente ad una dose totale giornaliera di circa 0,5 mg/kg. La dose iniziale deve essere mantenuta per almeno 7 giorni, prima di aumentare progressivamente, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità .

Sulla base del giudizio clinico di efficacia, si può passare ad un dosaggio intermedio di circa 0.8 mg/Kg/dose, oppure direttamente alla dose di mantenimento consigliata, che è di circa 1,2 mg/kg/die. Dosi superiori a 1,2 mg/kg/die non hanno dimostrato benefici ulteriori sulla base degli studi controllati, ma possono, sulla base del giudizio clinico essere valutate in casi specifici (es. 1,5mg/kg/die). Non è stata sistematicamente valutata la sicurezza di dosi singole superiori a 1,8mg/kg/die o di dosi totali giornaliere superiori a 1,8 mg/kg. La somministrazione dovrebbe essere in una singola dose, al mattino o alla sera. Solo in caso di problemi di tollerabilità la dose può essere frazionata in due somministrazioni. Le formulazioni disponibili sono di 10, 18, 25, 40 e 60 mg.

Solo per il Metilfenidato la prima dose (dose test) deve essere somministrata in ambiente protetto (Ambulatorio o DH del Centro di riferimento).

### **Altri farmaci**

Gli antidepressivi triciclici, gli SSRI, gli antipsicotici, i neurolettici, le benzodiazepine e altri farmaci ad azione sul SNC, vengono talora utilizzati nella terapia farmacologica di soggetti affetti da ADHD. In genere si tratta di casi di comorbidità in cui è necessario associare ai suddetti, farmaci elettivi per l'ADHD, altre sostanze specifiche per le patologie associate all'ADHD.

## Schema di sintesi per il trattamento farmacologico dell'ADHD

<i>Farmaco</i>	<b>Metilfenidato</b>	<b>Atomoxetina</b>
<i>Esami prima della prescrizione/ somministrazione</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accurato esame fisico, anamnesi personale positiva per epilessia, valutazione basale di tutta la possibile psicopatologia, rischio cardiovascolare</li> <li>- Esame ematologico di routine, una visita medica generale con annotazione di peso ed altezza, un ECG.</li> </ul>	- Accurato esame fisico, anamnesi personale positiva per epilessia , valutazione basale di tutta la possibile psicopatologia, rischio cardiovascolare
<i>Dosi</i>	Mediamente 0,3-0,6 mg/kg/dose in due-tre dosi die	1.2 mg/kg/dose in singola dose giornaliera
<i>Somministrazione della prima dose</i>	In ambiente protetto (ambulatorio-centro di riferimento) Misurazione segni vitali e valutazione nel corso della mattinata effetti collaterali: <ul style="list-style-type: none"> <li>- effetti gastrointestinali</li> <li>- cefalea,</li> <li>- eccitazione-disforia,</li> <li>- tic ed altri movimenti involontari,</li> <li>- tachicardia.</li> </ul>	/
<i>Somministrazione</i>	2-3 somministrazioni giornaliere	Singola dose (mattino o sera)
<i>Dose giornaliera</i>	10-50 mg/die	Dose iniziale: 0,5 mg/kg da mantenere per 7 giorni e poi aumento progressivo fino a 1,2 mg/kg/die (dose di mantenimento)
<i>Dose media giornaliera</i>	20-35 mg /die	0.8 mg/Kg/dose
<i>Dose massima</i>	60 mg /die	1,8mg/kg/die
<i>Attività clinica del farmaco</i>	Inizio: 30' dopo somministrazione	Effetto terapeutico a partire dalla 4° settimana di somministrazione
<i>Durata attività terapeutica</i>	3-5 ore	
<i>Altro</i>	Controllo alla I e alla IV settimana Somministrazione durante frequenza scolastica- sospensione mesi estivi	Controllo alla I e alla IV settimana Effetto si manifesta in maniera graduale e progressiva. Necessari 2 mesi per una valutazione attendibile

## PERCORSO ORGANIZZATIVO

Il percorso organizzativo di seguito proposto ha la finalità di uniformare il percorso diagnostico per i casi con sospetto ADHD e monitorare i percorsi terapeutici messi in atto per questi pazienti.

Nella maggioranza dei casi il percorso diagnostico inizia con un problema rilevato in ambito scolastico, di disattenzione e/o di iperattività. Nella attuale pratica clinica il bambino con ADHD può giungere all'ambulatorio di NPIA inviato dal medico di famiglia, anche su consiglio degli insegnanti. In tutti i casi il Medico di Famiglia (Pediatra o MMG) va informato dell'avvio dell'iter



diagnostico, della sua conclusione, della eventuale conferma della diagnosi dell'avvio di un progetto terapeutico e/o della eventuale prescrizione farmacologica.

A livello dell'ambulatorio di NPIA, viene svolta la valutazione diagnostica utilizzando il protocollo condiviso sopra proposto ed in seguito, nei casi da trattare, viene messa in atto la presa in carico assistenziale secondo un progetto terapeutico individualizzato.

All'interno di ogni UONPIA aziendale, viene individuato il Team multiprofessionale di riferimento con specifica formazione e competenza in tema di ADHD; a seconda della specifica organizzazione aziendale viene definito e formalizzato il percorso assistenziale, ivi comprese le modalità di relazione funzionale fra gli operatori di base ed il Team ADHD.

Si rimanda agli allegati A e B per la definizione del percorso clinico-assistenziale e la flow-chart di riferimento.

A seguito della immissione in commercio del Metilfenidato e della Atomoxetina, presso l'Istituto Superiore di Sanità, è stato istituito un Registro nazionale ADHD, coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Il Registro avrà la durata di due anni, e la popolazione di riferimento sarà costituita da bambini e ragazzi di età superiore ai 6 anni con diagnosi di ADHD con indicazione al trattamento farmacologico.

Questo Registro è disegnato per monitorare l'uso del Metilfenidato e della Atomoxetina, in associazione ad altri interventi terapeutici (farmacologici e non), a medio e lungo termine, in soggetti affetti da ADHD.

La Regione Emilia Romagna individua presso ogni ASL un Centro ADHD competente anche nella prescrizione farmacologia, cui compete anche la compilazione delle schede individuali del Registro ADHD, ISS.

### ***Il programma regionale per l'assistenza ai minori con ADHD, prevede le seguenti Azioni:***

#### La UONPIA aziendale:

- individua il Team di riferimento (almeno un medico Neuropsichiatra ed uno Psicologo) cui è riconosciuta competenza e/o esperienza in tema di ADHD;
- individua il "responsabile" del Team e la sede operativa dello stesso (una o più, a seconda della locale programmazione); il responsabile del Team sarà anche il referente aziendale per il gruppo di Coordinamento regionale del Programma ADHD,
- individua formalmente le funzioni e le responsabilità delegate al Team, i necessari interventi di aggiornamento e formazione, etc.
- si fa garante, tramite specifico protocollo, dei necessari collegamenti dei Team ADHD con gli altri livelli aziendali (es. Ufficio Farmaceutico, Distretto, etc.) con le UO NPIA aziendali (territoriali e/o ospedaliere), che insistono nel territorio di riferimento aziendale, i competenti servizi dell'Assessorato regionale Politiche per la Salute ed il coordinamento regionale;
- avvia tutti i necessari provvedimenti operativi (diretti o mediati dalle strutture distrettuali o EE.LL.) per lo specifico collegamento con le istituzioni scolastiche locali, finalizzati a completare l'iter integrato di assistenza all'alunno con ADHD residente nel territorio di riferimento
- avvia i dovuti collegamenti con le associazioni familiari per il necessario coinvolgimento nella valutazione di qualità condivisa (partecipazione alla programmazione degli interventi per quanto di competenza in tema di soddisfazione dell'utente)

### La Regione:

- chiede formalmente alle Aziende sanitarie di comunicare il Centro Prescrittore autorizzato per il trattamento farmacologico ai minori con ADHD ed il nominativo del Responsabile del Team/Centro Prescrittore.
- attiva un formale Coordinamento per la costruzione della “rete regionale per l’ADHD”. Per questo procede alla individuazione di un referente ADHD (nell’ambito del Coordinamento regionale dei Responsabili NPIA), con il mandato di:
  - a) supportare la organizzazione della rete regionale dei Team/Centri Prescrittori per ADHD
  - b) monitorare l’andamento del registro dei pazienti con ADHD (costruzione cartella, eventuali modifiche SINP, adeguamento ISS, report periodici, etc.)
  - c) adottare i necessari provvedimenti per il collegamento funzionale con gli altri Centri regionali della rete ADHD, ivi compreso l’assolvimento del debito informativo e la condivisione della analisi dei risultati
  - d) tiene i contatti con il progetto ISS e con l’Area Neuropsichiatria Infantile dell’Assessorato Politiche per la Salute dell’Emilia-Romagna, anche per eventuali ulteriori collegamenti di competenza con gli altri servizi regionali (Farmaceutico; Cure Primarie; etc.)
  - e) propone eventuali necessità di formazione specifica tesa ad adeguare ed uniformare il livello ottimale di appropriatezza degli interventi offerti dalla “Rete regionale ADHD” da parte delle molteplici professionalità (pediatri di libera scelta, ospedalieri, di comunità; medici di medicina generale; psicologi; neuropsichiatri infantili; operatori della riabilitazione, etc.)
- attiva le usuali procedure per quanto riguarda la attuazione della normativa per gli aspetti attinenti la prescrizione di metilfenidato e di atomoxetina.

### **Il sistema informativo**

Vista la attuale esistenza del sistema informativo SINP già in uso presso le Unità Operative di NPIA (UONPIA), attualmente in via di adeguamento al sistema informativo regionale per la salute mentale, dovranno essere intraprese iniziative che tendano ad integrare le modalità di registrazione dei casi con ADHD per entrambi gli obiettivi informativi (ISS e SINP) sia allo scopo di non appesantire inutilmente il lavoro di immissione degli stessi dati in due diversi sistemi informativi sia per favorire il monitoraggio di appropriatezza dei percorsi assistenziali di tutti i minori con ADHD indipendentemente dalla decisione di avviare il trattamento farmacologico.

A tale scopo si dovrà prevedere di:

- valutare quali dei dati richiesti nella scheda di progetto ISS sono già oggetto di registrazione nella cartella individuale SINP;
- valutare eventuali ulteriori costi per l’adeguamento della scheda SINP alla prescrizione farmacologia (quale modello sperimentale, riproducibile per eventuali altri trattamenti farmacologici di altre patologie neuropsichiatriche);
- dotare la sede (del “Centro”) di postazione informatica con terminale SINP;
- costruire una apposita “interrogazione” al SINP per valutare l’attuale percorso assistenziale (n. e tipologia di prestazioni; carico di lavoro; rapporti con la scuola; certificazione L. 104/92, etc.) dei bambini con ADHD finalizzata a valorizzare e monitorare l’impegno di miglioramento assistenziale a tutti i bambini con diagnosi di ADHD (non solo quelli in trattamento farmacologico).

## ALLEGATO A: IL PERCORSO CLINICO-ASSISTENZIALE

La approvazione del Metilfenidato e della Atomoxetina per il trattamento dell'ADHD è vincolata alla predisposizione di piani terapeutici individuali.

L'autorizzazione all'immissione in commercio di questi due farmaci in Italia, dispensabili da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rende quindi necessario il monitoraggio dell'uso di queste sostanze nella popolazione pediatrica affetta dalla Sindrome da iperattività con deficit di attenzione (ADHD), qualora trattata con questi farmaci, al fine di garantirne la sicurezza d'uso.

Per soddisfare questa necessità è stato istituito un Registro nazionale coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Il Registro avrà la durata di due anni, e la popolazione di riferimento sarà costituita da bambini e ragazzi di età superiore ai 6 anni e in età adolescenziale.

Il Registro sarà compilato presso il Centro prescrittore

La allegata flow-chart, costruita sulla base di quanto previsto dalla delibera GR n. 911/2007 per la standardizzazione dei processi clinico-assistenziali in NPIA, prevede, in sintesi, che:

- Le prime prescrizioni del Metilfenidato e dell'Atomoxetina vengono effettuate dal NPI del Centro Prescrittore che, come detto, per la Regione Emilia Romagna coincide con le UO NPIA Aziendali.

Tale Centro Prescrittore dopo aver curato la prima somministrazione, in ambiente sanitario per il Metilfenidato, è tenuto a valutare efficacia e tollerabilità del farmaco per almeno il primo mese. E' necessario un controllo clinico alla prima e alla quarta settimana per confermare la prescrizione. Successivamente le prescrizioni potranno essere effettuate dal NPI delle strutture territoriali o dal Pediatra di Libera scelta o medico di medicina generale.

Il bambino sarà ricontrollato presso il Centro prescrittore a 6, 12, 18 e 24 mesi e dovrà essere verificata annualmente l'opportunità di interruzione temporanea (es. mesi estivi) o definitiva della terapia.

Alle visite mensili e semestrali del follow up vengono valutati e registrati: i segni vitali, l'accrescimento, eventuali effetti indesiderati.

Inoltre:

A) Alle visite mensili di follow-up, *ADHD Rating Scale* o *SNAP-IV* effettuate presso NPI e/o PLS.

B) Alle visite semestrali presso il centro di riferimento vanno valutati:

- *ADHD Rating Scale* o *SNAP-IV*;
- Questionario per genitori e per insegnanti (*Conner's Parent & Teacher RS*);
- Osservazione del bambino in situazione non strutturata, colloquio, esame psichico e neurologico del bambino/ adolescente;
- Scale di autovalutazione per ansia e depressione (*MASC* e *CDI*);
- *C-GAS* e *CGI*.

Il team di riferimento in accordo con l'équipe territoriale referente del caso discuterà con i genitori della diagnosi e dei diversi aspetti dell'intervento, in particolare delle prospettive terapeutiche e della verifica degli interventi psicoeducativi.

Sono ammessi al protocollo i minori di età superiore ai 6 anni e in età adolescenziale con diagnosi (ICD 10) di:

- F90.0
- F90.1

Al termine di un anno di sperimentazione delle presenti linee di indirizzo, a seguito di valutazione dei dati clinici, sarà possibile effettuare eventuali integrazioni, modifiche e aggiornamenti del presente protocollo. A tale scopo viene istituito un team di lavoro con i Referenti dei Centri prescrittori regionali che si incontreranno regolarmente per discutere e monitorare l'andamento del Registro.

**FLOW-CHART 1: ACCOGLIENZA, DIAGNOSI, PRESA IN CARICO**

**Attori**

Pediatri  
Scuola  
Famiglia

NPI/PSI logop.  
fisiot. Educatori prof.  
Psicomotricisti

NPI, logop.,  
educatori prof.  
Psicomotricista

NPI/PSI, logop.,  
educatori prof.  
Psicomotricista

NPI/PSI, logop.,  
educatori prof.  
Psicomotricista

**Strumenti utilizzati**

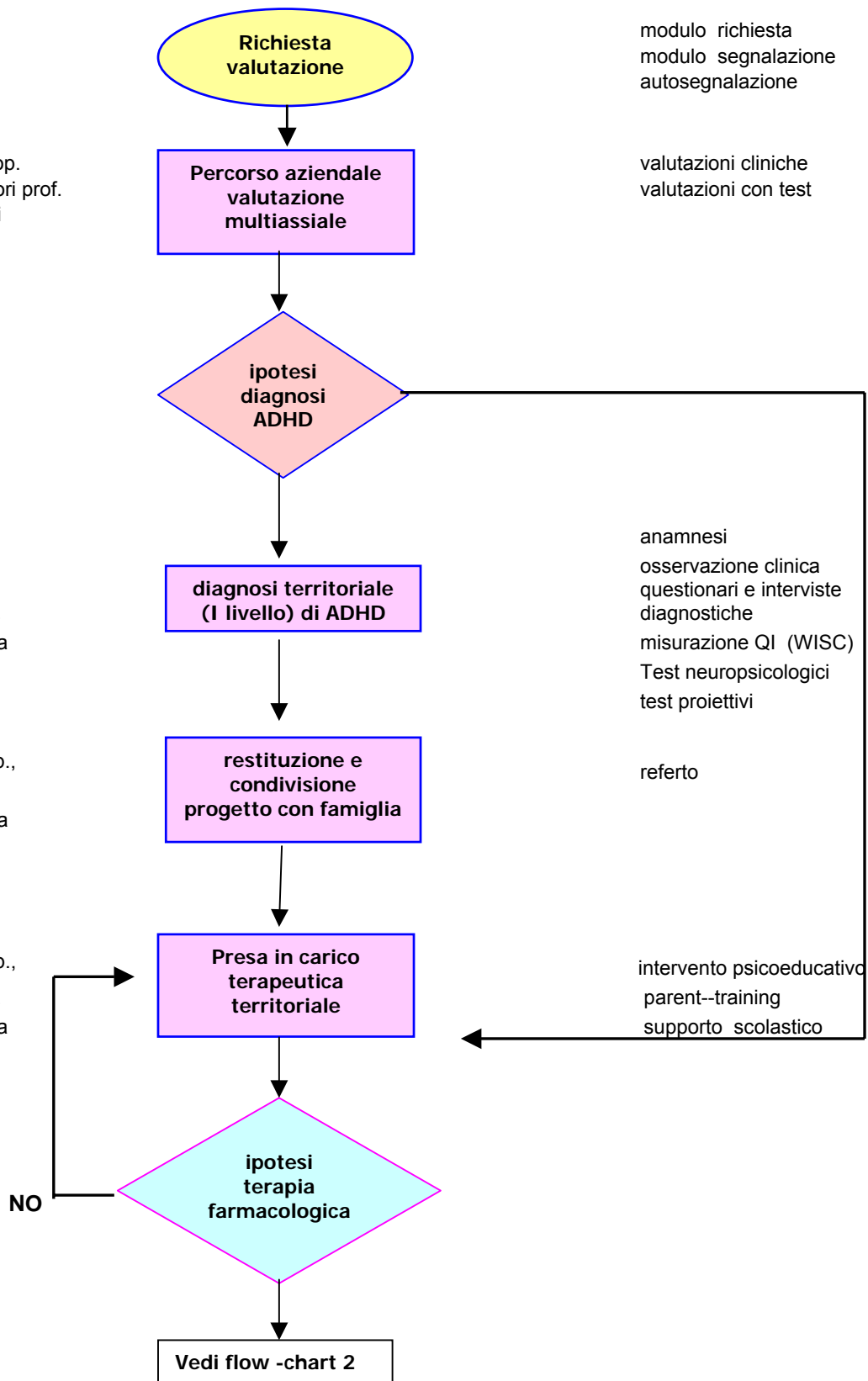
modulo richiesta  
modulo segnalazione  
autosegnalazione

valutazioni cliniche  
valutazioni con test

anamnesi  
osservazione clinica  
questionari e interviste  
diagnostiche  
misurazione QI (WISC)  
Test neuropsicologici  
test proiettivi

referto

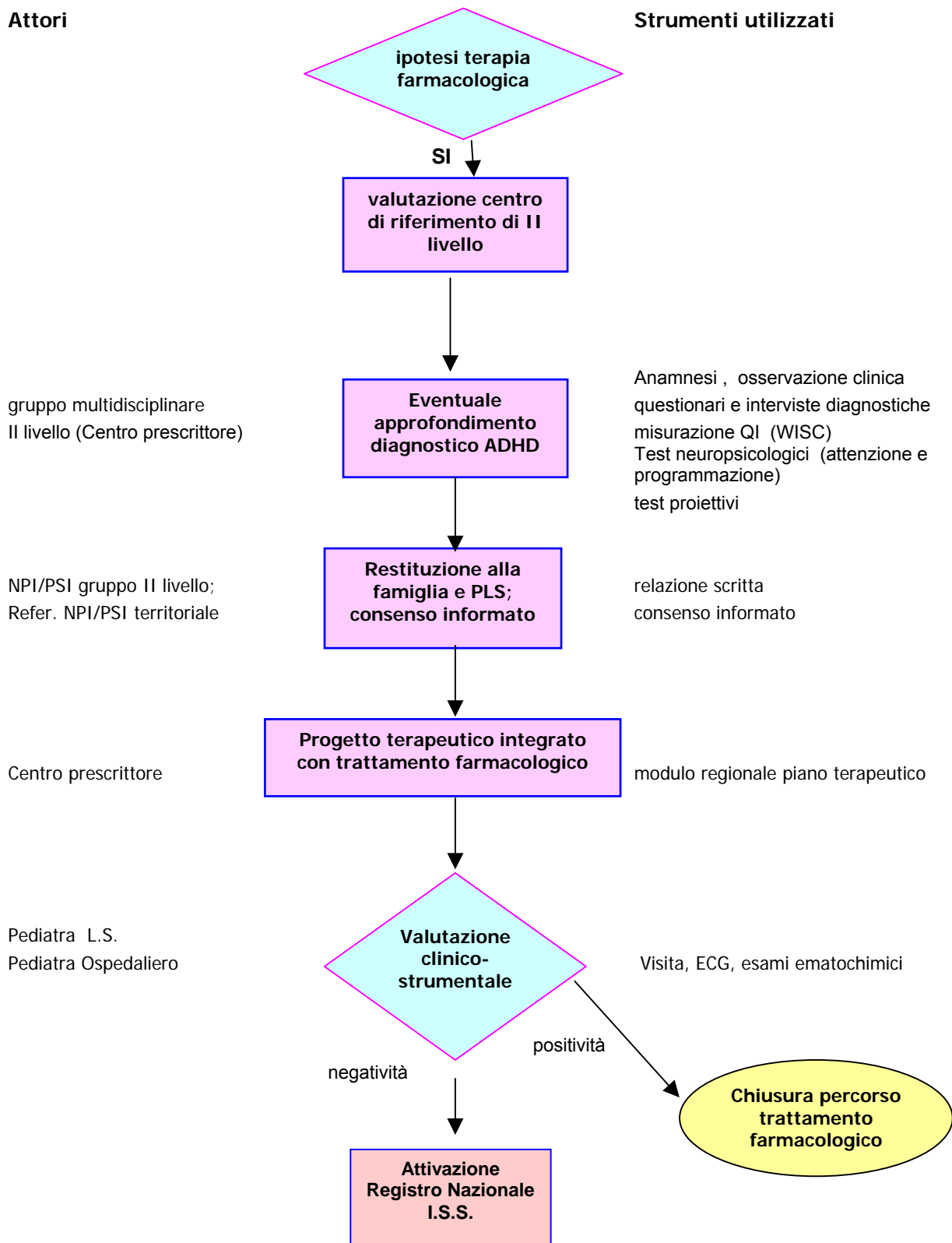
intervento psicoeducativo  
parent--training  
supporto scolastico



**FLOW-CHART 2: PRESA IN CARICO PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

**Attori**

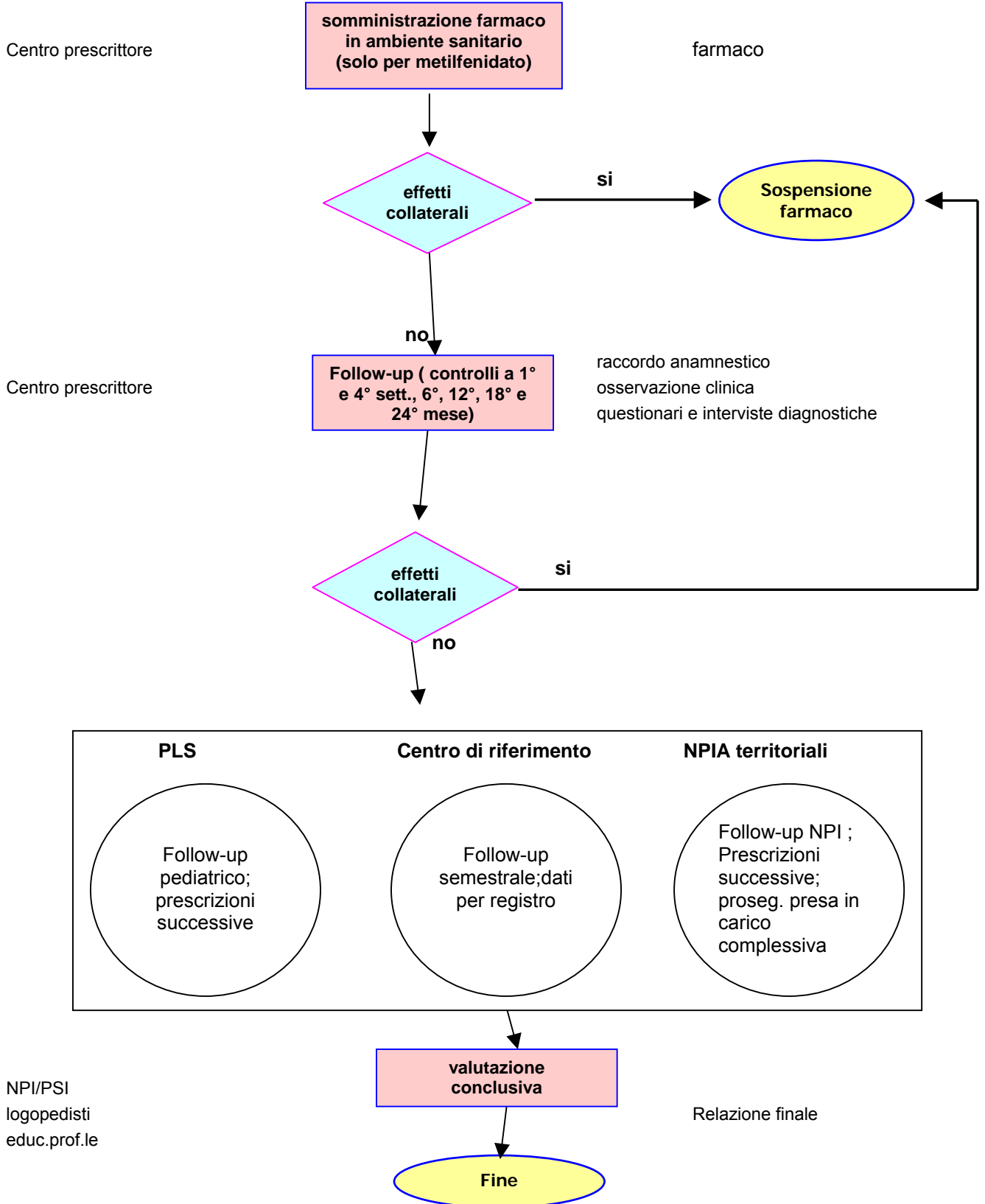
**Strumenti utilizzati**



**FLOW-CHART 3: TRATTAMENTO FARMACOLOGICO**

**Attori**

**Strumenti utilizzati**





## Piano Terapeutico

### Richiesto per la prescrizione di farmaci del Registro ADHD

Centro di prescrizione Az. USL \_\_\_\_\_

Nome e Cognome del medico prescrittore \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Paziente (iniziali nome e cognome) \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_

Sesso M  F

Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Età \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

AUSL di residenza \_\_\_\_\_

Medico curante \_\_\_\_\_

NPI referente \_\_\_\_\_

**Diagnosi ICD10** \_\_\_\_\_

**prescrizione:** \_\_\_\_\_

- percorsi di trattamento precedenti (specificare) \_\_\_\_\_

- motivazione della scelta del farmaco \_\_\_\_\_

**Farmaco prescritto** \_\_\_\_\_

Posologia \_\_\_\_\_

Durata del trattamento prevista fino al |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_| (formato giorno mese anno)

**Altri trattamenti farmacologici in atto:**

antiepilettici \_\_\_\_\_

altro (specificare) \_\_\_\_\_

Prima prescrizione  Prosecuzione cura

Prosecuzione cura su diagnosi di altro Centro (specificare quale) \_\_\_\_\_

in trattamento presso il Centro di provenienza

Data controllo prevista per: |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_| (formato giorno mese anno)

**Sospensione del trattamento**

Motivo della sospensione:

effetto avverso  mancata efficacia  passaggio ad altro farmaco

Data della sospensione |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_| (formato giorno mese anno)

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore



*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

LEPIRUDINA

Dicembre 2007  
Revisione Gennaio 2008

## Lepirudina

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con le seguenti indicazioni: "attività anticoagulante nei pazienti adulti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) di tipo II e malattia tromboembolica che richieda terapia antitrombotica parenterale. La diagnosi deve essere confermata da positività al test HIPAA (*Heparin Induced Platelet Activation Assay*, test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La trombocitopenia indotta da eparina di tipo II è una patologia immunomediata, grave con un'incidenza correlata al tipo di eparina utilizzata. In particolare l'eparina non frazionata causa HIT di tipo II più frequentemente rispetto alle eparina a basso peso molecolare (1-3% vs 0.1 e 0.5%)<sup>1,2</sup> Il disturbo è caratterizzato da trombocitopenia con rischio di complicazioni tromboemboliche a livello arterioso e venoso. Il meccanismo patogenetico consiste nella formazione di anticorpi diretti principalmente verso il complesso eparina-fattore piastrinico 4. I tassi di mortalità e di amputazione possono arrivare fino al 20-30% e al 10-20%, rispettivamente

La lepirudina è un inibitore diretto della trombina ed è stata il primo farmaco ad essere autorizzato per questa indicazione terapeutica (procedura centralizzata EMA nel 1997). Il farmaco è in fascia H/OSP1 al costo di €662,41

Attualmente, in AIFA è in discussione un altro farmaco, l'argatroban, autorizzato mediante procedura di mutuo riconoscimento, con la medesima indicazione.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione al commercio del farmaco si è basata sulle informazioni provenienti da due studi clinici non comparativi condotti su un totale di 198 pazienti (di cui 125 valutabili perché corrispondenti alle caratteristiche predefinite) vs 120 controlli storici.

Sia i pazienti in esame che i controlli storici hanno ricevuto altri trattamenti farmacologici dopo la diagnosi: eparine a basso peso molecolare, anticoagulanti orali, acido acetilsalicilico o trombolitici.

La lepirudina è stata somministrata per via parenterale e la durata media del trattamento è stato di 10 giorni con monitoraggio costante del aPTT (che doveva essere compreso tra 1,5 e 3). L'efficacia è stata valutata sulla base dell'incidenza di mortalità, amputazioni, complicanze tromboemboliche e sulla loro combinazione, durante il trattamento e per due settimane successive.

**Table 2: Crude incidences of clinical endpoints, studies B7 and NR13**

Event n (%)	Trial B7 (n=56)	Trial NR13 (n=69)	Hist. Control (n=120)	Comparison B7/NR13 vs hist. control*
Death	3 (5.4%)	8 (11.6%)	21 (18%)	p=0.057
Amputation	2 (3.6%)	5 (7.2%)	8 (6.7%)	p>0.5
New TEC	3 (5.4%)	9 (13%)	30 (25%)	p=0.002
Combined	7 (13%)	18 (26%)	52 (43%)	p=0.001

\* Fisher's exact test (2-sided)

In base a questi risultati (la tabella è tratta dall'EPAR), la lepirudina rispetto ai controlli storici, si è dimostrata superiore in termini di prevenzione della mortalità e delle complicanze tromboemboliche (New TEC). I principali problemi di sicurezza hanno riguardato il rischio di emorragie (39% dei pazienti) e l'antigenicità della molecola (40% dei pazienti).

Sulla base di queste informazioni e in assenza di altri trattamenti di efficacia documentata, il CHMP ha dato parere positivo alla autorizzazione di questo farmaco<sup>3</sup>.

Non sono reperibili ulteriori studi clinici nella letteratura scientifica, a parte alcuni case-report o case series, né studi di confronto vs argatroban.

### **Conclusioni**

Alla luce delle poche evidenze disponibili, e considerando che la lepirudina è ad oggi l'unico principio attivo indicato per la patologia in oggetto, la CRF ritiene che il farmaco debba essere inserito nel PTR nel rigoroso rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate e con richiesta motivata personalizzata. La CRF si riserva altresì di rivalutare la posizione nel PTR della lepirudina in considerazione della imminente commercializzazione dell'argatroban.

### **Bibliografia**

1. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;(126 (3 Supl.)):S311-S337.
2. Lee DH, Warkentin TE. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin-induced thrombocytopenia. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Marcel Dekker Inc.;2004.107-148.
3. EMEA. Refluda Scientific Discussion  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Refludan/003097en6.pdf>

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 dicembre 2007  
Revisionato nella seduta della CRF del 17 gennaio 2008

*Commissione Regionale Farmaco  
(D.G.R. 1999/2006)*

*Documento relativo a:*

Il trattamento del diabete mellito di tipo 2:  
i farmaci antidiabetici orali

Gennaio 2008  
Revisione giugno 2008

*Gruppo di lavoro che ha elaborato il documento:*

Carlo Coscelli, diabetologo, membro Commissione Regionale del Farmaco

Giulio Marchesini, ordinario di Medicina Interna, Università di Bologna

Paolo Schianchi, MMG, membro Commissione Regionale del Farmaco

Contenuti:

1. Premessa

2. Approccio terapeutico

## Considerazioni finali del documento:

- L'approccio terapeutico al diabetico di tipo 2 deve basarsi sulla adozione di corrette misure dietetiche e sulla acquisizione di adeguati stili di vita (aumento della attività fisica, eliminazione del fumo, ecc).
- Solamente quando questo approccio non risulti sufficiente, va considerato l'impiego di farmaci che tendenzialmente correggano il quadro fisiopatologico prevalente (resistenza periferica all'azione dell'insulina, ridotta capacità secretoria della  $\beta$ -cellula)
- Le linee guida internazionali suggeriscono di percorrere lentamente tutti i gradini terapeutici (dalla sola dieta alla monoterapia, alle terapie combinate) verificando frequentemente l'adesione del paziente ai suggerimenti terapeutici e ricordando che un ricorso troppo precoce alla terapia farmacologica può richiedere nel tempo un più precoce ricorso alla terapia insulinica.
- Nel caso dei farmaci che stimolano la produzione e la liberazione di insulina, il largo ventaglio di principi attivi disponibili permette di individualizzare la terapia, finalizzandola all'obiettivo (ad es. un controllo maggiore della iperglicemia post-prandiale con una glinide o un maggiore effetto del farmaco sulla glicemia al risveglio, utilizzando ad es. una sulfanilurea a più lunga durata di azione) ed alla riduzione del rischio ipoglicemico, specialmente nel soggetto anziano.
- Al momento della commercializzazione, per i glitazoni erano disponibili solo i dati di attività e di sicurezza a tre anni. I dati post-marketing hanno confermato che la loro efficacia, sia in monoterapia, sia in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali, è simile alle altre terapie orali, sebbene l'efficacia massima venga raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane) ed hanno attenuato ogni dubbio sulla loro epatotossicità, tanto che le autorità regolatorie non hanno più ritenuto necessario il monitoraggio degli enzimi epatici.
- Il problema relativo al rischio cardiovascolare legato ai glitazoni non è al momento risolto. Anche se il rischio di cardiopatia ischemica è in generale molto basso nelle popolazioni studiate, i dati globali disponibili, rappresentati da metanalisi, studi osservazionali e RCT ed i cui risultati sono stati oggetti di interpretazioni anche contrastanti, sembrano indicare per il rosiglitazone un rischio aumentato o, nella migliore delle ipotesi, nullo, mentre per il pioglitazone il rischio si situa in una fascia che può andare dal nullo ad una modesta protezione; insufficienti sono gli studi che hanno comparato direttamente tra di loro i due farmaci. Consistente invece per ambedue i farmaci il rischio di scompenso cardiaco congestizio, specialmente nel soggetto anziano, che pare aggravato dal concomitante uso di insulina. In conseguenza di ciò l'EMA il 24 gennaio 2008 ha modificato il Riassunto delle Caratteristiche di rosiglitazone, controindicandone l'uso nelle sindromi coronariche acute e non raccomandandolo nei pazienti con cardiopatia ischemica ed arteriopatia periferica. L'utilizzo in associazione all'insulina deve avvenire in casi eccezionali e sotto stretta supervisione.

## 1. Premessa

Il diabete mellito è una malattia a patogenesi molto complessa, alle cui manifestazioni concorrono sia fattori genetici che ambientali. Due tipi di meccanismi fisiopatologici (inadeguata o assente secrezione insulinica e la insulino-resistenza) concorrono a determinare i quadri clinici caratteristici del diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2. Pur avendo in comune le alterazioni del metabolismo glicidico e le conseguenze dell'iperglicemia a lungo termine, le due condizioni morbose, si sono venute configurando come due distinte entità cliniche, che hanno prevalenze ed incidenze differenti, così come differenti sono modalità ed età di insorgenza, tipo di complicanze, costi assistenziali per il sistema sanitario. Nel mondo occidentale infatti il rapporto tra diabete di tipo 2 e di tipo 1 oscilla tra 90:10 e 95:5 %.

Per quanto riguarda in particolare il diabete mellito di tipo 2, si sono accumulate nel tempo maggiori evidenze che lo collocano all'interno di un insieme di condizioni morbose che si associano alla alterazione del metabolismo glicidico, quali l'ipertensione arteriosa, le iperlipoproteinemie, l'obesità, con effetti peggiorativi sulla qualità e la durata della vita dei pazienti.

Nel caso del diabete di tipo 2 numerosi studi di popolazione hanno chiarito che l'intervallo tra le prime alterazioni metaboliche e la diagnosi di diabete manifesto può essere di alcuni anni. Questo lungo intervallo permette di intraprendere azioni di tipo preventivo tendenti a ritardare o addirittura bloccare il passaggio da alterato metabolismo del glucosio a diabete manifesto. Ma se tali provvedimenti non vengono adottati, aumenta il rischio che già nella fase preclinica si sviluppino complicanze di tipo prevalentemente cardiovascolare che in circa un terzo dei soggetti sono già presenti al momento della diagnosi di diabete.

## 2. Approccio terapeutico

Vi è sufficiente concordanza su un approccio a gradini, sulla base di quanto contenuto alcuni anni fa nelle linee guida per il trattamento del diabete di tipo 2 della EASD (European Association for the Study of Diabetes) e ripresi e dalle società scientifiche nazionali e nel documento della Agenzia Regionale sul trattamento del diabete di tipo 2.

### Gradino 1: Terapia Non Farmacologica

Modifiche dello stile di vita: Alimentazione Esercizio fisico, Sospensione fumo  
Educazione all'autocontrollo

### Gradino 2: Terapia Farmacologica di prima scelta

Monoterapia individualizzata con ipoglicemizzante orale (metformina o sulfaniluree) fino a dosaggi massimali (A,I)

Gradino 3: Terapia Orale individualizzata con ipoglicemizzanti orali di associazione (A,I) fino a dosaggi massimali

Gradino 4: Terapia individualizzata con ipoglicemizzanti orali in associazione con insulina intermedia s.c. prima di andare a letto (questo approccio può comportare un miglior controllo glico-metabolico e un minore incremento del peso corporeo rispetto alla monoterapia con insulina)

Gradino 5: in caso di fallimento secondario di tutti gli schemi terapeutici passare alla terapia insulinica intensiva con 3 o più somministrazioni giornaliere s.c. (A, I).

L'intervallo tra l'adozione di uno gradino ed il passaggio al successivo dovrebbe essere di almeno tre mesi (condizione ben raramente rispettata). Se gli obiettivi glicemici individualizzati non sono raggiunti in 3 mesi,

prima di passare allo gradino successivo, rivalutare gli interventi sullo stile di vita per massimizzare i benefici.

Le raccomandazioni per il trattamento del diabete di tipo 2 della American Diabetes Association del 2007 hanno rivisto i gradini 2 e 3 nel senso che in prima scelta la metformina viene suggerita sempre, indipendentemente dal fenotipo del paziente e quindi anche in assenza di soprappeso, e nel gradino 3 viene considerato l'inserimento di una sulfanilurea e/o di un glitazone. La differenza tra le due scelte è solo di tipo economico (sulfanilurea ovviamente come scelta meno costosa).

Oggetto di questa revisione sono gli i gradini da 1 a 3

#### Gradino 1: Terapia non farmacologica

L'approccio dietetico e le modifiche dello stile di vita devono costituire la base di qualunque tipo di terapia del diabete di tipo 2 e, principalmente dell'insieme di alterazioni che costituiscono la Sindrome Metabolica.

Apporto Energetico Totale: nei pazienti sovrappeso o obesi, la negativizzazione del bilancio energetico e la conseguente perdita di peso rappresenta l'obiettivo più importante della terapia dietetica.

L'apporto proteico dovrebbe variare tra il 10-20% dell'energia totale, che corrisponde a circa 0,8-1,2 g/kg di peso ideale/die.

L'apporto complessivo di lipidi non deve superare, come già detto, il 30 % delle calorie totali. Il contenuto di grassi saturi, ed insaturi con conformazione trans, deve essere inferiore al 10 % dell'energia totale. Una ulteriore riduzione (< 8 %) con un apporto giornaliero di colesterolo <300 o addirittura 200 mg/die può essere utile in caso di ipercolesterolemia. Va incoraggiato il consumo di alimenti contenenti acidi grassi poliinsaturi del tipo omega 3 (principalmente pesce).

La quota di carboidrati può variare in base alle abitudini individuali e locali, ed in maniera complementare con il consumo di grassi cis-monoin saturi. La quota di carboidrati può raggiungere anche il 60 % dell'energia totale a patto che il consumo di carboidrati derivi principalmente da alimenti ricchi in fibre idrosolubili (frutta, vegetali, legumi) e/o alimenti a basso indice glicemico (pasta, legumi, riso parboiled).

L'attività fisica: l'esercizio fisico, anche se di per sé ha solo un modesto effetto sulla perdita di peso, va comunque incoraggiato per i suoi molteplici effetti positivi sia a livello metabolico che a livello psicologico, in quanto contiene lo stress, migliora il tono dell'umore e aumenta il senso di autostima. L'attività fisica riveste poi un ruolo primario nel mantenimento del peso perduto, una volta che questo obiettivo sia stato raggiunto con la restrizione calorica.

#### Gradino 2: Approccio farmacologico in monoterapia

##### 2.1: farmaci attivi sulla liberazione di insulina dalla beta-cellula

###### a) sulfaniluree (SU)

Sono il farmaco di uso più diffuso nella monoterapia del soggetto normopeso o magro. Le SU costituiscono una classe di farmaci abbastanza disomogenea come potenza e durata di azione, modalità di eliminazione, residua attività ipoglicemizzante dei metaboliti. Di fatto, o perché le SU di prima generazione sono uscite dalla produzione o non sono più raccomandate nelle linee guida internazionali, vengono utilizzate solamente quelle di 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> generazione di seguito elencate, che sono attive ad un dosaggio inferiore anche di 100 volte alle precedenti.

###### b) glinidi

L'unico rappresentante di questa classe registrato in Europa è al momento la repaglinide, capostipite di questa nuova classe di ipoglicemizzanti orali definiti "regolatori della glicemia post-prandiale" che comprende anche la nateglinide, non ancora commercializzata.

La repaglinide non stimola la beta cellula pancreatica in assenza di glucosio, inducendo, quindi, la secrezione insulinica in maniera dose-dipendente. Interagendo con il proprio sito pancreatico, è in grado, a differenza della sulfanilurea di confronto che per potenza è la glibenclamide, di stimolare la prima fase di secrezione insulinica, ripristinando, pertanto, un profilo insulinemico più simile a quello di un soggetto non diabetico.



Permette di evitare uno dei maggiori problemi delle sulfaniluree a lunga durata di azione, ovvero il mantenimento di una iperinsulinizzazione dell'organismo nel periodo interprandiale).

#### c) criteri di scelta dei farmaci attivi sulla produzione insulinica

Dovranno essere considerati i seguenti aspetti:

- quadro fisiopatologico e metabolico prevalente
- età, abitudini alimentari, aderenza del paziente al trattamento
- patologie concomitanti

Quadro fisiopatologico e metabolico prevalente: l'analisi del profilo glicemico nel corso delle 24 ore può dare utili indicazioni sul possibile difetto fisiopatologico prevalente (difficoltà a controllare la iperglicemia post-prandiale, tendenza alla iperglicemia a digiuno, o entrambi). E' verosimile che nel primo caso il difetto sia principalmente a livello della fase precoce di dismissione insulinica e che il ripristino di tale fase, ottenuta con un farmaco a breve emivita e rapida efficacia come una glinide o una SU a breve durata (glipizide, gliclazide), possa normalizzare il disturbo. Nel secondo caso, invece, il difetto prevalente sta nella ridotta capacità dell'insulina a controllare la sintesi endogena di glucosio durante la notte e che quindi si debba assolutamente ricorrere ad una SU di superiore durata di azione e di più lento assorbimento come la glibenclamide.

Età, abitudini alimentari, aderenza del paziente al trattamento: sono fattori spesso interagenti tra di loro e causa di una delle più temute complicanze dell'uso delle SU, la ipoglicemia, che nell'anziano può agire come fattore scatenante di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, ictus) ed è spesso la conseguenza di errori posologici, erratica assunzione dei farmaci o dei pasti, eccessivo apporto di alcolici. Tra tutte le SU, la glibenclamide è sicuramente quella che espone a maggior rischio gli anziani, sia per la sua potenza di azione che per la lunga durata dell'effetto ipoglicemizzante. In questi pazienti l'uso di SU a durata di azione intermedia come gliclazide o glimepiride potrebbe ridurre tale rischio.

Patologie concomitanti: il paziente con diabete di tipo 2 è molte volte iperteso, ha o ha avuto problemi vascolari coronarici e/o cerebrali, assume spesso farmaci per la prevenzione della nefropatia e per ridurre il rischio trombotico, può avere ricorrenti infezioni delle vie urinarie, specialmente nel sesso femminile.

Va quindi considerata la possibilità di interazioni fra farmaci (v. i sulfamidici) e/o la presenza di patologie come la nefropatia che interferiscono con la eliminazione delle SU. Alcune SU hanno metaboliti epatici ancora moderatamente attivi, la cui completa eliminazione richiede una funzione renale globalmente conservata. Il tipo di metabolizzazione di una SU deve pertanto essere considerata al momento della scelta del farmaco.

Nel caso della repaglinide, la brevità della durata di azione (emivita 1 h) e la quota molto bassa escreta per via renale (<10%), ne permettono l'uso anche in presenza di insufficienza renale di grado moderato. Tra quelle a emivita maggiore, va ricordato che il gliquidone ha una escrezione quasi esclusivamente biliare, che ne permette l'uso anche in caso di moderato aumento della creatinina.

Per quanto riguarda invece l'eventuale controindicazione all'uso delle SU in presenza di comorbilità importanti (insufficienza renale ed epatica, coronaropatia), oltre a quanto già riportato sulle conseguenze delle gravi patologie epatiche e renali per la eliminazione delle SU e dei loro metaboliti, va segnalato che del tutto recentemente studi clinici e sperimentali hanno confermato quanto sospettato già in passato sui rischi di impiego in soggetti coronaropatici. L'uso di SU a lunga durata di azione ed a bassa selettività recettoriale (si legano sia ai recettori specifici a livello della  $\beta$ -cellula, sia a quelli  $K^+$ -ATP dipendenti presenti sulla membrana plasmatica della cellula miocardica) causerebbe un aumento della contrattilità, del consumo di  $O^2$ , della glicogenolisi e una riduzione della  $Ca^{++}$ -ATPasi del sarcolemma, con conseguenze negative sul preconditionamento ischemico del miocardio e l'adattamento del miocardio stesso alla ischemia.

## 2.2: farmaci attivi sulla resistenza periferica alla insulina

La resistenza insulinica è la componente basilare della cosiddetta Sindrome Metabolica, che in una elevata percentuale di casi ha come conseguenza temporale lo sviluppo del diabete di tipo 2.

Fin dalla loro introduzione sul mercato negli anni sessanta, anche se non era ancora noto il concetto di resistenza insulinica e del fatto che questa fosse più evidente nel soggetto obeso rispetto al normopeso, le biguanidi (in particolare la metformina, unica biguanide ancora disponibile) vennero ritenute il farmaco più idoneo per il trattamento del diabete del soggetto in sovrappeso od obeso.

Solo molto più recentemente sono stati introdotti nell'uso clinico gli agonisti dei PPAR- $\gamma$ , i tiazolidinedioni, più noti come glitazoni, che con un complesso meccanismo di azione favoriscono la captazione di glucosio prevalentemente a livello del muscolo e riducono la resistenza insulinica.

### a) metformina

In assenza di controindicazioni, la metformina può essere usata in ogni paziente con diabete tipo 2 scarsamente controllato con la sola dieta, come suggerito anche dalle raccomandazioni 2007 della American Diabetes Association. Dal momento che la metformina oltre a ridurre la glicemia, induce un calo ponderale, migliora il profilo lipidico e aumenta la sensibilità all'insulina a livello epatico e muscolare, il farmaco dovrebbe essere considerato di prima scelta nei pazienti con diabete tipo 2 obesi e dislipidemic.

Gli effetti collaterali sono presenti in circa 1/3 dei pazienti e sono quasi sempre di tipo gastrointestinale (anoressia, nausea, dolori addominali e diarrea, gusto metallico in bocca al risveglio): tali effetti sono quasi sempre temporanei, sono ridotti se la dose terapeutica (da 1,5 a 2,5 g/die) viene raggiunta lentamente.

L'acidosi lattica, grave effetto collaterale delle biguanidi ed in particolare della fenformina, è molto rara in corso di trattamento con metformina, anche se persiste la controindicazione assoluta all'uso in condizioni cliniche che possono favorire accumulo di lattato in circolo (scompenso congestizio, shock cardiogeno, insufficienza respiratoria). Sono stati riportati episodi di insufficienza renale acuta da somministrazione di mezzi di contrasto iodati in soggetti che assumevano metformina. Si rende pertanto necessaria la sospensione della somministrazione del farmaco da almeno 48 h prima a 72 h dopo la assunzione di mezzo di contrasto iodato, particolarmente in caso di esami radiologici che richiedano dosi elevate di contrasto (coronarografia, arteriografia periferica specialmente se interventistica).

### b) tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni (TZD) sono ligandi farmacologici di un recettore nucleare noto come peroxisome-proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ). L'effetto preminente dei tiazolidinedioni è di aumentare l'uptake del glucosio insulino-stimolato dalle cellule del muscolo scheletrico. Dopo il ritiro dal commercio del capostipite troglitazone, i due principi attualmente disponibili sono il rosiglitazone ed il pioglitazone.

Accanto agli studi sulla efficacia dei glitazoni sul compenso metabolico, sono stati indagati molti altri aspetti peculiari di questa classe di farmaci, i cui risultati possono essere così riassunti.

L'associazione tra glitazoni e metformina produce un potenziamento dell'effetto sulla resistenza insulinica, suggerendo un meccanismo di azione differente e sinergico. Come per la metformina, il rischio di eventi ipoglicemici in corso di trattamento con TDZ è praticamente inesistente. Per il rosiglitazone è documentato un effetto favorevole nella prevenzione del passaggio da IGT a diabete franco (studio DREAM) ed un effetto superiore a gliburide e metformina nella prevenzione del fallimento secondario (studio ADOPT).

I dati raccolti nei cinque anni successivi all'immissione in commercio hanno confermato che la loro efficacia, sia in monoterapia, sia in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali, è simile alle altre terapie orali, sebbene l'efficacia massima venga raggiunta in un tempo più lungo (4-6 settimane) e che il possibile rischio di epatotossicità di questa classe di farmaci è estremamente basso, tanto che le autorità regolatorie internazionali hanno cancellato l'obbligo di sorveglianza bimestrale dei livelli di enzimi di citolisi epatica.

Sono stati però riportati numerosi effetti collaterali ed extrametabolici in parte comuni ai due prodotti in parte più evidenti nel caso di rosiglitazone. Va però ricordato che la maggior parte degli studi erano vs. placebo o verso un farmaco attivo ma di altra classe (sulfaniluree o metformina) e pochissimi sono gli studi di confronto tra i due glitazoni, particolarmente per quanto riguarda gli effetti sul sistema cardiovascolare.

Ritenzione idrica: è un effetto segnalato già nel corso dei trials registrativi e sembra comune ad ambedue i farmaci in questione. Già nel primo documento della CRF del 2003 i rischi legati all'uso dei glitazoni in

soggetti con scompenso cardiaco erano documentati e sono stati confermati in ampi studi successivi. Per il rosiglitazone il rischio di ritenzione idrica è risultato maggiore rispetto ad altri antidiabetici, così come è risultato più elevato il rischio di ricoveri ripetuti in soggetti diabetici con storia di scompenso cardiaco. Per il pioglitazone il rischio di ritenzione idrica è superiore al placebo, con aumento però del numero di eventi di scompenso cardiaco, anche fatali (studio PROACTIVE). Importante invece, per ambedue i farmaci, la possibilità di aggravare il rischio di scompenso cardiaco congestizio, per un concomitante uso di insulina. L'utilizzo in associazione all'insulina, anche se recentemente liberalizzato da EMEA, deve avvenire in casi eccezionali e sotto stretta supervisione

Aumento di peso : è un effetto comune ad ambedue i farmaci ed è la conseguenza del loro meccanismo di azione. L'aumento è evidente (oltre 4 kg in tre anni con il pioglitazone, oltre 4,8 kg in 4 anni con il rosiglitazone) ed è ancora più netto se confrontato nei vari studi con il braccio di trattamento con metformina che provocava quasi invariabilmente un calo ponderale. L'espansione del tessuto adiposo è quasi esclusivamente sottocutanea .

Patologia cardiovascolare: sebbene i glitazoni possano esercitare effetti favorevoli sul profilo lipidico (soprattutto il pioglitazone), solo il pioglitazone ha dimostrato di poter ridurre indici compositi di eventi cardiovascolari clinici in prevenzione secondaria. La elaborazione dei dati relativi ai sottogruppi di pazienti dello studio PROACTIVE ha infatti confermato un effetto positivo del pioglitazone verso un nuovo episodio di infarto in oltre 2400 pazienti diabetici che avevano avuto un primo episodio di infarto del miocardio ( - 28% RR) , o verso un nuovo stroke in quelli che avevano avuto un precedente episodio di stroke. Nello studio PERISCOPE in oltre 400 pazienti diabetici con malattia coronarica e studiati mediante ultrasonografia intracoronarica il pioglitazone risultò superiore alla glimepiride nel rallentare la progressione della patologia coronarica.

La pubblicazione nel maggio del 2007 di una metanalisi relativa a 42 studi, che suggeriva un aumento del rischio di morbilità e mortalità per cardiopatia ischemica conseguente all'uso di rosiglitazone (OR 1.43, 95% CI 1.03-1.98 per infarto miocardico e OR 1.64, 0.98-2.74 per mortalità) ha avuto come conseguenza una serie di revisioni di tutti gli studi disponibili e varie prese di posizione delle Autorità regolatorie (FDA ed EMEA). In particolare sono state condotte altre 6 metanalisi (utilizzando metodologie statistiche differenti), sono stati analizzati 7 studi osservazionali, tre dei quali indipendenti e 4 sponsorizzati dalle industrie produttrici di glitazoni, e sono stati analizzati tre RCT (RECORD, ADOPT e DREAM ) condotti dalla stessa industria produttrice del rosiglitazone.

Le conclusioni della FDA sono state che gli studi di confronto tra rosiglitazone e placebo confermano un aumentato rischio di angina ed infarto miocardico, mentre negli studi che confrontano rosiglitazone con altri antidiabetici orali tale rischio non è confermato. Anche la recentissima pubblicazione (giugno 2008) dei risultati dello studio ACCORD non ha evidenziato un maggior rischio di eventi cardiovascolari nel sottogruppo di pazienti che avevano assunto rosiglitazone. Come conseguenza non ne è stato disposto il ritiro dal commercio, ma è stata inserita una serie di raccomandazioni nella scheda tecnica del farmaco, in cui non ne viene raccomandato l'uso in associazione con insulina e nitrati. In conseguenza di ciò, l'EMEA il 24 gennaio 2008 ha modificato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, controindicandone l'uso nelle sindromi coronariche acute e non raccomandandolo nei pazienti con cardiopatia ischemica ed arteriopatia periferica.

Particolare attenzione va posta all'uso di rosiglitazone nel soggetto anziano, ove maggiore appare il rischio di scompenso congestizio e dove, secondo il recentissimo studio ONTARIO, diviene più consistente il rischio di eventi cardiovascolari acuti (OR 1.76 per IMA).

Aumentato rischio di fratture : sebbene la maggior parte degli studi sui glitazoni non avessero tra gli endpoint l'eventuale variazione della densità ossea, sia lo studio ADOPT che una recente revisione sistematica hanno confermato un aumentato rischio di fratture, più evidente nel sesso femminile, con un meccanismo non ancora definitivamente accertato, ma che è verosimilmente insito nello stesso meccanismo di azione di questa classe di farmaci e che favorirebbe, partendo da progenitori comuni, la adipogenesi a scapito della osteogenesi. Tali fratture sono prevalentemente distali ( mani, polso, piede etc).

I casi segnalati di aggravamento di edema maculare in pazienti con retinopatia diabetica ne sconsigliano l'uso in pazienti nei quali si ipotizzi un rischio reale di comparsa di edema maculare.

In sintesi il candidato ideale all'uso dei glitazoni appare il diabetico di tipo 2 adulto, con storia relativamente breve di malattia, eventuale soprappeso, già in trattamento con metformina e senza storia di cardiopatia ischemica e di arteriopatia periferica.

### Gradino 3: Terapia Orale individualizzata con ipoglicemizzanti orali di associazione

La maggior parte delle linee guida internazionali prevede la associazione tra classi di farmaci solo dopo che una monoterapia correttamente condotta ed una revisione della aderenza del paziente alla dieta ed alla adozione di un corretto stile di vita si sono mostrate non sufficienti a garantire il compenso metabolico. Purtroppo la disponibilità in Italia da molti anni, a differenza delle altre nazioni europee, di associazioni precostituite di sulfaniluree (SU) e biguanidi ha spesso favorito la adozione della terapia di associazione come primo approccio al trattamento del diabete di tipo 2, trascurando spesso i gradini intermedi. Non sono al momento disponibili associazioni precostituite se non tra glibenclamide e metformina, anche se l'impiego di altre sulfaniluree e di altri farmaci attivi sulla resistenza insulinica hanno sicuramente un razionale scientifico.

- Glinidi + metformina: può essere sicuramente indicata in pazienti in cui la monoterapia con metformina non si dimostra più sufficiente per garantire il controllo metabolico e che hanno prevalentemente iperglicemie post-prandiali
- SU + glitazoni: per lungo tempo questa biterapia è risultata l'unico impiego autorizzato dei glitazoni. In numerosi studi controllati verso placebo l'aggiunta di rosiglitazone o pioglitazone ad una SU si è mostrata capace di ridurre significativamente sia i livelli di HbA1c che la glicemia a digiuno.
- Metformina + glitazoni: del tutto recentemente EMEA ha registrato la associazione sia di rosiglitazone che di pioglitazone con metformina. Il razionale dell'impiego contemporaneo di due principi attivi sulla resistenza insulinica periferica è nell'effetto complementare tra i due principi attivi. L'indicazione registrata è: "trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2 particolarmente in pazienti sovrappeso che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale".

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 gennaio 2008

Revisionato nella seduta della CRF del 13 giugno 2008

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

ADALIMUMAB NELLA MALATTIA DI CROHN

Gennaio 2008

**Adalimumab****N.B. La seguente scheda si rivolge alla sola indicazione nella malattia di Crohn****Nuova indicazione nella malattia di Crohn**

L'adalimumab è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva grave, in cui la risposta ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore non è risultata adeguata, o nei pazienti che risultino intolleranti a tali terapie o presentino controindicazioni mediche ad esse. In caso di trattamento di induzione, l'adalimumab deve essere somministrato in associazione ai corticosteroidi. L'adalimumab può essere somministrato in monoterapia, in caso di intolleranza ai corticosteroidi o qualora il trattamento continuato a base di corticosteroidi risulti inadeguato.

**Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate**

Per la malattia di Crohn il trattamento di riferimento di prima scelta è costituito da corticosteroidi e/o azatioprina. Nel caso in cui vi sia stata inefficacia, intolleranza od impossibilità a sospendere, anche temporaneamente tale terapia, vi è la possibilità di utilizzare l'infliximab come seconda scelta. Tale farmaco è il primo inibitore TNF chimerico autorizzato all'uso per tale patologia, ed è somministrato per via endovenosa.

**Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità**

L'adalimumab, rispetto all'infliximab, è un anti TNF umano che si utilizza per via sottocutanea, senza quindi la necessità di ospedalizzare il paziente. Studi di confronto diretto non esistono. La letteratura ha evidenziato che l'adalimumab è più efficace del placebo nell'ottenere remissione di patologia e mantenimento della stessa. Inoltre si è dimostrato più efficace del placebo nell'ottenere remissione di patologia in quei pazienti, che trattati con l'infliximab, hanno dovuto sospendere la terapia per scarsa efficacia od effetti collaterali.

**Conclusioni**

In base agli studi prodotti, si può ritenere che l'adalimumab abbia almeno pari efficacia dell'infliximab per la remissione della patologia e il mantenimento della stessa in pazienti con malattia di Crohn di grado moderato-grave, in cui la terapia di prima scelta (corticosteroidi e/o azatioprina) si sia dimostrata inefficace o non tollerabile. Sulla base dei dati disponibili, il ruolo in terapia dell'adalimumab è da considerarsi al pari dell'infliximab, cioè come farmaco di seconda scelta. In conclusione, la CRF propone il recepimento in PTR della nuova indicazione.

**Bibliografia**

1. Human anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: The CLASSIC-I Trial; Gastroenterology 2006; 130:323-333
2. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial; Gut 2007; 56; 1232-1239
3. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial; Gastroenterology 2007; 132:52-65
4. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: Ann intern Med. 2007; 146:829-838

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 gennaio 2008

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

**REVISIONE DELLA SCHEDA DI TECHNOLOGY ASSESSMENT DEGLI ANALOGHI  
DELLA INSULINA AD AZIONE PROLUNGATA GLARGINE E DETEMIR**

Gennaio 2008

## **REVISIONE DELLA SCHEDA DI TECHNOLOGY ASSESSMENT DEGLI ANALOGHI DELLA INSULINA AD AZIONE PROLUNGATA GLARGINE E DETEMIR**

Nell'ottobre 2003 la CRF ha prodotto un documento di Technology Assessment sulla insulina glargine<sup>1</sup>, a cui si è aggiunta nel 2006 una scheda sulla insulina detemir. Le conclusioni dei due documenti di fatto ne raccomandavano l'uso nel diabete di tipo 1, mentre per il diabete di tipo 2 ne limitavano l'impiego ai pazienti già in trattamento insulinico che presentavano episodi di ipoglicemia notturna o per i quali non era possibile ottenere un buon controllo glico-metabolico con le insuline intermedie fino ad allora disponibili.

Non era fatta menzione dei pazienti in terapia combinata (antidiabetici orali ed insulina prevalentemente bed-time), in quanto la maggioranza di questi pazienti ottiene un soddisfacente controllo metabolico utilizzando come insulina bed-time la NPH e l'eventuale impiego di glargine o detemir implicitamente rientrava in quanto previsto nel paragrafo precedente (pazienti che presentavano episodi ipoglicemici notturni o impossibilità di raggiungere i target di buon compenso utilizzando l'unica insulina intermedia al momento disponibile e cioè la NPH) e perché al momento non erano disponibili studi conclusivi sulla utilità di glargine in terapia combinata.

Il rispetto della appropriatezza di uso delle nuove insuline era affidato alla compilazione di un piano terapeutico da parte degli specialisti diabetologi, mentre la scelta delle modalità distributive dei farmaci era demandata alle singole Aziende Sanitarie.

Negli anni successivi i risultati di numerosi trials clinici hanno confermato la superiorità di queste insuline (in particolare la insulina glargine) rispetto alla tradizionale NPH sul raggiungimento di più bassi livelli di emoglobina glicata, quando inseriti all'interno di schemi di terapia intensiva nel diabete di tipo 1. In particolare è emersa una significativa riduzione degli episodi ipoglicemici<sup>(2-5)</sup>.

Nel diabete di tipo 2 gli studi comparsi hanno considerato diabetici sia i soggetti in trattamento insulinico, sia quelli in terapia combinata con antidiabetici orali.<sup>(6-8)</sup>

Tali studi hanno confermato la capacità di glargine di ridurre il numero di episodi ipoglicemici di media entità rispetto alla insulina NPH, mentre non in tutti gli studi questo avviene per gli episodi di ipoglicemia severa. Per quanto riguarda il raggiungimento dell'obiettivo del compenso metabolico, specialmente se si utilizzano algoritmi per titolare la dose di insulina al raggiungimento di un obiettivo di normoglicemia, la differenza tra le due insuline non è significativa, anche se spesso con glargine l'obiettivo è raggiunto con meno episodi ipoglicemici. Questo è vero particolarmente nel caso di terapia combinata (antidiabetici orali più una dose di insulina).

La insulina ad azione prolungata detemir costituisce una innovazione nei confronti della più utilizzata insulina disponibile e comparabile e cioè la insulina NPH, rispetto alla quale ha dimostrato di permettere, se usata in schemi di terapia intensiva, sia nel diabetico di tipo 2 che nel tipo 1, il raggiungimento di un migliore controllo metabolico, con un minore rischio di ipoglicemie specialmente notturne e con un più contenuto incremento ponderale. Per quanto riguarda il confronto con la insulina glargine, la insulina detemir sembra dividerne la assenza di un picco iniziale, ed una bassa variabilità intra-pazienti dell'effetto



ipoglicemizzante, che ridurrebbe il numero delle ipoglicemie notturne. Con quest' ultima condivide inoltre la impossibilità a essere miscelata con altri tipi di insulina e quindi la necessità di ricorrere a iniezioni separate. Se ne differenzia per la minore durata di azione, da cui deriva la necessità, se inserita in schemi di terapia insulinica intensiva, di ricorrere molto frequentemente ad una doppia somministrazione giornaliera.

I dati in possesso del Servizio Politica del Farmaco indicano un progressivo aumento del consumo della insulina glargine in varie Aziende Sanitarie della regione. Il consumo di questa insulina non solo è aumentato in assoluto (e questo potrebbe essere correlabile all'aumento dell'impiego di insulina nel diabete di tipo 2 osservato in tutti i paesi occidentali come conseguenza della applicazione delle più recenti linee guida internazionali che suggeriscono una più precoce insulinizzazione nel diabetico di tipo 2), ma si è osservato anche nelle stesse Aziende Sanitarie una sostituzione progressiva e quasi completa di insulina NPH a favore di glargine e successivamente detemir (disponibile solo nella seconda metà del 2006).

Nel mese di febbraio 2007, la CRF ha ricevuto due documenti praticamente sovrapponibili da parte della AUSL di Ravenna e dalla sezione Emiliano Romagnola della Associazione Medici Diabetologi, a firma del Presidente "pro-tempore" a nome del Consiglio Direttivo della stessa sezione Regionale (il firmatario dei due documenti è la stessa persona).

Dopo ampia revisione della letteratura sull'argomento, con particolare riferimento a quella comparsa dopo la pubblicazione del Technology Assessment e già sopra riportata, il documento chiede che la CRF riveda la propria posizione sulla appropriatezza di uso delle nuove insuline e della glargine in particolare, suggerendo alcune proposte che di seguito vengono riportate:

### **Diabete di tipo 1**

1- A tutti i pazienti motivati al raggiungimento/mantenimento di un buon controllo glico-metabolico

### **Diabete di tipo 2**

1- Quando con *ALTRI STRUMENTI TERAPEUTICI NON SIA POSSIBILE* ottenere e mantenere valori di emoglobina glicata  $\leq 6,5$  %

2- Quando per mantenere una emoglobina glicata  $\leq 6,5$  % si riscontrino ripetuti episodi ipoglicemici

3- Quando sia necessario garantire flessibilità nello stile di vita

4- Quando si debba privilegiare la prevenzione dell'ipoglicemia

a- Pazienti con vasculopatia, ad alto rischio di incidenti vascolari, che necessitino di trattamento insulinico

b- Pazienti con età > 80 anni che necessitino di trattamento insulinico

La CRF, presa visione della documentazione presentata, ritiene di poter così modificare le indicazioni d'uso contenute nel documento di Technology Assessment:

a) appropriatezza di utilizzo

Diabete di tipo 1: in considerazione della necessità di raggiungere il target di valore di emoglobina glicata di 6,5% o inferiore, nessun limite viene posto all'uso delle nuove insuline all'interno di schemi di terapia insulinica intensiva.

#### Diabete di tipo 2:

1. soggetti in terapia insulinica intensiva: gli analoghi ad azione intermedia della insulina possono essere utilizzati:
  - quando gli schemi tradizionali basati sull'uso di insulina rapida (o analoghi rapidi ai pasti) ed insulina NPH come insulina basale comporti la comparsa di episodi ipoglicemici, in particolare notturni (specialmente in soggetti in cui tali episodi ipoglicemici costituiscano rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari acuti)
  - quando in soggetti motivati e nei quali siano stati messi in atto tutti i presidi terapeutici di accompagnamento (modifica dello stile di vita, corretto comportamento alimentare, correzione degli errori posologici, ecc) non sia stato possibile raggiungere gli obiettivi del compenso metabolico.

Non si ritiene di aderire alla richiesta di indicare come obiettivo il raggiungimento, anche nel diabete di tipo 2, di un valore di emoglobina glicata (HbA1c) <6,5% sulla scorta di vari dati recenti della letteratura:

- La American Diabetes Association, (ADA) anche nella pubblicazione 2007 degli Standards of medical Care in Diabetes propone per tutti i tipi di diabete un livello di emoglobina glicata (HbA1c) <7% e che livelli più bassi possono essere scelti per singoli pazienti. Il rischio è quello dell'aumento degli episodi ipoglicemici e del peso corporeo.
- Il NICE (National Institute of Clinical Excellence-UK) propone obiettivi individualizzati tra 6,5 e 7,5% di emoglobina glicata.
- In considerazione della sempre più elevata età media dei soggetti con diabete di tipo 2, occorre considerare realisticamente gli obiettivi di compenso metabolico. Nei soggetti anziani (età >65 secondo ADA, >70 secondo European Union of Geriatric Medicine Society), circa il 20% presenta un diabete, ma il gruppo è estremamente disomogeneo per durata di malattia, presenza di comorbidità ed aspettativa di vita. Nei soggetti con complicanze croniche del diabete, deterioramento cognitivo, comorbidità che ne riducono l'aspettativa di vita, è ragionevole la scelta di obiettivi terapeutici meno stretti.
- Il recentissimo libro bianco pubblicato dalla Soc. Ital. di Diabetologia (SID) e dalla Associazione Medici Diabetologi (AMD) su "Buon Compenso del diabete- basi scientifiche", enfatizza come lo specialista debba considerare globalmente, nel programmare l'obiettivo del compenso metabolico del paziente di tipo 2, la situazione del singolo individuo, ricordando che comunque "a livello della popolazione generale, la riduzione

anche modesta dei valori medi di HbA1c è la strategia più efficace per prevenire eventi cardiovascolari”.

Lo stesso libro bianco sottolinea che, da quanto desunto da un ampio database in cui confluiscono i dati di gran parte delle strutture diabetologiche italiane, la percentuale di soggetti con diabete di tipo 2 che superano gli intervalli di normalità della HbA1c oscillano dal 63 al 78% nelle varie classi di età.

Si ritiene pertanto che nel soggetto di tipo 2 ogni specialista diabetologo debba individuare per il singolo paziente un obiettivo glicemico realistico, come suggerito da buona parte della letteratura, con livelli di HbA1c compresi tra 6,5 e 7,5%, in considerazione dei parametri precedentemente indicati (aspettativa di vita sufficiente a beneficiare di una gestione intensiva, presenza di comorbilità, eventuale deterioramento cognitivo).

2. soggetti in terapia combinata (antidiabetici orali + insulina, solitamente una iniezione prima di coricarsi):

Questo schema terapeutico viene solitamente utilizzato in pazienti non più responsivi ad una dose massimale di antidiabetici orali e nei quali tutti gli altri provvedimenti terapeutici (adeguamento dello stile di vita, rispetto della dieta, ecc) non permettano di mantenere un buon compenso metabolico (“secondary failure” agli antidiabetici orali). In questi pazienti il substrato fisiopatologico prevalente è la iperproduzione di glucosio nel corso della notte, fenomeno che si cerca di correggere con la somministrazione di una dose di insulina bed-time.

Nei casi in cui l’obiettivo della riduzione dei livelli di glicemia a digiuno sia già stato ottenuto con la somministrazione bed-time di insulina NPH, non si ritiene necessario il passaggio ad un analogo ad azione intermedia (insuline glargine o detemir) ,

L’uso delle insuline glargine e detemir come insulina basale può essere invece considerato nei pazienti in cui la terapia combinata viene prescritta ex-novo. Questo per la più facile titolazione della dose di insulina necessaria ad ottenere un soddisfacente livello di glicemia a digiuno, titolazione che il paziente può eseguire autonomamente senza esporsi al rischio di ipoglicemie notturne.

- b) Piano terapeutico

In considerazione di quanto premesso sulla appropriatezza di uso delle insuline glargine e detemir, viene mantenuto il piano terapeutico che deve essere compilato dagli specialisti delle strutture per la terapia del diabete del SSN. La CRF si riserva di aderire ad eventuali decisioni meno restrittive assunte da parte dell’ AIFA.

La CRF si riserva di richiedere alle singole Aziende Sanitarie controlli a campione sul rispetto delle indicazioni.

c) distribuzione dei farmaci da parte delle Farmacie centrali.

La osservazione contenuta nella documentazione inviata alla CRF e relativa alle difficoltà da parte del paziente di procurarsi il farmaco, viene considerata ininfluyente perché :

- la tipologia di confezionamento distribuito (almeno 1500 UI per volta) garantisce un rifornimento per un uso spesso superiore ai 2 mesi
- le modalità previste al momento della commercializzazione delle due insuline (distribuzione da un'unica farmacia Ospedaliera per provincia) sono state ampiamente superate (distribuzione a livello dei singoli Distretti in quasi tutte le province) ed ancor più lo saranno tra breve con la distribuzione “per conto” in tutte le farmacie esterne convenzionate

### Bibliografia

- 1 CEVEAS. Insulina Glargine. Uso dell’analogo dell’insulina a lunga durata d’azione nella terapia del diabete mellito. . Rapporto di TECHNOLOGY ASSESSMENT preparatorio ai lavori della Commissione Regionale del Farmaco. Centro per la Valutazione dell’Efficacia dell’Assistenza Sanitaria CeVEAS. Ottobre 2003
- 2 Porcellati F, et al. :Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. Diabet Med. 2004;21(11):1213-20
3. Rossetti P, et al. : Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealttime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. Diabetes Care. 2003;26(5):1490-6
4. Garg SK,et al : Glycemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump. Diabetes Technol Ther. 2004;6(1):9-15.
5. Lepore G, et al. : Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment [letter]. Diabetes Care 26 (4): 1321-22, 2003.
6. Fritsche A, et al (4001 Study Group): Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2003 17;138(12):952-9.
7. Riddle MC et al ( Insulin Glargine 4002 Study Investigators) : The Treat to Target Trial. Diabetes Care 26:3080
8. Rosenstock J. Et al : Reduced Hypoglycemia risk with insulin Glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care, 28,950-5, 2005
9. No authors listed : Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research group .Am J Med. 1991 Apr;90(4):450-9.
10. D. Cucinotta, C. Lazzaro . L’utilizzo dell’insulina glargine nel trattamento del paziente diabetico: valutazione clinica e farmacoeconomica. Media 2004; 4 ; 3:151
11. Evidenze ed elementi per una efficace campagna informativa sul buon compenso del diabete : basi scientifiche. Libro Bianco SID- AMD , Springer-Verlag Italia Ed., marzo 2007

Documento approvato nella seduta CRF del 17 gennaio 2008

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

**SILDENAFIL**  
**PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE**

Gennaio 2008  
Dicembre 2008

## **Sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare**

### **Indicazioni registrate**

Il sildenafil, designato come farmaco orfano, è stato autorizzato in “circostanze eccezionali” dall’EMEA per il trattamento di pazienti adulti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale III dell’OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. L’efficacia è stata dimostrata nell’ipertensione polmonare primaria e nell’ipertensione polmonare associata a malattia del tessuto connettivo<sup>1</sup>.

Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) cGMP-specifica, l’enzima responsabile della degradazione di cGMP. Oltre alla presenza di questo enzima nel corpo cavernoso del pene, la PDE5 è presente anche nella muscolatura liscia dei vasi polmonari. Pertanto, il sildenafil aumenta la cGMP nelle cellule della muscolatura liscia vascolare polmonare. Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (IAP) questo può determinare una vasodilatazione del letto vascolare polmonare e, in minor misura, una vasodilatazione della circolazione sistemica.

La dose raccomandata in scheda tecnica è 20 mg tre volte al giorno.

### **Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate**

Si definisce ipertensione arteriosa polmonare una condizione fisiopatologica in cui si osserva un aumento della pressione nel circolo polmonare a riposo e/o durante sforzo; per convenzione si parla di ipertensione polmonare quando i valori di pressione arteriosa polmonare media sono superiori a 25 mmHg a riposo e a 30 mmHg sotto sforzo.

La classificazione dello stato funzionale dei pazienti con IAP secondo l’OMS è il seguente:

**Tabella 1.** Classificazione WHO/NYHA dell’ipertensione polmonare arteriosa<sup>2</sup>

WHO/NYHA class	Symptoms
I	No significant limitation of usual physical activity; ordinary physical activity does not cause increased dyspnea, fatigue, chest pain, or presyncope (asymptomatic)
II	Moderate limitation of physical activity; no discomfort at rest, but normal physical activity causes mild symptoms (dyspnea, fatigue, chest pain, or presyncope)
III	Marked limitation of physical activity; no discomfort at rest, but less than ordinary activity causes symptoms (dyspnea, fatigue, chest pain, or presyncope)
IV	Dyspnea and/or fatigue at rest, symptoms are increased by almost any physical activity; inability to perform any physical activity; signs of right heart failure may be present

I trattamenti farmacologici delle forme primarie e secondarie dell’IAP prevedono numerosi farmaci; il trattamento standard prevede l’utilizzo di warfarin, furosemide e in pazienti selezionati, dopo l’esecuzione di un test per la vasoreattività, di un calcio antagonista. In aggiunta, sono disponibili alcuni farmaci da somministrare in infusione continua (epoprostenolo, treprostinil), un farmaco da somministrare per via inalatoria in somministrazioni ripetute nella giornata (iloprost) e un farmaco a somministrazione orale (bosentan)<sup>2,3</sup>.

## Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il sildenafil, ai dosaggi di 25-50-100 mg è già presente sul mercato dal 1999 con approvazione EMEA per il trattamento della disfunzione erettile. Per l'EMA, com'è noto, la designazione di "farmaco orfano" attiene alla patologia (rara) a cui la molecola si indirizza, piuttosto che alla molecola in quanto tale, che può, come in questo caso, essere già disponibile sul mercato: da ciò, quindi, la nuova posizione di farmaco orfano del noto sildenafil, con una denominazione commerciale diversa da quella preesistente. Il sildenafil per il

Tabella 2. Confronto dei trattamenti sull'endpoint primario (EPAR<sup>1</sup>)

	Treatment Comparison With Placebo		
	Sildenafil 20mg	Sildenafil 40mg	Sildenafil 80mg
<b>ITT Population (Placebo N=66)</b>	N=67	N=64	N=69
Mean Difference (SE)	45.3 (9.6)	46.1 (10.2)	49.7 (10.4)
p-value from stratified t-test (1-sided)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
99% Confidence Interval	(20.5, 70.0)	(19.9, 72.4)	(22.9, 76.5)
<b>ITT Population - Sensitivity analysis (Placebo N=66)</b>	N=68	N=65	N=71
Mean Difference (SE)	43.2 (9.6)	45.4 (10.1)	48.8 (10.3)
p-value from stratified t-test (1-sided)	<0.0001	<0.0001	<0.0001

trattamento dell'IAP è stato autorizzato dall'EMA sulla base di due studi clinici in soggetti adulti affetti da IAP. Il primo è stato uno studio randomizzato controllato, multicentrico, in doppio cieco a gruppi paralleli in cui sono state confrontate 3 dosi di sildenafil (20, 40 e 80 mg somministrati tre volte al giorno) vs placebo in 277 pazienti<sup>4</sup>. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (75%); il 58% dei soggetti aveva una classe funzionale OMS III, il 39% la classe OMS II, mentre una minoranza era in classe OMS I e IV. Lo studio prevedeva che il sildenafil fosse aggiunto alla terapia standard, ma la somministrazione di bosentan e prostaciclina era vietata. L'end-point primario era la modifica rispetto al basale della distanza totale percorsa a piedi in 6 minuti (*walking test*) dopo 12 settimane di trattamento. Gli end-point secondari comprendevano la pressione arteriosa polmonare media, il tempo per il peggioramento clinico e il punteggio della scala Borg. L'analisi ITT ha dimostrato che il trattamento con sildenafil somministrato a tre differenti dosaggi ha un effetto significativo sull'end-point primario (vedi tabella ricavata dall'EPAR<sup>1</sup>) rispetto al placebo. Si sottolinea inoltre che il miglioramento della distanza percorsa al *walking test* è sovrapponibile nei tre gruppi. In relazione agli end-point secondari, il trattamento con sildenafil ha comportato una variazione statisticamente significativa della pressione arteriosa polmonare media e delle resistenze polmonari rispetto al placebo, per tutti i dosaggi studiati.

La maggior parte dei pazienti arruolati nello studio (259) sono stati successivamente inseriti in un "open-label extension study" a lungo termine (12 mesi) in cui il dosaggio di sildenafil è stato portato progressivamente a 80 mg in tutti i soggetti, se tollerato. Era prevista l'associazione con ilproprost ed epoprostenolo, quando clinicamente necessaria, ma non con bosentan. Il 94% dei pazienti ha raggiunto la dose di 80 mg con benefici, in termini di end-point primario, sovrapponibili a quelli dello studio principale controllato a 12 settimane. L'efficacia del sildenafil in monoterapia nell'indicazione in oggetto è stata valutata anche in altri studi clinici controllati verso placebo<sup>5,6,7</sup>.

Per quanto attiene la terapia combinata con bosentan, in letteratura sono disponibili alcuni dati preliminari a riguardo. In particolare, un articolo del marzo 2007<sup>8,9</sup> ha valutato gli effetti dell'aggiunta del sildenafil in soggetti affetti da IPA primaria (13 casi) e secondaria a sclerodermia (12 casi) dopo il fallimento della monoterapia con il bosentan. L'aggiunta del sildenafil ha determinato un miglioramento della classe funzionale e della distanza totale percorsa a piedi in 6 minuti solo nel gruppo affetto da IPA primaria. Altri 3 *case-series* condotti rispettivamente su 11<sup>10</sup>, 3<sup>11</sup> e 9<sup>12</sup> pazienti con IPA primaria sono giunti a conclusioni simili. Tali risultati non consentono di stabilire il ruolo in terapia dell'associazione sildenafil + bosentan anche in considerazione dei limiti propri di questi report osservazionali: assenza di un gruppo di controllo, campione ridotto e periodo di osservazione limitato (12-24 mesi al massimo). I primi risultati circa l'efficacia dell'associazione sildenafil + bosentan (vs placebo come terapia add-on) sono attesi per il 2010 (studio COMPASS-2).

### Effetti avversi

Recentemente, l'AIFA ha emanato una nota informativa importante riguardante la possibile insorgenza di disturbi della vista e di casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) in associazione all'uso di sildenafil e di altri inibitori della fosfodiesterasi-5, raccomandando particolare cautela soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti (vedi sito web dell'AIFA, Note Informative Importanti)

### Regime di rimborsabilità e costi

Il farmaco è stato recentemente riclassificato dall'AIFA in fascia H/OSP2, cioè farmaco di cui è vietata la vendita al pubblico, soggetto a prescrizione medica limitativa utilizzabile in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile o in ambito extraospedaliero, secondo le disposizioni delle Regioni e delle Province autonome. [Suppl. Ordinario n.136 della GU n.176 del 30 luglio 2005]

Il prezzo ex-factory con cui la confezione da 90 compresse da 20 mg è stata ammessa alla rimborsabilità è 569,42 €, con uno sconto obbligatorio alle strutture ospedaliere del 19,44% a cui vanno aggiunte le riduzioni di legge del 5% + 5% giungendo a un prezzo al mg di 0,23 €(cioè allineato a quello del Viagra).

Un trattamento giornaliero con sildenafil nella IAP costerà 13,8 € rispetto a un costo/die di € 142,1 del trattamento con bosentan (considerando una dose di mantenimento di 125 mg, due volte al giorno). Tali differenze di costo renderebbero il sildenafil in monoterapia più conveniente del bosentan, purché di efficacia comparabile a quella di quest'ultimo, mentre il costo sarebbe aggiuntivo in caso di terapia add-on (approccio non raccomandabile, per l'assenza di studi clinici conclusivi e per il rischio di interazioni farmacologiche clinicamente significative, richiamato anche in scheda tecnica).

### Conclusioni

Alla luce delle evidenze disponibili, la CRF raccomanda l'inclusione del farmaco nel PTR nella stretta osservanza delle indicazioni terapeutiche registrate, con piano terapeutico da presentare alla Commissione Terapeutica Provinciale da parte di Centri autorizzati (vedi Scheda di prescrizione farmaci IAP).

In proposito va ricordato che l'efficacia e la sicurezza di sildenafil somministrato insieme ad altri trattamenti per l'ipertensione arteriosa polmonare (p.es. bosentan, iloprost) non è stata studiata in studi clinici controllati. Nonostante la scheda tecnica si limiti a consigliare cautela nella associazione di sildenafil con tali farmaci, la CRF, allo stato attuale delle conoscenze, non ravvisa particolari elementi di efficacia e di sicurezza tali da raccomandare l'utilizzo del sildenafil come terapia "add-on" in pazienti in trattamento con bosentan e iloprost se non nell'ambito delle valutazioni affidate al centro regionale di riferimento per l'ipertensione arteriosa polmonare (si veda il documento CRF sul trattamento della IAP).

### Bibliografia

1. EMEA-Revatio-EPAR <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Revatio/30895705en6.pdf>
2. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol.* 2007;96:527-41.
3. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Pocket Guidelines on The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology, 2006.
4. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
5. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J.* 2006 Apr;151(4):851.e1-5.
6. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 7;43(7):1149-53.
7. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 Mar;131(3):897-9.
8. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007 Mar;29(3):469-75.
9. Hoepfer MM. Observational trials in pulmonary arterial hypertension: low scientific evidence but high clinical value. *Eur Respir J.* 2007 Mar;29(3):432-4.



10. Lunze K, Gilbert N, Mebus S, Miera O, Fehske W, Uhlemann F, Mühler EG, Ewert P, Lange PE, Berger F, Schulze-Neick I. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2006 Sep;36 Suppl 3:32-8.
11. Minai OA, Arroliga AC. Long-term results after addition of sildenafil in idiopathic PAH patients on bosentan. *South Med J.* 2006 Aug;99(8):880-3.
12. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2004 Dec;24(6):1007-10.

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 gennaio 2008  
Revisione approvata nella seduta CRF del 2 dicembre 2008

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

LANTANIO CARBONATO

Marzo 2008

## Lantano carbonato

### Indicazioni registrate e modalità di somministrazione

Il lantano carbonato è un chelante dei fosfati, messo in commercio in Italia dal giugno 2007, con procedura di mutuo riconoscimento, per la seguente indicazione:

- da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD).

E' disponibile in compresse masticabili da 500 mg - 750 mg - 1000 mg; le compresse devono essere assunte ai pasti (o immediatamente dopo). La dose giornaliera può variare tra 750 mg e 3000 mg, suddivisa in due o tre somministrazioni.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

L'iperfosforemia, influenzando direttamente la secrezione di PTH delle paratiroidi, è causa principale dell'iperparatiroidismo secondario e si associa a eventi avversi sistemici multipli quali disordini ossei e calcificazioni dei tessuti molli, con incremento del rischio di mortalità in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC).

Sulla base dei dati disponibili le linee guida (LG) internazionali di riferimento consigliano di mantenere i seguenti valori target dei principali parametri: fosforemia < 5,5 mg/dL, iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al di sotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, calcemia corretta per l'albuminemia compresa tra 8,4 e 9,5 mg/dl.

La maggior parte dei pazienti con IRC avanzata, per mantenere i livelli di fosforemia nei limiti di cui sopra, oltre alla restrizione dietetica di fosfati, necessita di chelanti intestinali dei fosfati. Tra questi, la prima opzione terapeutica, è rappresentata dai sali di calcio, utilizzati sia come chelanti intestinali che come integratore della dieta.

Anche nel caso dei pazienti in dialisi, per il trattamento dell'iperfosforemia, si parte dai sali di calcio; in presenza di eventi avversi, risposta inadeguata o controindicazioni si dispone delle seguenti ulteriori scelte terapeutiche, utilizzabili anche in associazione ai sali di calcio: sevelamer e idrossido di alluminio.

Nella gestione del trattamento cronico dei pazienti in dialisi ha un ruolo fondamentale la tollerabilità, in termini di eventi avversi soggettivi o rilevabili mediante indagini bioumorali o strumentali. Da questo dipende la scelta della strategia terapeutica da adottare, come alternativa o in associazione ai sali di calcio.

I sali di calcio inducono con maggiore frequenza ipercalcemia, con riduzione dei livelli di PTH anche al di sotto dell'intervallo consigliato dalle linee guida e determinano una maggiore incidenza di calcificazioni vascolari quando confrontati con il sevelamer. Per i sali di calcio le LG raccomandano l'uso di dosi che non apportino una quantità di calcio elementare > di 1,5-2 g/die (opinione di esperti).

Il sevelamer può causare acidosi metabolica con conseguente peggioramento dell'osteodistrofia; inoltre comporta l'assunzione di un numero elevato di compresse, con relativi problemi di compliance.

L'utilizzo per tempi prolungati di idrossido di alluminio è stato causa di diverse complicanze tra cui le principali a livello osseo e neurologico; pertanto l'impiego di questo principio attivo va eventualmente considerato solo per brevi periodi e a basso dosaggio.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La documentazione disponibile a supporto dell'impiego del farmaco comprende :

- due RCT di fase II dose-finding di confronto verso placebo
- quattro RCT di fase III (di cui uno di confronto verso placebo, due di confronto verso calcio carbonato e uno di confronto verso i trattamenti standard: calcio carbonato, calcio acetato, sevelamer e idrossido d'alluminio)
- alcuni studi che analizzano endpoint specifici, inerenti problematiche di sicurezza a livello dell'osso e del sistema nervoso.

Sono disponibili inoltre due RCT di fase IIIb non pubblicati di confronto vs altri chelanti i cui dati sono presentati esclusivamente come poster e quindi non utilizzabili per la presente analisi.

L'endpoint considerato nella maggior parte degli studi è il raggiungimento di livelli di fosforemia entro il target previsto dalle Linee Guida di riferimento al momento della ideazione degli studi (attualmente il valore target è stato ridotto e l'intervallo raccomandato per la fosforemia va da 3,5 a 5,5 mg/dl).

La casistica della popolazione studiata comprende prevalentemente pazienti in trattamento emodialitico e una piccola quota di pazienti in dialisi peritoneale. Gli schemi di trattamento adottati in quasi tutti gli studi di confronto prevedono in genere tre fasi:

- nel corso del periodo di washout (della durata di 1 - 3 settimane) i pazienti, con fosforemia superiore al target considerato (da 5,58 mg/dL a 5,9 mg/dL), sono randomizzati a ricevere il farmaco sperimentale o il confronto (placebo o altro chelante)
- per un periodo (mediamente di 4-6 settimane) sufficiente a titolarne i dosaggi; solo i pazienti che, alla fine della fase di titolazione, hanno raggiunto livelli target di fosforemia, partecipano alla terza fase dello studio con la terapia di mantenimento (da 4 fino a 20 settimane); alcuni studi hanno anche previsto valutazioni a lungo termine (2-3 anni). Questo particolare disegno degli studi ha determinato una rilevante selezione all'interno della popolazione arruolata (pazienti responder) con una sensibile riduzione della casistica nel corso dello studio, e con una conseguente riduzione della trasferibilità degli studi nella pratica clinica.

Il lantanio carbonato è stato confrontato verso gli altri trattamenti attivi relativamente a parametri di efficacia e sicurezza. Al riguardo sono da citare i seguenti studi:

- un RCT, multicentrico, in aperto, di fase III, che ha preso in esame 1.013 pazienti dializzati. Di questi, 800 hanno completato la fase di washout e sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere lantanio carbonato (510) o calcio carbonato (267), nella fase di titolazione della dose, per 5 settimane. Alla 5<sup>°</sup> settimana le percentuali dei pazienti che hanno ottenuto il controllo del fosforo sierico sono rispettivamente il 57,8% (277 pazienti) nel gruppo lantanio carbonato e il 70,3% (152 pazienti) nel gruppo calcio carbonato. Un totale di soli 429 pazienti hanno continuato la terapia nella fase di mantenimento, per ulteriori 20 settimane e al termine dello studio circa il 65% dei pazienti in entrambi i gruppi ha raggiunto il controllo della fosforemia. Pertanto in questo studio il lantanio carbonato ha dimostrato un'efficacia simile al calcio carbonato nell'ottenere una riduzione dei livelli di fosfato sierico entro il target prefissato; per quanto riguarda gli altri valori target correlati (prodotto Ca x P, PTH e calcemia) sembra esserci un trend a favore del lantanio carbonato, ma le differenze tra i due gruppi non raggiungono la significatività statistica (tranne che per il Ca x P, ma solo alla settimana 17 e non alla fine dello studio). Il lantanio è associato ad una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di episodi di ipercalcemia (0,4% -2 di 533 pazienti vs 20,2% - 54 di 67 pazienti ).
- un RCT in aperto, multicentrico, che ha valutato la sicurezza a lungo termine (circa due anni) del lantanio carbonato verso la terapia standard (sali di calcio, sevelamer e alluminio idrossido). Sono stati arruolati 1.359 pazienti di cui solo 517 (38%) hanno completato i due anni di trattamento (192 nel gruppo lantanio carbonato e 321 nel gruppo terapia standard). Lo studio non prevedeva un'ipotesi statistica, pertanto i risultati sono riportati senza indicazioni in termini di significatività statistica. L'incidenza di eventi avversi (EA) correlati al trattamento è stata del 22% nel gruppo sperimentale e 13% nel gruppo terapia standard. Sono stati riconfermati tra gli EA più comuni quelli già riportati anche negli studi sul breve periodo, con alcune differenze nelle percentuali tra i due trattamenti (non valutate dal punto di vista della significatività statistica). L'unica differenza segnalata come rilevante è relativa agli episodi di ipercalcemia che è stata riportata nel 4,3% dei pazienti nel gruppo lantanio e nell'8,4% dei pazienti in terapia standard. Al termine dei due anni non sono emerse differenze relativamente agli endpoint secondari di efficacia previsti nello studio: controllo del fosfato sierico (46% nel gruppo lantanio e 49% nel gruppo terapia standard), livelli del calcio sierico e prodotto Ca x P. Anche in questo studio, a parità di controllo sulla fosforemia, viene descritta una maggiore soppressione del PTH nel gruppo in trattamento con la terapia standard rispetto al gruppo lantanio carbonato, a conferma che l'impiego di sali di calcio può correlare con una maggiore soppressione del PTH.
- un RCT in aperto, condotto su 98 pazienti in emodialisi, randomizzati a ricevere lantanio carbonato o calcio carbonato per un periodo di 12 mesi. Lo studio ha analizzato gli effetti dei due farmaci sull'evoluzione dell'osteodistrofia nei pazienti con IRC, utilizzando come parametro gli esiti delle biopsie ossee al baseline e a un anno. La dimensione del campione è scarsa e lo studio non prevede un'ipotesi statistica. I pazienti trattati con lantanio carbonato sembrano andare incontro in percentuale maggiore, rispetto al gruppo trattato con calcio carbonato, a normalizzazione dei parametri istomorfometrici; entrambi i farmaci riducono l'iperfosfatemia nell'intervallo previsto dalle LG K/DOQI; l'incidenza di ipercalcemia è minore nel gruppo trattato con il lantanio (6%) rispetto a quello trattato con calcio carbonato (49%) e la differenza è statisticamente significativa.

### **Effetti collaterali**

Gli effetti collaterali riportati negli studi sono simili per tipologia tra i gruppi a confronto, con variazioni sull'incidenza non sempre coincidenti tra i vari studi. La differenza più evidente è riconfermata in tutti gli studi riguarda l'ipercalcemia, evento che è molto più frequente nel gruppo in terapia standard (15,7% vs 2,9%). Anche per i pazienti in trattamento con lantanio carbonato gli effetti collaterali a carico del tratto gastroenterico (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale) sono elevati e rappresentano la principale causa di interruzione del trattamento; con minor frequenza, sono stati segnalati eventi avversi a carico del SNC e periferico (mal di testa, vertigini), del sistema cardiovascolare (edema periferico, ipotensione, aumento dell'intervallo QT) e dell'apparato muscoloscheletrico (mialgie). La percentuale di pazienti che interrompe il trattamento è più elevata nel gruppo lantanio (15,6% vs 5,4%) e la causa principale riguarda la tollerabilità gastrointestinale. Ad oggi si dispone di dati di sicurezza relativi a trattamenti protratti per 2-3 anni anche se la numerosità della casistica si riduce progressivamente con il prolungarsi del tempo (fino a 6 anni per circa 50 pazienti). Sono stati condotti anche studi per determinare la concentrazione di lantanio nell'osso e nel plasma; in particolare il deposito di lantanio nell'osso dopo un anno di trattamento è risultato essere piuttosto basso (fino a 5,5µg). In 105 biopsie ossee di pazienti trattati con lantanio carbonato, alcuni dei quali per 4,5 anni, sono stati notati livelli di lantanio in aumento nel tempo. Dal confronto delle biopsie ossee (al basale e dopo 1 o 2 anni) non sono emerse differenze nello sviluppo di difetti di mineralizzazione. Non sono disponibili dati sulla deposizione di lantanio in altri tessuti nell'uomo; il lantanio carbonato inoltre non pare associato a problemi di tossicità simili a quelli provocati dai sali di alluminio. Uno studio che ha valutato il deterioramento delle funzioni cognitive in pazienti trattati con lantanio carbonato rispetto ai pazienti in terapia standard; non ha evidenziato differenze tra i due gruppi. Il profilo di sicurezza del farmaco dovrà essere completato con particolare riferimento agli effetti collaterali sul lungo termine.

### **Cosa questo farmaco modifica/migliora, come modifica il trattamento di riferimento**

I possibili vantaggi del lantanio carbonato consistono nell'opportunità di disporre di un composto che esercita un'azione legante sui fosfati, simile ai sali di calcio, ma con minore rischio di indurre ipercalcemia. Inoltre presenta il vantaggio di una migliore compliance rispetto al sevelamer in termini di minor numero di compresse da assumere giornalmente (2-3 cp/die per il lantanio e 7-10 cp/die per il sevelamer).

### **Considerazioni relative ai costi**

Il farmaco ai fini della rimborsabilità è stato collocato in classe A con un prezzo ex-factory (IVA esclusa) di: 126,28 €conf. 90 cp da 500 mg; 189,44 €conf. 90 cp da 750 mg; 252,58 €conf. 90 cp da 1000 mg. Il costo medio di un trattamento mensile (28 gg) varia, a seconda del dosaggio impiegato (da 750 a 3000 mg/die), rispettivamente da circa 58,94 € a circa 235,74 € per paziente. Sulla base dei dati desunti dagli studi clinici il dosaggio medio utilizzato è di circa 2000-2500 mg/die.

### **Conclusioni**

Il lantanio carbonato rappresenta, come il sevelamer, un'ulteriore opzione terapeutica per pazienti che in seguito all'assunzione di sali di calcio, per ridurre il fosforo sierico, sviluppano ipercalcemia. La documentazione disponibile presenta una serie di limiti metodologici e informativi, che non consentono ad oggi di collocare il lantanio carbonato come farmaco di prima scelta nel trattamento dell'iperfosfatemia in pazienti dializzati. E' necessario infatti verificare ulteriormente nell'impiego clinico l'effettiva tollerabilità del lantanio rispetto alle altre terapie disponibili e soprattutto gli aspetti legati alla sua sicurezza a lungo termine. L'interesse dei clinici per il lantanio carbonato è principalmente indirizzato a valutarne l'impiego nel trattamento in associazione e/o in alternativa agli altri chelanti del fosforo con e senza calcio, anche se il disegno degli studi clinici fino ad ora condotti non ha considerato questa ipotesi.

## Bibliografia

1. Lantano carbonato (Foznol®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42:S1-S202, 2003 (suppl 3)
3. III Edizione Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia, a cura di Bruno Cianciaruso, Carlo Manno e Giovanni Strippoli. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2007; 24 (S37): S1 – S178
4. Finn WF et al: SPD 405-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2006; 65(3):191-202.
5. Hutchison AJ et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(1): c8-19.
6. Hutchison AJ, Maes B et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract.* 2006;102(2):c61-71.
7. Finn WF, Joy MS; LAM-308 Study Group. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(5):657-64.
8. D'Haese PC, Spasovski GB, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2003; (85):S73-8.
9. Altmann P et al. SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int.* 2007;71(3):252-9.
10. Freemont AJ et al. Lanthanum Carbonate SPD405-303 Study Group. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2005;64(6):428-37.

Documento approvato nella seduta della CRF del 20 marzo 2008

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

SEVELAMER

Marzo 2008

## Sevelamer

### Indicazioni registrate e modalità di somministrazione

Sevelamer è un polimero non assorbito dal tratto gastrointestinale, privo di alluminio e di calcio, chelante del fosfato.

E' stato approvato dall'EMA nel gennaio 2000 ed è in commercio in Italia dal gennaio 2002, con la seguente indicazione: "controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti emodializzati. Somministrare il farmaco come terapia combinata associando integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D3 o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale."

E' disponibile in compresse rivestite da 800 mg; le compresse devono essere assunte ai pasti e devono essere ingerite intere. La posologia può variare da 1 a 5 compresse per pasto.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

L'iperfosforemia è causa principale dell'iperparatiroidismo secondario, influenzando direttamente la secrezione di PTH delle paratiroidi e si associa a eventi avversi sistemici multipli quali disordini ossei e calcificazioni dei tessuti molli, con incremento del rischio di mortalità in pazienti con IRC.

Sulla base dei dati disponibili le linee guida internazionali di riferimento consigliano di mantenere i seguenti valori target: iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al disotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, calcemia corretta per l'albuminemia compresa tra 8,4 e 9,5 mg/dL e fosfatemia < 5,5 mg/dL.

Oltre alla restrizione dietetica di fosfati, la maggior parte dei pazienti con IRC avanzata, per mantenere i livelli di fosforemia nei limiti di cui sopra, necessita di chelanti intestinali dei fosfati, la cui prima opzione terapeutica è rappresentata dai sali di calcio, utilizzati sia come chelanti intestinali che come supplementi dietetici. Nel caso dei pazienti in dialisi, per il trattamento dell'iperfosforemia, partendo dai sali di calcio, si dispone di ulteriori scelte terapeutiche, utilizzabili anche in associazione ai sali di calcio: sevelamer, lantanio carbonato e idrossido di alluminio. Nella gestione del trattamento cronico di questi pazienti ha un ruolo fondamentale la tollerabilità in termini di eventi avversi soggettivi o rilevabili mediante indagini biomorali o strumentali. Da questo dipende la scelta della strategia terapeutica da adottare.

I sali di calcio inducono con maggiore frequenza ipercalcemia, con riduzione dei livelli di PTH anche al di sotto dell'intervallo consigliato dalle linee guida e determinano una maggiore incidenza di calcificazioni vascolari quando confrontati con il sevelamer. Per i sali di calcio le linee guida raccomandano l'uso di dosi che non apportino una quantità di calcio elementare > di 1,5-2g/die (opinione di esperti).

Il sevelamer può causare acidosi metabolica con conseguente peggioramento dell'osteodistrofia; inoltre comporta l'assunzione di un numero elevato di compresse. Per quanto riguarda il lantanio carbonato i principali motivi di interruzione del trattamento sono da attribuire a problemi di tollerabilità gastrointestinale (comune del resto anche agli altri principi attivi); inoltre è controindicato per pazienti con colestasi, in quanto il farmaco è metabolizzato prevalentemente per via biliare. L'utilizzo per tempi prolungati di idrossido di alluminio è stato causa di diverse complicanze tra cui le principali a livello osseo e neurologico; pertanto l'impiego di questo principio attivo potrebbe essere considerato solo per brevi periodi e a basso dosaggio.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La documentazione disponibile a supporto dell'impiego del farmaco comprende 6 studi registrativi, inclusi nel dossier EMA; si tratta di:

- **tre studi di fase II:** su casistiche limitate di pazienti (uno di confronto verso placebo, e uno di confronto tra sevelamer e l'associazione sevelamer + supplemento di calcio e un terzo senza gruppo di controllo);
- **tre studi di fase III,** in aperto, di titolazione di dose, di cui solo uno controllato verso calcio acetato.

Oltre agli studi registrativi, sono stati condotti anche :

- 13 RCT di confronto verso agenti chelanti del fosforo a base di calcio (calcio acetato o calcio carbonato)
- due studi in extension.

Gli studi registrativi hanno incluso pazienti adulti, affetti da insufficienza renale all'ultimo stadio (ESRD) in emodialisi da almeno tre mesi al momento dell'arruolamento, in trattamento con agenti chelanti del fosforo (a base di calcio o alluminio). In quasi tutti gli studi registrativi i pazienti, dopo una fase di washout di due



settimane, sono stati trattati con sevelamer (o con il confronto) per un periodo variabile (di solito 8 - 12 settimane), a dosaggi definiti in funzione dei livelli di fosforemia.

Gli studi registrativi di fase III sono in aperto: due di questi (rispettivamente uno di confronto vs calcio acetato e uno studio di titolazione della dose di sevelamer senza alcun confronto), hanno arruolato complessivamente 326 pazienti, di cui 256 trattati con sevelamer. Il terzo è uno studio in extension (oltre le 44 settimane), non controllato, che ha coinvolto 192 pazienti. In tutti gli studi registrativi l'endpoint primario valutato è la variazione dei livelli di fosforemia, alla fine della terapia rispetto alla fase di washout e gli endpoint secondari comprendono le variazioni della concentrazione di calcio sierico, del prodotto Ca x P, della concentrazione di iPTH, del colesterolo totale ed LDL e dei trigliceridi.

Nell'unico studio registrativo di fase III di confronto sono state osservate riduzioni statisticamente significative dei livelli di fosforemia, sovrapponibili a quelle ottenute con il calcio acetato; inoltre sono stati osservati un modesto incremento dei livelli di calcio sierico e una riduzione dei livelli di iPTH, entrambi inferiori a quelli indotti dal calcio acetato. Per quanto riguarda gli effetti sul colesterolo, sevelamer ha indotto una riduzione statisticamente significativa delle concentrazioni di colesterolo totale e colesterolo LDL, mentre non sono state riscontrate variazioni nei livelli di colesterolo HDL e dei trigliceridi.

Gli studi pubblicati successivamente alla registrazione del farmaco sono prevalentemente RCT di confronto verso agenti chelanti a base di calcio (calcio carbonato o calcio acetato) relativamente a parametri di efficacia e sicurezza. In particolare:

- 5 RCT, su un totale di 532 pazienti emodializzati, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza in termini di effetti e progressione delle calcificazioni arteriose e/o cardiovascolari (in un RCT è stata valutata anche la densità minerale ossea) del trattamento con sevelamer confrontato con calcio acetato o calcio carbonato, per periodi compresi tra 12 e 24 mesi. In tutti gli studi sia sevelamer sia i chelanti a base di calcio hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile nel ridurre la fosfatemia e nel raggiungere il controllo del fosfato. Al termine dei trial inoltre i pazienti trattati con calcio carbonato o calcio acetato presentavano un aumento significativo delle calcificazioni aortiche e coronariche rispetto ai pazienti trattati con sevelamer.
- un RCT in aperto, multicentrico, con disegno crossover, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del sevelamer verso calcio acetato **in pazienti pediatrici** di età compresa tra 9 mesi e 18 anni. Sono stati presi in esame 44 bambini affetti da patologia renale cronica (CKD) in emodialisi o dialisi peritoneale, con GFR compreso tra 20 e 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Di questi, 40 bambini hanno completato la fase di washout ed in caso di fosforemia > 6,2 mg/dl (per età ≥ 2 anni) o > 7 mg/dl (per età < 2 anni) sono stati randomizzati a ricevere sevelamer o calcio acetato per 8 settimane, seguite da 2 settimane di washout ed infine da altre 8 settimane di terapia con il principio attivo non assunto inizialmente. Lo studio non prevedeva di ottenere il controllo della fosfatemia, ma solamente di ridurre i livelli di fosforo sierico (endpoint primario). In totale 18 bambini (età media 12,4 anni) hanno completato lo studio: i risultati non hanno dimostrato differenze statisticamente significative tra i due trattamenti nella riduzione della fosfatemia, ma anche nelle variazioni dei livelli di calcio sierico e del prodotto Ca x P (endpoint secondari). L'unica differenza statisticamente significativa osservata a favore di sevelamer riguarda la riduzione dei livelli di colesterolo totale e del colesterolo LDL. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata del 6,7% per calcio acetato e del 9,3% per sevelamer, anche se si tratta di una differenza non statisticamente significativa. L'incidenza di ipercalcemia è minore con sevelamer (3,1%) rispetto a calcio acetato (21,5%), viceversa l'incidenza di acidosi metabolica è maggiore con sevelamer (34,4%) rispetto a calcio acetato (3,3%): in entrambi i casi si tratta di differenze statisticamente significative.

## Effetti collaterali

Tra gli effetti collaterali classificati come comuni per questo principio attivo sono da riportare in particolare: alterazioni dell'apparato gastrointestinale (nausea, vomito, dolori addominali, stitichezza, diarrea, dispepsia), alterazioni del sistema nervoso (cefalea), del sistema cardiovascolare (ipotensione, ipertensione), prurito, eritema. In merito ai dati derivanti dagli studi registrativi, su un totale di 384 pazienti, con un'esposizione media al farmaco di circa 25 settimane, 81 pazienti hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi, 17 dei quali sono stati giudicati probabilmente correlati a sevelamer (si tratta di nausea, vomito, piroisi, insonnia, ecc). Il sevelamer presenta una minore incidenza di ipercalcemia rispetto al calcio acetato, ma può indurre o esacerbare acidosi metabolica in pazienti in dialisi. In rarissimi casi sono stati riportati sintomi quali occlusione intestinale e ileo/subileo. Per il suo meccanismo d'azione presenta interazioni con alcuni farmaci come ciclosporina, micofenolato mofetile e ciprofloxacina.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Cosa questo farmaco modifica/migliora, come modifica il trattamento di riferimento

Il sevelamer, per composizione (polimero privo di sali di calcio e alluminio) e meccanismo d'azione, non è responsabile degli effetti collaterali peculiari dei chelanti del fosforo a base di sali di calcio e alluminio precedentemente citati.

### Considerazioni relative ai costi

Il farmaco ai fini della rimborsabilità è stato collocato in classe A con un prezzo ex-factory (IVA esclusa) di 149,58 €/conf. 180 cpr da 800 mg.

Il costo medio di un trattamento mensile (28 gg) varia, a seconda del dosaggio impiegato (da 1600 a 8000 mg/die), da circa 46,53 € a circa 232,68 € per paziente, da aggiungere comunque alla terapia standard. Sulla base dei dati desunti dagli studi clinici il dosaggio medio utilizzato è di circa 7-10 cp/die da 800 mg.

### Conclusioni

In considerazione delle problematiche di sicurezza legate all'impiego dei chelanti contenenti sali di calcio, il sevelamer rappresenta un'opzione terapeutica interessante da utilizzare in alternativa e/o aggiunta ad essi. Sono tuttavia da evidenziare alcuni aspetti che contribuiscono a definire meglio il possibile ruolo in terapia di questo farmaco, anche alla luce della disponibilità in commercio di composti come il lantanio carbonato con indicazioni analoghe:

- scarsa compliance dei pazienti, a causa della necessità, nella maggior parte dei casi, di ricorrere a dosaggi alti (mediamente 7-10 cpr/die) per ottenere un adeguato controllo della fosfatemia.

Per quanto riguarda la sicurezza sono da segnalare episodi di acidosi metabolica e interazioni con altri farmaci, come ciclosporina, micofenolato mofetile e ciprofloxacina.

Dalla documentazione disponibile non sono comunque emersi dati attestanti vantaggi, in termini di efficacia nel controllo dell'iperfosfatemia, rispetto ai sali di calcio e al lantanio carbonato.

Pertanto ad oggi le alternative terapeutiche ai chelanti a base di sali di calcio, per pazienti che sviluppano ipercalcemia, sono rappresentate da lantanio carbonato e sevelamer; la scelta dell'uno o dell'altro composto sono strettamente correlate a valutazioni inerenti gli aspetti di sicurezza (anche sul lungo periodo), tollerabilità e risposta terapeutica oltre che all'adesione del paziente al trattamento.

### Bibliografia

1. Sevelamer (Renagel®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Renagel/288499en6.pdf>
3. Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3215-22.
4. Block GA, Spiegel DM et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*. 2005 Oct;68(4):1815-24
5. Asmus HG et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(8):1653-61
6. Braun J et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate-phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol*. 2004;62(2):104-15
7. Chertow GM et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2003 Sep-Oct;23(5):307-14
8. Pieper AK, Haffner D et al. A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006 Apr;47(4):625-35

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

**RACCOMANDAZIONI DEL PANEL REGIONALE, COORDINATO DALL'AGENZIA  
SANITARIA E SOCIALE REGIONALE, PER L'USO DI:  
1- DROTRECOGIN ALFA ATTIVATO  
2- PROTEINA C NATIVA**

Aprile 2008

**RACCOMANDAZIONI DEL PANEL REGIONALE, COORDINATO DALL'AGENZIA  
SANITARIA E SOCIALE REGIONALE, PER L'USO DI:**

1. **DROTRECOGIN ALFA ATTIVATO (Xigris®)**
2. **PROTEINA C NATIVA (Ceprotin®)**

**DROTRECOGIN ALFA ATTIVATO (Xigris®)**

**Raccomandazione 1**

- L'utilizzo di Drotrecogin alfa attivato (Xigris®) entro 24 ore dall'insorgenza della sepsi grave **dovrebbe essere considerato** nei pazienti che presentano almeno tre disfunzioni d'organo<sup>1</sup> persistenti nonostante abbiano ricevuto il miglior trattamento standard (*early goal directed therapy*, terapia antibiotica ed eventuale controllo della fonte), che non presentino controindicazioni all'uso del farmaco.
- Il farmaco è **controindicato** nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.
- Il farmaco è **controindicato** nei pazienti adulti con meno di tre disfunzioni d'organo.
- Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico nei 30 giorni precedenti la somministrazione del farmaco, sussiste una **controindicazione relativa** e l'utilizzo del farmaco va valutato caso per caso **in base** al rapporto rischio/beneficio e comunque solo nei pazienti che presentano almeno tre disfunzioni d'organo<sup>1</sup> persistenti nonostante abbiano ricevuto il miglior trattamento standard.

<sup>1</sup>Disfunzioni d'organo (di seguito vengono indicati i criteri utilizzati per la definizione di disfunzione d'organo nelle sperimentazioni PROWESS e ADDRESS allo scopo di definire l'inclusione o l'esclusione dei pazienti arruolati).

- Cardiovascolare – PA sistolica 90 mmHg o PAM 70 mmHg per almeno un'ora malgrado adeguato riempimento fluidico o malgrado un normale volume intravascolare o l'utilizzo di vasopressori nel tentativo di mantenere la PA sistolica 90 mmHg o la PAM 70 mmHg.
- Renale – diuresi <0,5 ml/kg/ora per 1 ora malgrado adeguato riempimento fluidico.
- Sistema respiratorio - rapporto PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> 250 se in presenza di altre disfunzioni d'organo oppure 200 se la disfunzione d'organo è isolata.
- Ematologica – conta PLT < 80.000 mm<sup>3</sup> o inferiore del 50% nelle ultime 72 ore rispetto alla conta piastrinica basale per quel paziente.
- Acidosi Metabolica (senza causa definita quale ad esempio cheto acidosi diabetica, insufficienza renale ecc.) – pH 7.30 o BE neg. 5 mMol/lit con lattato plasmatico > di 1 volta e ½ il valore normale superiore del laboratorio di riferimento.

### ***Raccomandazione 2***

- Il Drotrecogin alfa attivato (Xigris©) **non deve essere utilizzato** nei pazienti con sepsi grave ed almeno tre insufficienze d'organo che non hanno ancora ricevuto il trattamento standard (early goal directed therapy, terapia antibiotica ed eventuale controllo della fonte).

### ***Raccomandazione 3***

- Il Drotrecogin alfa attivato (Xigris©) **non deve essere utilizzato** dopo 24 ore dall'insorgenza della sepsi grave nei pazienti con almeno tre insufficienze d'organo che hanno ricevuto il trattamento standard (early goal directed therapy, antibiotico ed eventuale controllo della fonte).

### ***Raccomandazione 4***

- Il Drotrecogin alfa attivato (Xigris©) **non deve essere utilizzato** nei pazienti con sepsi grave e almeno tre insufficienze d'organo che hanno ricevuto il trattamento standard (early goal directed therapy, antibiotico ed eventuale controllo della fonte) da meno di 24 ore che presentino piastrinopenia <30.000 e che prima della somministrazione del Drotrecogin alfa attivato (Xigris©) hanno ricevuto una correzione con trasfusione di concentrati piastrinici.

### ***Raccomandazione 5***

- Il Drotrecogin alfa attivato (Xigris©) **non deve essere utilizzato** nei pazienti con sepsi grave e almeno tre insufficienze d'organo che hanno ricevuto il trattamento standard (early goal directed therapy, antibiotico ed eventuale controllo della fonte) da meno di 24 ore ai quali il farmaco Drotrecogin alfa attivato (Xigris©) è già stato somministrato nel corso dello stesso ricovero

## PROTEINA C NATIVA (Ceprotin®)

### *Raccomandazione 6*

- La proteina C nativa (Ceprotin®) non deve essere utilizzata nei pazienti con sepsi grave di età minore di 18 anni indipendentemente dall'aver o no ricevuto il trattamento standard (early goal directed therapy, antibiotico ed eventuale controllo della fonte) da meno di 24 ore dall'insorgenza della sepsi grave.

### *Raccomandazione 7*

- La proteina C nativa (Ceprotin®) **non deve essere utilizzata** nei pazienti con sepsi grave che hanno ricevuto il trattamento standard (early goal directed therapy, antibiotico ed eventuale controllo della fonte) da meno di 24 ore dall'insorgenza della sepsi grave anche quando presentino controindicazione all'uso del Drotrecogin alfa attivato (Xigris®).

## Scheda di prescrizione del farmaco deferasirox

Centro prescrittore \_\_\_\_\_

Medico prescrittore (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_ Sesso M F

Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Residente a \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Regione \_\_\_\_\_ AUSL di residenza \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_

Medico di Medicina Generale \_\_\_\_\_

Pur ricordando che i dati di efficacia, attualmente disponibili, confermano la deferoxamina come farmaco di prima scelta nel trattamento del sovraccarico marziale, la prescrizione di deferasirox è limitata alle seguenti condizioni cliniche:

- Trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni  $\geq 7$  ml/kg/mese di globuli rossi concentrati in pazienti con beta talassemia major di età pari e superiore a 6 anni

- Trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni in pazienti:

con beta talassemia di età compresa tra 2 e 5 anni

con altre forme di anemia (specificare: \_\_\_\_\_)

### **solo in caso di**

controindicazione alla deferoxamina o al deferiprone (nella beta talassemia)

effetti collaterali gravi da deferoxamina:

turbe della crescita

tossicità uditiva

tossicità oculare

tossicità renale

danno cutaneo correlato alla via di somministrazione

altro \_\_\_\_\_

scarsa compliance alla terapia con deferoxamina in età pediatrica

Farmaco prescritto deferasirox .....dosaggio.....

Posologia \_\_\_\_\_ Durata prevista del trattamento \_\_\_\_\_

Prima prescrizione  
validità massima 6 mesi

Prosecuzione della cura

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del clinico prescrittore

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

PEMETREXED

Aprile 2008  
Luglio 2009



## Pemetrexed

### Indicazioni registrate

Pemetrexed in combinazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti con mesotelioma pleurico maligno non resecabile e non pretrattato con chemioterapia; pemetrexed in monochemioterapia è inoltre indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti con neoplasia polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzata o metastatica, già trattata con una precedente linea chemioterapica.

**Nuova indicazione terapeutica:** in combinazione con cisplatino è indicato come prima linea di trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

#### 1) Trattamento del mesotelioma pleurico o peritoneale non operabile

I trattamenti alternativi alla combinazione cisplatino/pemetrexed ad oggi disponibili sono trattamenti in monochemioterapia con cisplatino, carboplatino, doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, ciclofosfamide o ifosfamide. Il tasso di risposta descritto per tutti i trattamenti in monochemioterapia varia tra un 10% ed un 20%, con un tempo mediano alla progressione di 3-6 mesi, ed una sopravvivenza mediana di 8-10 mesi<sup>1</sup>.

#### 2) Trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad un trattamento di I linea

Il trattamento chemioterapico di riferimento è il docetaxel in monochemioterapia, somministrato nella sua schedula ogni 21 giorni (trattamento di riferimento in letteratura), o nelle schedule di somministrazione settimanale. Il tasso di risposta riportato in letteratura per questi trattamenti è pari al 6%-9%, con un tempo mediano alla progressione pari a 2-4 mesi ed una sopravvivenza mediana variabile tra 6 e 10 mesi<sup>2-6</sup>.

Ulteriore strategia di trattamento è rappresentata da un trattamento in monoterapia con erlotinib, inibitore dell'Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR), per il quale è stato riportato un tasso di risposta del 9%, un tempo mediano alla progressione di 2 mesi ed una sopravvivenza mediana di 7 mesi<sup>7</sup>.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

#### 1) Trattamento del mesotelioma pleurico o peritoneale non operabile

In uno studio di fase III<sup>8</sup> sono stati valutati efficacia e tollerabilità di un trattamento di associazione con cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> e pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> rispetto al solo cisplatino 75mg/m<sup>2</sup>. 448 pazienti sono stati arruolati nello studio e randomizzati tra le 2 strategie di trattamento (226 pazienti trattati con cisplatino-pemetrexed e 222 pazienti trattati con solo cisplatino). La sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con cisplatino e pemetrexed è stata pari a 12,1 mesi rispetto a 9,3 mesi dei pazienti trattati con solo cisplatino (p=0,02 al Log-Rank test). Il tasso di risposta dei pazienti trattati con cisplatino e pemetrexed è stata pari a 41,3% rispetto a 16,7% dei pazienti trattati con solo cisplatino (p<0,0001 al test esatto di Fisher), con un tempo mediano alla progressione rispettivamente pari a 5,7 mesi e 3,9 mesi (p=0,001 al Log-Rank test). Il trattamento di combinazione nel complesso è risultato più tossico rispetto alla monochemioterapia, secondo quanto illustrato in tabella, anche se la tossicità clinicamente significativa (neutropenie febbrili in particolare) è stata nel complesso non differentemente significativa tra i 2 bracci di trattamento (vedi tabella).

Tossicità di grado III-IV maggiore	Cisplatino-Pemetrexed (%)	Cisplatino (%)	Significatività statistica (Test esatto di Fisher)
Leucopenia	17.7	0.9	p<0,001
Neutropenia	27.9	2.3	p<0,001
Piastrinopenia	5.8	0	p<0,001
Nausea/Vomito	14.6	6.3	p=0,005
Neutropenia febbrile	1.8	0	p=0,123
Infezioni con neutropenia G3-4	1.3	0	p=0,248

## 2) Trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo progressione ad un trattamento di I linea.

In uno studio di fase III disegnato secondo il modello di non-inferiorità, sono state valutate efficacia e tollerabilità di un trattamento con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni rispetto ad un trattamento con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni<sup>9</sup>. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i 2 trattamenti per quanto riguarda la sopravvivenza mediana (8,3 mesi vs 7,9 mesi rispettivamente per pemetrexed e docetaxel), tasso di risposta (9,1% vs 8,8% rispettivamente per pemetrexed e docetaxel) e tempo mediano alla progressione (2,9 mesi per entrambi i bracci di trattamento). La tossicità tra i 2 bracci di trattamento è stata significativamente differente, secondo quanto illustrato in tabella.

Tossicità di grado III-IV maggiore	Pemetrexed (%)	Docetaxel (%)	Significatività statistica
Neutropenia	5,3	40,2	p<0,001
Piastrinopenia	1,9	0,4	p=0,116
Neutropenia febbrile	1,9	12,7	p<0,001
Infezioni con neutropenia G3-4	0	3,3	p=0,004

## 3) Trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.

La nuova indicazione terapeutica è stata valutata dal Panel GREFO, che ha suddiviso i pazienti potenzialmente candidabili al trattamento in 3 sottogruppi. Per ognuno di essi è stata formulata una raccomandazione che qui si riporta in maniera sintetica. Per ulteriori dettagli si rimanda al documento finale GREFO sul pemetrexed in prima linea nel NSCLC10. **Sottogruppo 1:** pazienti NON anziani (età < 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1): il pemetrexed in associazione a cisplatino, in prima linea, può essere utilizzato (rapporto beneficio/rischio favorevole e forza delle raccomandazioni positiva debole). **Sottogruppo 2:** anziani (età ≥ 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1): il pemetrexed in associazione a cisplatino, in prima linea, NON dovrebbe essere utilizzato (rapporto beneficio/rischio incerto e forza delle raccomandazioni negativa debole). **Sottogruppo 3:** pazienti non in buone condizioni generali (PS ≥ 2): il pemetrexed in associazione a cisplatino in I° linea, NON deve essere utilizzato (rapporto beneficio/rischio incerto/sfavorevole e forza delle raccomandazioni negativa forte)

## Conclusioni

I dati di efficacia e tollerabilità di pemetrexed (in associazione a cisplatino nel mesotelioma, ed in monochimioterapia nel trattamento di II linea del NSCLC) sono sufficienti a favorire l'inserimento della molecola unicamente con la indicazione al trattamento del mesotelioma pleurico, mentre permangono perplessità riguardo ad un suo inserimento con la indicazione al trattamento di II linea delle neoplasie polmonari NSCLC. Nello specifico, nel trattamento del mesotelioma, la maggiore efficacia del trattamento di combinazione espressa in termini di sopravvivenza mediana, tasso di risposta e tempo mediano alla progressione è sufficiente a giustificare l'aumento della tossicità del trattamento di combinazione ed i costi significativamente superiori per il trattamento di combinazione rispetto alla monochimioterapia. Per quanto riguarda il trattamento di II linea del NSCLC, l'aumento significativo dei costi, in ragione di una attività/efficacia comparabili, non giustifica un impiego della molecola se non nei pazienti con PS 0-1 candidabili a una seconda linea di chemioterapia, non candidati al trattamento con docetaxel. In sintesi, la nuova indicazione terapeutica nel trattamento di prima linea nel NSCLC è da intendersi inclusa nel PTR alle condizioni previste dalla scheda GREFO e sinteticamente riportate nella sezione delle evidenze disponibili (punto 3) della presente scheda. Nei casi in cui il clinico ritenga di ricorrere al pemetrexed in un paziente con le caratteristiche del sottogruppo 3, la richiesta va corredata da una relazione clinica circostanziata che funge da RMP (richiesta motivata personalizzata).

## Bibliografia

1. Steele JPC, Klabatsa A. Chemotherapy options and new advances in malignant pleural mesothelioma. Ann Oncol 2005; 16: 345-351.
2. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline : update 2003. J Clin Oncol 2004; 22: 330-353.
3. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)
4. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

5. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
6. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (11): 1377-1382.
7. Shepherd FA, Rodriguez Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2005; 353-123-132.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Syrmanowsky J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesotelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-2644.
9. Hanna N, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
10. Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO). Pemetrexed (ALIMTA®). Scheda di raccomandazioni sull'utilizzo di farmaci oncologici. Luglio 2009.

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 aprile 2008  
Revisione approvata nella seduta del 16 luglio 2009

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

ABATACEPT

Aprile 2008

## Abatacept

### Meccanismo di azione e indicazioni registrate

Abatacept (CTLA-4 Ig) è una proteina di fusione che comprende il dominio extracellulare del CTLA-4 umano (una proteina regolatoria trans-membrana che non è espressa sulla superficie delle cellule T a riposo ma solo dopo la loro attivazione) e un frammento del dominio Fc delle IgG1 umane. Abatacept agisce come modulatore selettivo della costimolazione dei linfociti T, responsabili della produzione di citochine infiammatorie che sono causa di sinovite e di altre manifestazioni dell'artrite reumatoide. La piena attivazione delle cellule T richiede due segnali: il primo è il riconoscimento di un antigene specifico da parte di un recettore T cellulare e coinvolge il sistema maggiore di istocompatibilità (MHC), il secondo è un segnale di costimolazione la cui via principale è rappresentata dal legame tra i recettori CD80 e CD86 della cellula presentante l'antigene e il recettore CD28 sui linfociti T. Abatacept agisce inibendo selettivamente il segnale di costimolazione attraverso legame specifico al CD80 e CD86.

Abatacept in combinazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF). Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzione fisica durante il trattamento di combinazione con abatacept e metotrexato.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati di efficacia sono desunti da 5 RCT in doppio cieco, controllati, con placebo per un totale di 1955 pazienti trattati con abatacept e 989 con placebo (numero complessivo dei singoli studi 339, 638, 389, 1441, 431). In 4 RCT erano arruolati pazienti con almeno 12 articolazioni dolorabili e 10 tumefatte (nel quinto il numero di articolazioni colpite non era indicato) che continuavano la loro dose stabile di metotrexato.

Solo in uno dei 5 studi, in 389 pazienti, efficacia e sicurezza di abatacept sono state valutate, per 6 mesi, in pazienti con una risposta inadeguata (anche) ad un anti TNF: 32,2% ad etanercept, 67,8% ad infliximab, 2,3% ad adalimumab; questi pazienti interrompevano l'anti TNF prima della randomizzazione mentre gli altri DMARDs erano consentiti. Dei 391 soggetti randomizzati e trattati il 39% era in cura con anti TNF al momento dello studio e il 61% l'aveva fatto in passato. Per tutti la risposta era definita inadeguata dopo un trattamento di almeno 3 mesi. Ai primi (39%), prima della randomizzazione, veniva chiesto un periodo di sospensione di 28 gg se in trattamento con etanercept e di 60 gg se in trattamento con infliximab; i secondi (61%) erano in una condizione stabile di malattia attiva con 10 articolazioni gonfie e 12 dolenti. 258 pazienti erano randomizzati ad abatacept e 133 a placebo. Ha completato il trattamento l'86% dei pazienti ad abatacept e il 74% di quelli a placebo ed il motivo della sospensione era la inefficacia del trattamento: nel 20% dei soggetti a placebo e nel 5% di quelli ad abatacept.

La dose di abatacept era di 500 mg nei pazienti con peso < 60 kg, 750 mg con peso da 60 a 100 kg, 1 g con peso > 100 kg; in uno studio i pazienti erano randomizzati a ricevere 2 o 10 mg/kg.

Nei pazienti con 'risposta inadeguata ad anti TNF' (unico studio pertinente), abatacept ha indotto un miglioramento statisticamente significativo della risposta ACR 20 rispetto al placebo in termini di percentuale di risposta, già al giorno 15 dopo la prima dose (18% vs 5%; p < 0.01), mantenuto a 6 mesi (50,4% vs 19,5%; p < 0.001); altrettanto dicasi per l'ACR 50 a 6 mesi (20% vs 4%; p < 0.001) e per l'ACR 70, a 6 mesi (10% vs 2%; p < 0.01). Dopo i 6 mesi in RCT lo studio è stato esteso, in aperto; a 18 mesi, abatacept induce risposte in ACR 20 nel 70% (118/167), ACR 50 nel 43% (73/168), e ACR 70 nel 22% (37/169).

Anche negli studi di risposta inadeguata al (solo) metotrexato, peraltro abatacept determina percentuali di risposta di ACR 20, ACR 50 e ACR 70 con differenze altamente significative rispetto al placebo, in tutti i tempi di studio (protratti sino a 12 mesi) e anche in questi studi i risultati si confermano nella estensione in aperto sino a 24 e 48 mesi.

I risultati sono confermati nello *score DAS 28* (disease activity score) significativamente migliorato nei trattati con abatacept rispetto ai trattati con placebo.

Nello studio (isolato) di 'risposta inadeguata ad anti TNF' abatacept induceva un miglioramento della funzione fisica, misurata con l'indice HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index (e definita come miglioramenti di almeno 0,3 unità di HAQ-DI) nettamente superiore al placebo + DMARDs (p < 0.001) a 6 mesi; questo, sia come media di miglioramento dal basale (0,45 vs 0,11) che come

proporzione di pazienti con miglioramento significativo (47 % vs 23 %). Nel periodo in aperto il miglioramento di HAQ-DI continuava a 18 mesi. Anche in uno studio di risposta inadeguata al (solo) metotrexato, l'88% dei pazienti che avevano un miglioramento significativo con abatacept a 12 mesi mantenevano il risultato a 18 e a 24 mesi. In uno studio RC abatacept era associato ad un anti-TNF. Pazienti con artrite reumatoide, attiva nonostante etanercept, venivano randomizzati 2:1 al trattamento o con la associazione abatacept + etanercept (rispettivamente a 2 mg/kg 1 volta al mese ev e 25 mg sc 2 volte la settimana) o con la associazione placebo+etanercept; i pazienti che a 6 mesi avevano una riduzione di almeno il 50 % di articolazioni tumefatte o dolenti sospendevano etanercept e continuavano il loro trattamento originario ad abatacept o a placebo per altri 6 mesi. I pazienti trattati con abatacept avevano un miglioramento di mHAQ che era significativo a 6 mesi ma che non si confermava a 12 mesi, cioè nel semestre in cui etanercept era sospeso. Tuttavia i soggetti nel gruppo abatacept avevano alte percentuali di AEs e di SAEs compresi 2 tumori e le infezioni, specie respiratorie erano più frequenti nel gruppo ad abatacept che in quello a placebo; negli asmatici erano più frequenti le reazioni durante la infusione. In complesso la tolleranza della associazione abatacept + etanercept era scarsa e minore di quella con il solo etanercept per cui la associazione con anti TNF non è raccomandata.

In un altro studio complesso abatacept era, di fatto, confrontato con una anti TNF (infliximab) anche se lo studio non era stato disegnato per dimostrare la non inferiorità o la superiorità versus, ma piuttosto a validare le risposte in efficacia e di confrontare direttamente solo i profili di sicurezza di entrambi (abatacept e infliximab) rispetto al placebo. Dei 748 pazienti inizialmente arruolati, 156 erano randomizzati ad abatacept, 165 a infliximab e 110 a placebo. Dopo i primi 197 gg dedicati a valutare la percentuale di risposta clinica nei 2 bracci di trattamento, i pazienti a placebo erano riallocati a seguire uno dei 32 trattamenti attivi per altri 6 mesi. Il calo di DAS 28 (sia > a 1,2 come marcatore di attività di malattia, sia < a 3,2 come marcatore di bassa attività di malattia, sia < a 2,6 come marcatore di remissione, sia infine come DAS28 medio nei 360 giorni) era ottenuto in una percentuale di pazienti del tutto simile con i 2 trattamenti mentre la frequenza di infezioni pre- specificate (micobatteri, herpes virus, infezioni invasive fungine o opportunistiche) era più alta nei trattati con infliximab.

## Conclusioni

La conclusione generale degli studi è che abatacept ha un modesto effetto antiinfiammatorio nella artrite reumatoide avanzata che determina un rapido sollievo dei sintomi ed un miglioramento della funzione articolare; oltre a ciò abatacept ha un piccolo ma definito effetto sulla progressione radiologica del danno articolare. La CRF ritiene che il farmaco debba essere inserito nel Prontuario Terapeutico Regionale per il trattamento dell'artrite reumatoide nella stretta osservanza delle indicazioni registrate e con prescrizione solo da parte dei centri già autorizzati dalla Regione per la prescrizione dei farmaci biologici in pazienti adulti con artrite reumatoide.

## Bibliografia

1. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2006;144:865-876
2. Genovese MC et al *NEJM* 2005;353:1114-23
3. Keystone et al. Abatacept Provides Clinical Benefits in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients who previously demonstrated a Lack of Response or No Response to One or More Anti-TNF Therapies *ACR* 2006, OP 933
4. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. The Efficacy and Safety of Abatacept or Infliximab in RA Patients with an Inadequate response to MTX: Results from a 1-year Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *ACR* 2006 oral presentation L43
5. Kremer J, Westhovens R, Russell A, et al. Long-term Efficacy Of Abatacept Through 2 Years Of Treatment In Rheumatoid Arthritis Patients In The AIM Trial. *ACR* 2006 Poster number 506
6. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Sustained Efficacy and Safety Through 2 Years in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) in the Long-term Extension of the ATTAIN Trial. *ACR* 2006 Poster number 498
7. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, Gajria K, Cole JC, Becker JC, Emery P. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):189-94. Epub 2006 Sep 19.
8. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, Blaisdell B, Wallenstein GV, Aranda R, Sherrer Y. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Oct;45(10):1238-46. Epub 2006 Mar 27
9. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Patient, disease, and therapy-related factors that influence discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs: a population-based incidence cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006 Feb;33(2):248-55. Epub 2005 Dec 15
10. Duclos M, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, Dougados M. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol.* 2006 Dec;33(12):2433-8. Epub 2006 Oct 1.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

11. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, Massara A, Nacci F, Secchi ME, Manganelli S, Salaffi F, Bambara ML, Bombardieri S, Cutolo M, Ferri C, Galeazzi M, Gerli R, Giacomelli R, Grassi W, Lapadula G, Cerinic MM, Montecucco C, Trotta F, Triolo G, Valentini G, Valesini G, Ferraccioli GF; GISEA group. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol.* 2007 Aug;34(8):1670-3.
12. Pincus T., et al., Why are only 50% of courses of Anti-TNFs factor agents continued for only 2 years in some settings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials, *J. Rheum* 2006;33:12
13. Ariza-Ariza *et al.* Dose escalation of the anti-TNF- agents in patients with
14. rheumatoid arthritis. A systematic review Dose escalation of the anti-TNF- $\alpha$  agents in patients with
15. rheumatoid arthritis. A systematic review
16. Finckh A, et al., Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum. Dis* 2006;65:746-752
17. Hyrich K, Outcomes After Switching From One Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Agent in Patients with RA, *Arthritis&Rheumatism*, vol.56,1 2007, 12-20

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 aprile 2008

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

MARAVIROC

Giugno 2008



## Maraviroc

### Indicazioni registrate e caratteristiche del farmaco

Maraviroc, in combinazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di pazienti adulti già trattati che presentano un'infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 CC5-tropico. Questa indicazione si basa sui dati di sicurezza e di efficacia di due studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati in pazienti già trattati. Maraviroc è stato approvato dall'FDA nell'agosto 2007 e dall'EMA nel febbraio 2008: è un antivirale che appartiene alla classe terapeutica degli antagonisti del recettore CCR5. Maraviroc infatti si lega selettivamente al recettore CCR5 presente sulle cellule umane, impedendo al virus HIV-1 CCR5 tropico di entrare nelle cellule. In vitro si è evidenziato che maraviroc non ha efficacia nei confronti dei virus HIV che utilizzano come corecettore di ingresso il CXCR4. Si stima che il 50-60% dei pazienti HIV multitrattati presenti virus CCR5 tropico, quindi prima di somministrare il farmaco è necessario eseguire test validato che confermi la presenza di virus HIV CCR5 tropico. Maraviroc è stato registrato in due formulazioni : compresse da 150 mg e da 300 mg. Il dosaggio giornaliero può essere: 150 mg due volte al giorno (bid), 300 mg bid, 600mg bid, in funzione dei farmaci a cui viene associato. Maraviroc è un substrato del citocromo P450 CYP3A4: la somministrazione contemporanea di farmaci induttori di CYP3A4 riduce la concentrazione di maraviroc, mentre la somministrazione contemporanea di farmaci inibitori di CYP3A4 aumenta la concentrazione di maraviroc. E' quindi raccomandato un attento aggiustamento terapeutico in funzione dei farmaci concomitanti. Studi in vitro hanno evidenziato che maraviroc non inibisce nessuno dei principali enzimi P450, quindi a dosaggi terapeutici non determina alterazioni della concentrazione di altri farmaci associati.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

I farmaci ad oggi disponibili, utilizzati secondo quanto indicato dalle Linee Guida, hanno consentito una notevole riduzione della mortalità e della morbilità dei pazienti con infezione da HIV. La percentuale di pazienti che presentano viremia al di sotto dei valori di rilevanza è in molti centri vicina al 90%; vi sono comunque pazienti che presentano replicazione di virus HIV resistente ad un numero rilevante di farmaci delle classi fino ad oggi a disposizione. Dal momento che la replicazione virale persistente è responsabile della riduzione numerica dei linfociti CD4 con progressione clinica dell'infezione, diventa mandatorio applicare strategie terapeutiche che possano riportare la viremia plasmatica al di sotto dei limiti di rilevanza. L'utilizzo di farmaci di nuove classi, rivolti quindi verso nuovi target virali, costituisce una fondamentale opportunità terapeutica per i pazienti più compromessi.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia di maraviroc è stata principalmente dimostrata negli studi registrativi MOTIVATE 1 e 2, di cui sono disponibili i dati a 48 settimane. Si tratta di studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati versus placebo (1,2,3). La distinzione in 1 e 2 è limitata ai paesi di arruolamento: lo studio 1 comprende pazienti di USA e Canada, lo studio 2 pazienti di Europa, Australia e Nord America. Gli studi hanno come obiettivo la dimostrazione della efficacia di maraviroc vs placebo in pazienti in fallimento virologico, multitrattati, con HIV-1 R5 tropico. All'arruolamento i pazienti ricevevano terapia antivirale ottimizzata secondo test virologici di resistenza (OBT) e randomizzati ad assumere maraviroc (bid o una volta al giorno) o placebo. Sono stati complessivamente arruolati 1049 pazienti, di cui 414 assumevano OBT + maraviroc 1 volta/die, 426 OBT + maraviroc bid e 209 assumevano OBT + placebo. Dopo 48 settimane di terapia raggiungevano viremia al di sotto della rilevanza (<50 copie/ml) il 43,2% dei pazienti in OBT + maraviroc una volta al giorno, il 45,5% dei soggetti in OBT + maraviroc bid ed il 16,7% in OBT + placebo ( $p \leq 0,0001$ ). I pazienti in terapia con OBT + maraviroc hanno inoltre presentato un incremento dei linfociti CD4 rispetto ai soggetti trattati con placebo, incremento però correlato al valore rilevato al baseline. L'analisi dei dati eseguita in funzione del numero di farmaci attivi nell'OBT ha evidenziato che in assenza di farmaci completamente attivi si ottiene una maggiore percentuale di soppressione virale nel gruppo trattato con OBT + maraviroc bid (29%), rispetto a OBT + maraviroc una volta al giorno (18%) o a OBT + placebo (3%).

## **Tollerabilità**

La valutazione delle reazioni avverse si basa principalmente sui dati degli studi registrativi MOTIVATE 1 e 2. Gli effetti collaterali che sono stati segnalati più frequentemente sono stati astenia, cefalea, nausea e diarrea. Eventi più rari (< 1% dei soggetti in trattamento con maraviroc) sono stati infarto del miocardio, ipotensione ortostatica, polmonite, miosite, pancreatite. Incidenza  $\geq$  1% di alterazioni esami di laboratorio di grado 3-4 si ha per AST, ALT, bilirubina, amilasi, lipasi, conteggio neutrofili. I dati degli studi registrativi non evidenziano differenze significative fra gli eventi avversi riscontrati nei soggetti in terapia con OBT + maraviroc o OBT + placebo. Maraviroc non è stato studiato in maniera specifica in soggetti con patologia epatica, renale e cardiovascolare avanzata: in questi pazienti quindi deve essere utilizzato con cautela. Si ricorda inoltre come il foglietto illustrativo approvato dall'FDA ponga in evidenza la comparsa di epatotossicità preceduta da reazione di tipo allergico (rash cutaneo) ed associata ad incremento delle IgE. Non sono disponibili dati sull'uso in gravidanza; gli studi su ratti non hanno evidenziato attività teratogena.

## **Conclusioni**

Maraviroc rappresenta il primo farmaco di una nuova classe, gli inibitori del recettore CCR5, e costituisce una opzione per pazienti HIV-1 R5 tropico positivi (l'utilizzo del farmaco è subordinato alla dimostrazione di tropismo per CCR5 di HIV, l'Azienda produttrice si fa carico sia del trasporto dei prelievi che del costo dell'esame), multitrattati ed in fallimento virologico. La CRF propone l'inserimento del farmaco in PTR riservandone l'uso a tale ristretto numero di pazienti. Dato il limitato periodo di osservazione, particolare attenzione deve essere posta nella rilevazione degli eventi avversi e nel monitoraggio della funzionalità epatica.

## **Bibliografia**

1 – Hardy D., Reynes J, Konourina I et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1:48-week combined analysis of the MOTIVATE studies. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6 2008; Boston- Abs.792

2 – Lalezari J, Mayer H for the MOTIVATE 1 Study Team. Efficacy and safety of maraviroc in antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1:48-week results of MOTIVATE 1. 47<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep. 17-20 2007; Chicago Abs. H-718a

3 – Fatkenheuer G, Konourina I, Nelson M, Clumeck N. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viraemic, antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia and North America (MOTIVATE 2):48-week results. 11<sup>th</sup> European AIDS Conference; Oct.24-27, 2007; Madrid. Abs PS3/5

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 giugno 2008

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

***Documento relativo a:***

TELBIVUDINA

settembre 2008

## Telbivudina

### Indicazioni registrate

La telbivudina è indicata per il trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica epatica di infiammazione attiva e/o fibrosi.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Nell'attuale panorama terapeutico del trattamento dell'epatite cronica B, l'interferone alfa pegilato (PEG-IFN) rappresenta il farmaco di prima scelta sia per pazienti HBeAg-positivi che negativi, al dosaggio di 180 µg la settimana, per un periodo di tempo non inferiore a 12 mesi. PEG-IFN non può essere utilizzato nella cirrosi epatica avanzata per il rischio di determinarne lo scompenso e presenta diverse controindicazioni. Nei pazienti con controindicazioni ed in quelli non responsivi o intolleranti a PEG-IFN sono stati sino ad ora utilizzati, in monoterapia o in terapia di combinazione, per un periodo di tempo non definito, analoghi nucleosidici (NA) con attività antivirale specifica, quali lamivudina, adefovir ed entecavir, che differiscono fra loro per potenza e profilo di resistenza nei confronti di HBV. La lamivudina è un farmaco con buona potenza e bassa barriera genetica; il suo utilizzo in monoterapia comporta un rischio di selezionare mutanti virali resistenti stimato fra il 14% e il 32% dopo il primo anno e fra il 60 e il 70% dopo 5 anni (1). Adefovir presenta barriera genetica più elevata da cui deriva un rischio di comparsa di resistenze pari a 0% nel primo anno di trattamento e al 3%, 18% e 30%, dopo 2, 4, 5 anni rispettivamente (2). Entecavir presenta la barriera genetica più elevata e nei pazienti *naive* al trattamento con NA, la percentuale di mutanti virali resistenti a questo farmaco è risultata minima (1-2%) dopo 5 anni di terapia (3). Nei pazienti falliti a lamivudina la comparsa di resistenza ad entecavir è stata, tuttavia, dimostrata nel 6% dei casi dopo 1 anno e del 51% dopo 5 anni di trattamento (3). Studi *in vitro* e clinici evidenziano che non esiste cross-resistenza tra lamivudina ed adefovir e tra adefovir ed entecavir.

### Caratteristiche del prodotto

Meccanismo d'azione: telbivudina, analogo del nucleoside naturale timidina, è un nuovo β-L-nucleoside caratterizzato da una potente e specifica attività nei confronti di HBV. Il meccanismo di azione di telbivudina è stato caratterizzato in studi biochimici che hanno dimostrato un'attività diretta della molecola nei confronti dell'enzima DNA polimerasi di HBV.

Dosaggio: la dose raccomandata di telbivudina è 600 mg (una compressa) una volta al giorno, assunta per via orale, con o senza cibo.

Fattori predittivi di risposta: parametri predittivi di risposta terapeutica a lungo termine sono risultati in una sub-analisi dello studio effettuata da Zeuzem e coll. (4) la presenza al baseline di livelli di HBV DNA < 10<sup>9</sup> copie/mL nei soggetti HBeAg-positivi e < 10<sup>7</sup> copie/mL in quelli HBeAg-negativi e, soprattutto, la negativizzazione dei livelli di HBV DNA alla 24 settimana di trattamento.

Eventi avversi: la valutazione delle reazioni avverse si basa principalmente sui dati dello studio registrativo GLOBE. Complessivamente, il profilo di tollerabilità di telbivudina è risultato buono, simile a quello di lamivudina, fatta eccezione per una maggiore frequenza di innalzamento delle creatinin-kinasi (CPK) nei pazienti trattati con telbivudina (12%) vs lamivudina (8%). In entrambi i gruppi di pazienti, il rialzo delle CPK si è mostrato transitorio, non accompagnato da manifestazioni cliniche e si è risolto spontaneamente.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La sicurezza e l'efficacia di telbivudina sono state stabilite nello studio GLOBE, uno studio di fase III multinazionale, di non inferiorità con lamivudina, nel quale 1367 pazienti affetti da epatite cronica B confermata istologicamente, mai trattati con nucleosidici, dopo pre-stratificazione per positività o negatività di HBeAg (921 HBeAg-positivi e 446 HBeAg-negativi) e per valori di ALT < o ≥ 2,5 volte la norma, sono stati randomizzati (1:1), in doppio cieco, ad assumere telbivudina (600 mg/die) o lamivudina (100 mg/die) per 104 settimane. Gli end-point di efficacia clinica e virologica sono stati valutati separatamente nelle popolazioni di pazienti HBeAg-positivi e HBeAg-negativi. L'end-point primario di risposta terapeutica è stato un end-point composito che richiede la soppressione dell'HBV DNA a < 5 log<sub>10</sub> copie/ml, congiuntamente a perdita di HBeAg sierico o a normalizzazione delle ALT. Gli end-point secondari

comprendevano la risposta istologica a 52 settimane, la normalizzazione delle ALT e la riduzione dei livelli di HBV-DNA rispetto al *baseline*. L'analisi primaria dei dati è stata effettuata alla settimana 52 di trattamento (5) quella finale a 104 settimane (6).

Nei pazienti HBeAg-positivi, la telbivudina è risultata superiore alla lamivudina nella risposta terapeutica sia alla 52 (75,3% vs. 67,0% di responder;  $p = 0,0047$ ) che alla 104 settimana (63,3% vs. 48,2% di responder;  $p = 0,001$ ). In quelli HBeAg-negativi la risposta terapeutica è risultata inferiore (75,2% vs. 77,2% di responder;  $p = 0,6187$ ) a 52 settimane, ma significativamente superiore a 104 (77,5% vs 61,6% di responder;  $p = 0,0069$ ). In entrambi i sottogruppi la riduzione dei livelli ( $\log_{10}$  copie/ml) di HBV-DNA rispetto al *baseline* è risultata significativamente superiore nei pazienti trattati con telbivudina rispetto a quelli trattati con lamivudina (HBeAg positivi: -6,5 vs -5,5, a 52 settimane, -5,7 vs -4,4 a 104 settimane  $p < 0,05$ ; HBeAg negativi: -5,2 vs -4,4 a 52 settimane, -5,2 vs 4,2 a 104  $p < 0,05$ ) così come la percentuale di negativizzazione della viremia (HBeAg positivi: 60% vs 40% a 52 sett., 56% vs 36% a 104 sett.  $p < 0,05$ ; HBeAg negativi: 88% vs 71% a 52 setti, 82% vs 57% a 104 sett  $p < 0,05$ ). Per quanto concerne la comparsa di resistenza ai farmaci (definita da breakthrough virologico e dalla presenza di mutazioni genotipiche) questa è stata osservata dopo 52 settimane nel 3% dei pazienti HBeAg positivi e nel 2% di quelli HBeAg negativi trattati con telbivudina e nell' 8% e 9% di quelli trattati con lamivudina ( $p < 0,05$  per entrambi) e dopo 104 settimane nel 21,6% dei pazienti HBeAg positivi e nel 8, 6% di quelli HBeAg negativi trattati con telbivudina e nel 35% e 21,9% rispettivamente di quelli trattati con lamivudina ( $p < 0,0001$ ). Parametri predittivi di risposta terapeutica a lungo termine sono risultati in una sub-analisi dello studio effettuata da Zeuzem e coll. (4) la presenza al *baseline* di livelli di HBV DNA  $< 10^9$  copie/mL nei soggetti HBeAg -positivi e  $< 10^7$  copie/mL in quelli HBeAg-negativi e, soprattutto, per entrambi i sottogruppi, la negativizzazione dei livelli di HBV DNA alla 24 settimana di trattamento.

Un secondo studio multicentrico (7), randomizzato, in aperto, condotto per 52 settimane, pubblicato al momento solo in abstract, ha valutato l'efficacia di telbivudina nei confronti di adefovir in 115 pazienti HBeAg-positivi che sono stati inizialmente randomizzati 1:1 a ricevere telbivudina (600 mg/die) o adefovir (10 mg/die); dopo 24 settimane di trattamento, i pazienti in terapia con adefovir venivano nuovamente randomizzati a continuare la terapia con adefovir o proseguire con telbivudina. Al termine dello studio si è osservata una percentuale superiore di negativizzazione di HBV-DNA (58%, 54% e 39%) ed un calo significativamente superiore della viremia (-6,55, -6,44, -5,72  $\text{Log}_{10}$ ) nei soggetti trattati con telbivudina o passati dopo 24 settimane da adefovir a telbivudina, rispetto a quelli trattati in continuo con adefovir  $p < 0,001$ ).

Telbivudina si è dimostrata efficace anche nei pazienti con risposta non ottimale al trattamento con lamivudina protratto per 3-12 mesi (HBV-DNA  $> 3 \text{ Log}_{10}$  copie/mL). Dopo 24 settimane, i pazienti randomizzati ad interrompere il trattamento con lamivudina e ad iniziare il trattamento con telbivudina hanno dimostrato una riduzione media dei livelli viremici significativamente superiore rispetto ai pazienti che avevano proseguito il trattamento con lamivudina (-1,90  $\text{Log}_{10}$  copie/mL vs -0,90  $\text{Log}_{10}$  copie/mL,  $p < 0,01$ ). Sebbene manchino dati di confronto diretto tra telbivudina ed entecavir, un confronto indiretto è favorito dal fatto che le popolazioni utilizzate per la valutazione di efficacia dei due farmaci presentano caratteristiche simili e che la performance di lamivudina, utilizzata come farmaco di confronto, è risultata identica nei vari studi (4,5,6,8,9). Complessivamente entecavir è risultato superiore a telbivudina come potenza e come profilo di resistenza, specie nei pazienti HBeAg positivi, con percentuale di negativizzazione di HBV-DNA dell'87% vs il 54% in quelli trattati con telbivudina. Per i pazienti HBeAg negativi i due farmaci hanno mostrato la stessa efficacia, con negativizzazione ad 1 anno della viremia nel 90% circa per entrambi vs il 70% di quelli trattati con lamivudina.

La superiorità di entecavir rispetto a telbivudina emerge soprattutto dal profilo di resistenza: nei pazienti naïve la resistenza ad entecavir risulta del tutto trascurabile a due anni ( $< 1\%$ ), mentre per telbivudina l'emergenza di resistenze si osserva, nello stesso arco di tempo, nell'8% circa dei pazienti HBeAg negativi e nel 20% di quelli HBeAg positivi.

## Conclusioni

Telbivudina può essere inserita nel prontuario terapeutico regionale, in alternativa ad adefovir ed entecavir, per il trattamento dei pazienti naïve HBeAg negativi con viremia  $< 2.000.000$  copie/mL ( $< 7 \text{ log}$ ), con l'indicazione al controllo dei livelli di HBV-DNA a 24 settimane dall'inizio e proseguimento del trattamento solo in caso di completa soppressione della viremia. Questo in accordo con gli studi su telbivudina che dimostrano come solo nei pazienti con basse viremie iniziali vi è una elevata probabilità di negativizzazione di HBV DNA alla 24a settimana di terapia.

Solo in caso di intolleranza ad entecavir ed adefovir, telbivudina può essere presa in considerazione per l'utilizzo nei pazienti naïve HBeAg positivi o comunque con livelli di HBV-DNA  $> 2.000.000$  copie/mL.

**Bibliografia**

1. LoK AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507-39
2. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131:1743-51
3. Tenny DJ, Pokornowsky KA, Rose RE. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. *Hepatol Int* 2008; 2:A88-A89.
4. Zeuzem S, Buti M, Gane EJ, et al. Baseline parameters predict both early virologic response and longer term outcomes for telbivudine-treated patients with chronic hepatitis B (the GLOBE study). 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 2-6, 2007; Boston, Massachusetts. Abstract 994.
5. Lai C-L; Gane E; Liaw YF; et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357:2576-88.
6. Lai C-L; Gane E; Hsu CW et al. Two-year results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine versus lamivudine. *Hepatology* 2006;44 (4Suppl 1): 222A
7. Chan HL. Heathcote EJ, Marcellin P; et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147:7454
8. Lai C-L; Shouval D; Lok, AS; et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 2006; 354:1011-20
9. Chang T-T; Gish RG; de Man R; et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354: 1001-1010

Documento approvato nella seduta della CRF del 11 settembre 2008



*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

**Il Trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare e  
Scheda di prescrizione**

Dicembre 2008  
Aggiornamento Giugno 2010

## **Il Trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare**

### **Definizioni**

Per ipertensione polmonare (IP) si intende la elevazione patologica della pressione arteriosa polmonare al di sopra di 25 mmHg di pressione arteriosa polmonare media. Tale condizione può essere presente in molte patologie (Tabella 1) ed in particolare può complicare il decorso delle più frequenti malattie del cuore sinistro (Gruppo 2, Tabella 1) e delle malattie polmonari parenchimali polmonari (Gruppo 3, Tabella 1). Complessivamente questi ultimi due gruppi costituiscono circa il 90% di tutti i pazienti con IP (1). Esiste anche una condizione molto più rara (circa 5% di tutti i casi di IP) chiamata Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP, Gruppo 1, Tabella 1) e che identifica un gruppo di patologie caratterizzate da un progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari (RVP) che determina scompenso cardiaco destro e morte prematura (2). L'età media dei soggetti affetti si situa nella quinta decade (3). La sopravvivenza media dal momento della diagnosi dei pazienti con IAP idiopatica (IAPI), nota come ipertensione polmonare primitiva (IPP), prima della disponibilità di terapie specifiche era di 2.8 anni(4). L'IAP comprende l'IAPI (5) , la IAP familiare e l'IAP associata a varie condizioni come le malattie del tessuto connettivo\* (MTC), gli shunt sistemico-polmonari congeniti, l'ipertensione portale e l'infezione da HIV (6).

### **Epidemiologia**

Dal punto di vista epidemiologico, sono stati pubblicati i dati di due registri (Francia e Scozia) che hanno identificato la prevalenza di IAP in una forchetta variabile tra 25 e 50 pazienti per milione (3;7). Secondo questi dati in Italia dovrebbero essere presenti da 1500 a 3000 pazienti con IAP di cui da 105 a 220 nella regione Emilia-Romagna.

---

\* Le malattie del tessuto connettivo che sono responsabili di ipertensione polmonare sono Sclerodermia (80%), Lupus Eritematoso Sistemico (15%) Connettivite mista (4%) Artrite Reumatoide 1%.



**Tabella 1. Classificazione Clinica dell'Ipertensione Polmonare -Venezia 2003**

<p><b>1. Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1.1. Idiopatica (IAPI)</li><li>1.2. Familiare (IAPF)</li><li>1.3. Associata a (IAPA) :<ul style="list-style-type: none"><li>1.3.1. Malattie del tessuto connettivo</li><li>1.3.2. Shunt cardiaci congeniti sistemico-polmonari</li><li>1.3.3. Ipertensione portale</li><li>1.3.4. Infezione da HIV</li><li>1.3.5. Farmaci e tossine</li><li>1.3.6. Altro (disordini tiroidei, glicogenosi, malattia di Gaucher, telangiectasia emorragica familiare, emoglobinopatie, disordini mieloproliferativi, splenectomia)</li></ul></li><li>1.4. Associata a significativo coinvolgimento del distretto venoso o capillare<ul style="list-style-type: none"><li>1.4.1. Malattia veno-occlusiva polmonare (MVOP)</li><li>1.4.2. Emangiomatosi capillare polmonare (ECP)</li></ul></li><li>1.5. Ipertensione polmonare persistente del neonato</li></ul> <p><b>2. Ipertensione Polmonare associata a patologie del cuore sinistro</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>2.1. Malattie dell'atrio o del ventricolo sinistro</li><li>2.2. Malattie delle valvole delle sezioni sinistre del cuore</li></ul> <p><b>3. Ipertensione Polmonare associata a patologie del parenchima polmonari e/o ipossia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>3.1. Broncopneumopatia cronica ostruttiva</li><li>3.2. Malattie dell'interstizio polmonare</li><li>3.3. Sindrome delle apnee ostruttive</li><li>3.4. Ipoventilazione alveolare</li><li>3.5. Esposizione cronica ad alte quote</li><li>3.6. Anomalie di sviluppo</li></ul> <p><b>4. Ipertensione Polmonare secondaria a trombosi cronica e/o a malattia embolica</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>4.1. Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari prossimali</li><li>4.2. Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari distali</li><li>4.3. Embolia polmonare non trombotica (tumori, parassiti, materiali estranei)</li></ul> <p><b>5. Miscellanea</b></p> <p>Sarcoidosi, istiocitosi X, linfangiomatosi, compressione ab estrinseco dei vasi polmonari (adenocarcinomi, tumori, mediastinite fibrosante)</p>
---

## **Diagnosi**

Il problema diagnostico è particolarmente importante per il rischio di confondere i pazienti con le forme più frequenti di IP (scompenso cardiaco sinistro e malattie del parenchima polmonare) con le più rare forme di IAP. L'algoritmo diagnostico più appropriato è contenuto nelle linee guida dedicate alla IAP e pubblicate sotto l'egida delle Società Scientifiche cardiologiche e pneumologiche (8-10).

In particolare vanno ricordati i seguenti punti qualificanti inclusi nelle linee guida:

- L'ecocardiogramma consente una diagnosi iniziale di IP ma presenta alcune limitazioni in particolare per valori di pressione sistolica del ventricolo destro variabile da 35 e 50 mmHg (falsi positivi), (8).
- Il cateterismo cardiaco destro è pertanto indispensabile per la diagnosi finale di IAP per confermare una pressione arteriosa polmonare media  $\geq 25$  mmHg ed una pressione di occlusione polmonare  $\leq 15$  mmHg (assenza di scompenso cardiaco sinistro).
- Le prove di funzionalità respiratoria, la TC del torace ad alta risoluzione e la TC multistrato con mezzo di contrasto consentono di identificare le forme di IP associate alle patologie parenchimali polmonari ed al cuore polmonare cronico tromboembolico.

### **Terapia della ipertensione arteriosa polmonare**

La IAP, pur essendo la forma più rara di ipertensione polmonare, è stata recentemente oggetto di progressi nelle strategie di terapia medica. Diversi studi clinici controllati (11-28) hanno consentito la documentazione della efficacia e sicurezza di tre classi di farmaci nel trattamento della IAP: i prostanoidei (29), gli antagonisti recettoriali dell'endotelina (30) e gli antagonisti della fosfodiesterasi-5. Va comunque ribadito come tali dati non possono essere estesi alle condizioni epidemiologicamente più rilevanti di IP come quelle associate allo scompenso cardiaco sinistro ed alle patologie parenchimali polmonari.

**Tabella 2: Farmaci specifici approvati per l'Iipertensione Arteriosa Polmonare**

<b>Principio attivo</b>	<b>Nome Commerciale</b>	<b>Via di Somministrazione</b>	<b>Classe OMS</b>
Bosentan	Tracleer	Orale	III
Epoprostenolo	Flolan	Endovenosa continua	III-IV
Iloprost inalatorio	Ventavis	Inalatoria	III
Sildenafil	Revatio	Orale	III
Sitaxentan	Thelin	Orale	III
Treprostinil	Remodulin	Sottocutanea continua	III

Attualmente la prescrizione ed il monitoraggio per la sicurezza dei farmaci approvati per l'IAP secondo le posologie registrate in scheda tecnica è autorizzata presso le Cardiologie di secondo livello della regione Emilia-Romagna; per la prescrizione di trattamenti con infusione continua è autorizzato solo il Centro regionale Hub dove viene effettuato l'addestramento dei pazienti e familiari per l'uso domiciliare delle pompe da infusione. Il Centro regionale Hub è il Centro per la Diagnosi e Terapia della Ipertensione Arteriosa Polmonare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna.

La strategia terapeutica per i pazienti con IAP è stata definita nelle più recenti linee-guida (8-10;31).

In particolare vanno rammentati i seguenti punti qualificanti:

- I pazienti con IAP vanno sottoposti al test di vasoreattività polmonare per identificare i soggetti che possono trarre vantaggio dall'uso dei farmaci calcioantagonisti. Il test di vasoreattività va effettuato in strutture con documentata esperienza routinaria nella esecuzione di tale procedura in pazienti con IAP.
- I pazienti "non-responder" al test di vasoreattività polmonare possono iniziare il trattamento con uno dei principi attivi approvati ed inseriti nel Prontuario Terapeutico Regionale.
- In assenza di studi di confronto diretto tra i principi attivi approvati, le linee guida non suggeriscono uno specifico principio come terapia di prima linea.
- Dal punto di vista pratico e tenendo conto della convenienza della via di somministrazione, il trattamento viene iniziato in genere con uno dei farmaci somministrabili per via orale.
- Gli antagonisti recettoriali della endotelina richiedono il controllo mensile delle transaminasi per identificare precocemente eventuali elevazioni. La dose approvata per l'inibitore della fosfodiesterasi-5 sildenafil (20 mg tre volte al di) è inferiore rispetto a quella per la quale è stata documentata la persistenza a lungo termine della efficacia (80 mg tre volte al di), (24).

- In caso di documentata inefficacia della dose di sildenafil di 20 mg tre volte al dì può essere giustificato incrementare la dose a 40mg tre volte al dì dopo consulenza presso il Centro regionale Hub.
- Qualsiasi sia il principio attivo utilizzato come terapia di prima linea è indicato verificarne l'efficacia dopo 3-4 mesi di terapia allo scopo di documentarne l'efficacia sui sintomi, sulla capacità di esercizio e sui parametri emodinamici. (test 6 minuti + cateterismo o test 6 minuti + valutazione eco-cardiografica della funzione ventricolare destra).

In considerazione della severità della patologia, per facilitare l'accesso ai farmaci da parte dei pazienti, si ritiene che la fornitura mensile, previa appropriata scheda di prescrizione (All. 1), debba essere effettuata dalla farmacia ospedaliera competente per territorio e più vicina al domicilio del paziente.

### **Terapia di Combinazione**

Si stanno accumulando dati sulla efficacia e tollerabilità della terapia di combinazione tra le tre classi di farmaci approvate per il trattamento della IAP. Sono stati pubblicati i risultati di studi sia non controllati(32-37) (38) sia controllati(27;39-41).

La terapia di combinazione presenta complessità legate a possibili interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche e richiede una esperienza documentata sia per essere intrapresa sia per il suo follow-up. L'efficacia e la tollerabilità della terapia di combinazione va verificata attraverso la valutazione dei suoi effetti sui sintomi, sulla capacità funzionale e sui parametri emodinamici.

Per tali motivi, si autorizza alla prescrizione della terapia di combinazione solo il Centro regionale Hub. Il Centro è a disposizione di tutti gli specialisti della regione Emilia-Romagna che vogliono discutere l'utilizzo della terapia di combinazione per i loro pazienti affetti da IAP.

## **Terapia Chirurgica Della Ipertensione Arteriosa Polmonare**

Gli algoritmi terapeutici per la terapia della IAP includono l'indicazione al trapianto polmonare e cardio-polmonare in caso di inefficacia della terapia di combinazione. Presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna è attivo un programma per il trapianto di polmone e cuore polmone dedicato in particolare ai pazienti con IAP. Esiste inoltre un programma per l'effettuazione della endarterectomia polmonare in soggetti con Cuore Polmonare Cronico Tromboembolico.

## **Ipertensione arteriosa polmonare in età pediatrica**

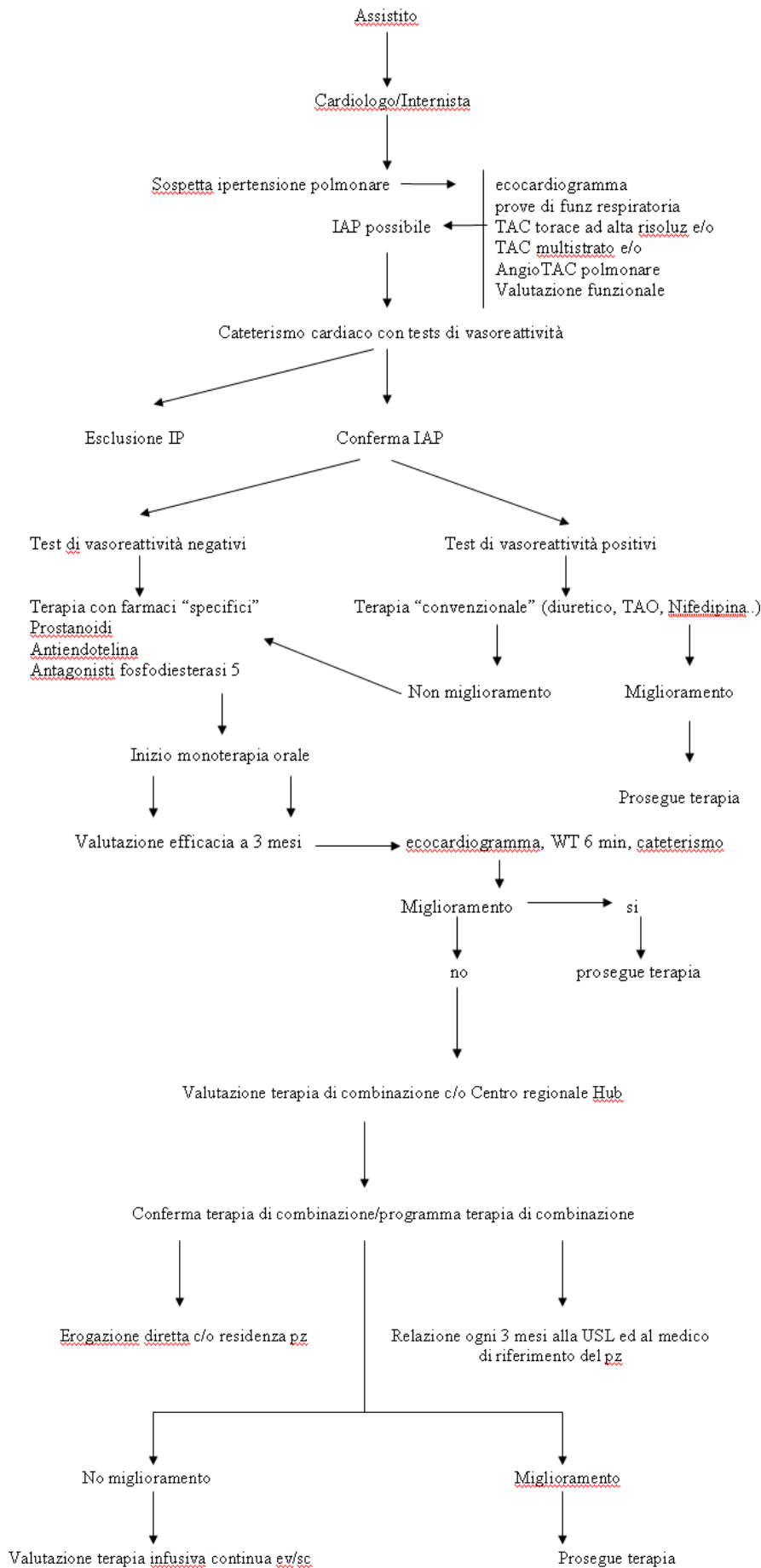
Un problema particolare riguarda il trattamento della IAP in età pediatrica nel caso i farmaci che si intendono utilizzare non abbiano l'indicazione pediatrica approvata. In realtà, nelle linee-guida sulla IAP viene indicato per i casi pediatrici di seguire lo stesso algoritmo terapeutico utilizzato per gli adulti (8;42;43) sulla scorta di diverse esperienze pubblicate (44-48). Si ritiene che nei casi di IAP in età pediatrica possa essere utilizzata la stessa strategia terapeutica utilizzata negli adulti, adattando le dosi dei farmaci al peso corporeo.

La Determinazione AIFA del 20 gennaio 2010 di aggiornamento della legge 648 (farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale con acquisizione del consenso informato) con la quale è stato autorizzato l'impiego off label del Bosentan per uso orale nei pazienti da 3 -18 anni nel trattamento dell'Ipertensione arteriosa polmonare primitiva e secondaria (Allegato P1 "Farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie cardiache pediatriche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di Autorizzazione all'immissione in commercio") riporta la seguente nota: "Mancano RCT condotti in età pediatrica. Nella metanalisi della Cochrane nel paziente adulto ne è dimostrata l'efficacia, anche se i lavori non hanno adeguato follow-up. Diverse case series in età pediatrica ne dimostrano l'efficacia nella riduzione della pressione arteriosa polmonare. Il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare del bambino non ha farmaci formalmente approvati e studi clinici randomizzati a supporto. Tuttavia in assenza di terapie farmacologiche alternative i farmaci utilizzati correntemente nella pratica (ossido nitrico, sildenafil,

bosentan, esoprostenol) hanno un loro razionale che dipende: a) dalla severità della patologia, spesso mortale; b) da esperienze sempre più numerose osservazionali in lattanti e bambini. Per il Bosentan non è riportato nel BNF (*British National Formulary*) un dosaggio <dei 3 anni. L'EMA ha dato approvazione per l'uso del Bosentan come orphan drug".

La sintesi del percorso diagnostico terapeutico per l'ipertensione arteriosa polmonare è riportata nella figura.1.

Figura 1. Percorso diagnostico-terapeutico della Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP)



## Bibliografia

- (1) Galie N, Rubin L, editors. Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol* 43, S1-S90. 2004.  
Ref Type: Journal (Full)
- (2) Simonneau G, Galie N, Rubin L, Seeger W, Domenighetti G, Giblin L et al. Clinical Classification of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43, S5-S12. 2004.  
Ref Type: Journal (Full)
- (3) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 May 1;173(9):1023-30.
- (4) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991 September 1;115(5):343-9.
- (5) Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997 January 9;336(2):111-7.
- (6) Galie N, Manes A, Uguccioni L, Serafini F, De Rosa M, Branzi A et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998 September;114(3 Suppl):184S-94S.
- (7) Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007 July 1;30(1):104-9.
- (8) Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004 December 2;25(24):2243-78.
- (9) McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA et al. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Chest Meeting Abstracts* 126, 14S-34S. 2004.  
Ref Type: Journal (Full)
- (10) Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T et al. Pocket Guidelines on The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology; 2006.
- (11) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990 April 1;112(7):485-91.
- (12) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1996 February 1;334(5):296-302.
- (13) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma



- spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med* 2000 March 21;132(6):425-34.
- (14) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001 October 6;358(9288):1119-23.
  - (15) Langleben D, Christman BW, Barst RJ, Dias VC, Galie N, Higenbottam TW et al. Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbogrel in patients with primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2002 May;143(5):E4.
  - (16) Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 March 15;165(6):800-4.
  - (17) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002 March 21;346(12):896-903.
  - (18) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502.
  - (19) Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Inhaled Iloprost in Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
  - (20) Barst RJ, McGoon M, Mc Laughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L et al. Beraprost Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 41[2119], 2125. 2003. Ref Type: Journal (Full)
  - (21) Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004 September;24(3):353-9.
  - (22) Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 February 15;169(4):441-7.
  - (23) Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension\*1: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004 April 7;43(7):1149-53.
  - (24) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine* 2005 November 17;353(20):2148-57.
  - (25) Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A et al. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 2006 July 4;114(1):48-54.

- (26) Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With the Selective Endothelin-A Receptor Antagonist Sitaxsentan. *Journal of the American College of Cardiology* 2006 May 16;47(10):2049-56.
- (27) McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN et al. Randomized Study of Adding Inhaled Iloprost to Existing Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 December 1;174(11):1257-63.
- (28) Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151(4):851.e1-851.e5.
- (29) Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2(2):123-37.
- (30) Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004 February 1;61(2):227-37.
- (31) Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007 June 1;131(6):1917-28.
- (32) Hoeper M, Taha N, Bekjarova A, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;330-4.
- (33) Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003 July 2;42(1):158-64.
- (34) Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004 December 1;24(6):1007-10.
- (35) Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005 November 1;26(5):858-63.
- (36) Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007 March 1;29(3):469-75.
- (37) Hoeper M, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 4[28], 691-694. 2006.  
Ref Type: Journal (Full)
- (38) Gruenig E, Michelakis E, Vizza CD, Galie N. Acute administration of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) treated with bosentan produces a significant hemodynamic response: results of the COMPASS-1 study. *European Heart Journal* , in press. 2007.  
Ref Type: Generic

- (39) Humbert M, Barst R, Robbins I, Channick R, Manes A, Rubin L et al. Safety & Efficacy of Bosentan Combined with Epoprostenol in Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:A441.
- (40) Simonneau G, Rubin L, Galie N, et al. Safety and Efficacy of Sildenafil-Epoprostenol Combination Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 175, A300. 2007.  
Ref Type: Abstract
- (41) Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Bosentan improves hemodynamics and delays time to clinical worsening in patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension: results of the EARLY study. *European Heart Journal* 28(Abstract Supplement), 140. 2007.  
Ref Type: Generic
- (42) Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003 January;21(1):155-76.
- (43) Donti A, Formigari R, Ragni L, Manes A, Galie N, Picchio FM. Pulmonary arterial hypertension in the pediatric age. *J Cardiovasc Med (Hagerstown )* 2007 January;8(1):72-7.
- (44) Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999 April 13;99(14):1858-65.
- (45) Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73(4):372-82.
- (46) Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000 August;84(2):E4.
- (47) Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, Pearson DD, Feinstein JA, Gauvreau K et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *The American Journal of Cardiology* 2003 March 1;91(5):632-5.
- (48) van Loon RLE, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk A, Onat T, Mulder BJ et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J* 2007;154(4):776-82.

Documento approvato nella riunione della CRF del 2 dicembre 2008

## Scheda di prescrizione Farmaci Ipertensione Arteriosa Polmonare

Centro prescrittore \_\_\_\_\_

Cardiologo prescrittore (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Tel \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_ Sesso M  F

Codice Fiscale \_\_\_\_\_

Residente a \_\_\_\_\_ Tel. \_\_\_\_\_

Regione \_\_\_\_\_

AUSL di residenza \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_

Medico di Medicina Generale \_\_\_\_\_

### Diagnosi

Ipertensione Arteriosa Polmonare idiopatica (IAP)  familiare (IAPF)

associata a (IAPA) malattie del tessuto connettivo  shunt cardiaci congeniti sistemico-polmonari

IAP secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa

Classe funzionale NYHA (mod.OMS) \_\_\_\_\_

Cateterismo Cardiaco Diagnostico (Data / / ): PAPm= mmHg; PCP= mmHg  
 PAPm=pressione arteriosa polmonare media; PCP=pressione capillare polmonare

### Parametri da monitorare nella terapia con antagonisti recettoriali della endotelina

test di gravidanza° \_\_\_\_\_ SGOT \* \_\_\_\_\_ SGPT \* \_\_\_\_\_ GR\*\* \_\_\_\_\_ Hb\*\* \_\_\_\_\_

\* prima di iniziare il trattamento e ogni mese (ogni 2 settimane se si modifica la dose)

\*\* prima di iniziare il trattamento e ogni mese per i primi 4 mesi poi ogni 3 mesi

° prima di iniziare il trattamento (La gravidanza è comunque controindicata nei soggetti con IAP)

Prima prescrizione  prosecuzione della cura n° mesi dal primo trattamento \_\_\_\_\_

monoterapia  terapia combinata (riservata ai centro identificato dalla RER)

Programma terapeutico : medicinale \_\_\_\_\_ posologia \_\_\_\_\_

medicinale \_\_\_\_\_ posologia \_\_\_\_\_

medicinale \_\_\_\_\_ posologia \_\_\_\_\_

medicinale \_\_\_\_\_ posologia \_\_\_\_\_

Durata prevista del trattamento \_\_\_\_\_

Sospensione del trattamento data \_\_\_\_\_ Motivo della sospensione \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del clinico prescrittore

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

PANITUMUMAB

Dicembre 2008

## Panitumumab

### Indicazioni terapeutiche registrate

Panitumumab è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico esprimenti il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, nel caso in cui i tumori presentino il gene KRAS (Kirsten sarcoma 2 viral oncogene homologue) non mutato (wild-type).

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Non esistono trattamenti specifici disponibili per l'indicazione registrata del panitumumab (vedi sopra). Tuttavia, dai dati di letteratura emerge che il cetuximab (ERBITUX®) in associazione all'irinotecan si è dimostrato efficace contro i tumori del colon-retto esprimenti il gene KRAS non mutante (wild-type)\*. L'AVASTIN (bevacizumab) è un anti VEGF che però ha l'indicazione di trattamento del carcinoma del colon-retto di prima linea.

\*La mutazione del gene KRAS è una delle mutazioni più frequenti delle cellule del carcinoma del colon-retto e ciò sta alla base della ridotta risposta ad alcuni farmaci.

### Meccanismo d'azione

Il panitumumab è un anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano del tipo IgG2, che si lega con elevata affinità e specificità all'EGFR umano.

Il gene KRAS (Kirsten sarcoma 2 viral oncogene homologue) codifica per una piccola proteina legante il GTP e coinvolta nella trasduzione del segnale. Una serie di stimoli (incluso quello mediato dall'EGFR) attivano KRAS, che a sua volta induce altre proteine cellulari in grado di promuovere la proliferazione cellulare, la sopravvivenza cellulare e l'angiogenesi.

Alle mutazioni attivanti nel gene KRAS, che si verificano di frequente in diversi tumori umani, è stato attribuito un ruolo importante sia nell'oncogenesi che nella progressione del tumore e anche nella diminuzione della risposta ai farmaci anti-EGFR.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Lo studio registrativo ha paragonato l'efficacia e la sicurezza del panitumumab in aggiunta alla *best supportive care* (BSC) a quelle della BSC da sola nei pazienti con il carcinoma metastatico del colon-retto che non hanno risposto alla precedente terapia con 5-fluorouracile, irinotecan e oxaliplatino. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione con la possibilità di passare nel braccio del panitumumab se era evidente la progressione della malattia. Dopo otto settimane era stata effettuata una prima valutazione dello stato della malattia e fu osservato che una grossa parte della popolazione era andata incontro alla progressione della malattia. Globalmente, è stato osservato un leggero miglioramento della sopravvivenza libera da progressione\* e nessuna differenza significativa nella sopravvivenza globale (da notare che la relativa Kaplan-Meier indica una sopravvivenza maggiore senza panitumumab). Inoltre, è stata osservata un basso tasso di risposta oggettiva.

Come per gli altri inibitori dell'EGFR, le reazioni avverse più comunemente osservate sono state quelle cutanee in quanto correlate al meccanismo d'azione del farmaco.

\* Nei pazienti esprimenti il gene KRAS wild-type

Figure 7. Study 20020408: Kaplan–Meier plot of PFS (ITT, IRC assessment)

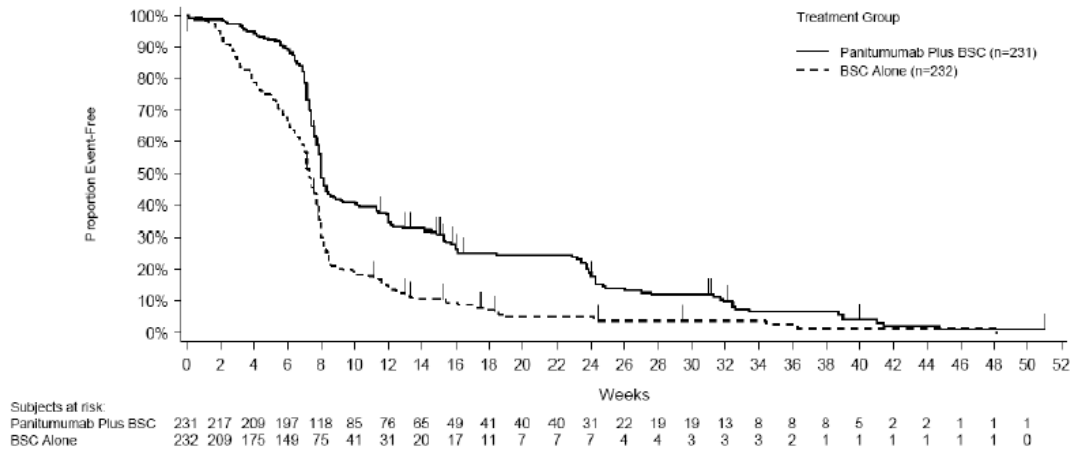
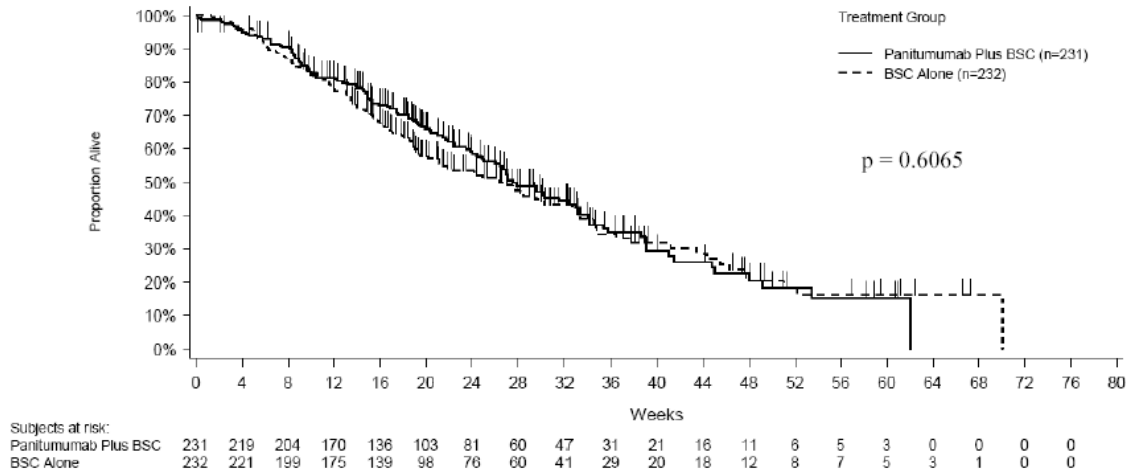


Figure 8. Study 20020408: Kaplan–Meier plot over survival time (ITT)



## Conclusioni

I dati di efficacia disponibili indicano che il panitumumab non rappresenta una importante opzione terapeutica per i pazienti che hanno fallito i precedenti regimi terapeutici. Il farmaco è stato autorizzato per i soggetti che presentano il gene KRAS e ciò perché durante un'analisi per sottogruppi si è evidenziato che le risposte migliori si ottenevano in questo gruppo di pazienti. Tuttavia, questa caratteristica non rappresentava un criterio di inclusione prespecificato per lo studio registrativo. Alla luce di queste considerazioni e in attesa di eventuali ulteriori dati clinici si ritiene che il panitumumab non debba essere inserito nel PTR.

## Bibliografia

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vectibix/H-741-en6.pdf>

Documento approvato nella seduta della CRF del 18 dicembre 2008

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Parere relativo a:*

DIPIRIDAMOLO + ACIDO ACETILSALICILICO

Febbraio 2009



## Motivazione CRF della non introduzione in PTR dell'associazione dipiridamolo + acido acetilsalicilico

In merito alla richiesta di inclusione in PTR dell'associazione dipiridamolo + acido acetilsalicilico, la Commissione Regionale del Farmaco ha esaminato le fonti scientifiche disponibili al riguardo e esprime il seguente parere.

### Revisione critica delle evidenze disponibili

Le evidenze di efficacia dell'associazione dipiridamolo a rilascio modificato (DP) + acido acetilsalicilico (ASA) nella prevenzione secondaria dell'ictus provengono sostanzialmente da 2 studi che, in virtù di una numerosità campionaria consistente, condizionano in gran parte i risultati delle metanalisi: lo studio ESPS2 (1) e lo studio ESPRIT (2). Oltre a questi studi, che considerano come confronto il placebo, va considerato anche lo studio testa-a-testa PRoFESS (3) che confronta l'associazione DP/ASA con il clopidogrel.

**ESPS2 (1)** Si tratta di uno studio in doppio cieco che confronta quattro trattamenti: placebo, DP alla massima dose (200 mg x 2), DP + ASA a basso dosaggio (25 mg x 2), ASA a basso dosaggio (25 mg x 2). Nello studio sono stati inclusi pazienti che hanno presentato un TIA o un ictus nei tre mesi precedenti. Il *follow-up* è stato di 2 anni. Tre erano gli *endpoint* considerati: ictus, morte, ictus e/o morte.

Nella interpretazione dei dati dello ESPS2 vanno ricordati alcuni aspetti critici:

- 1) la dose quotidiana di ASA utilizzata nello studio (25 mg x 2) è la metà di quella comunemente raccomandata (100 mg)
- 2) la frequenza di interruzione del trattamento tra i pazienti in terapia con ASA è uguale a quella del placebo (21%), mentre il tasso di interruzione del trattamento nei due bracci che assumono DP è notevolmente superiore (29%), principalmente a causa di cefalea.

I risultati mostrano una differenza statisticamente significativa in favore dell'associazione ASA + DP rispetto al solo ASA quando si considerino gli *endpoint* ictus o morte/ictus, ma non quando si considerino come *endpoint* la morte o gli ictus fatali.

La riduzione di rischio assoluto è dell'1,5% con un NNT di 67 (95% CI 15-230).

**ESPRIT (2)** Si tratta di uno studio indipendente a tre bracci, randomizzato, in aperto, che confronta DP + ASA con il solo ASA, somministrato a dosaggio libero. Sono stati inclusi pazienti che hanno presentato un TIA o un ictus minore nei 6 mesi precedenti. L'outcome primario composito era: morte da qualsiasi causa vascolare, ictus non fatale, infarto miocardio non fatale e sanguinamento maggiore. Il *follow-up* medio è stato di 3,5 anni.

Come già osservato per lo ESPS2, anche nel caso di questo studio i risultati vanno interpretati con cautela per la presenza di alcune criticità:

- 1) nel diagramma di flusso gli autori dichiarano di avere effettuato una analisi *Intention To Treat* (ITT), includendovi anche 52 pazienti del braccio ASA + DP e 49 pazienti del braccio ASA di cui non era disponibile alcun dato di *follow-up*. Ciò solleva una certa perplessità.
- 2) le dosi di ASA utilizzate variavano da 30 mg/die a 325mg/die. La percentuale di pazienti trattati con una dose bassa di ASA (30 mg) è maggiore nel braccio ASA rispetto al braccio ASA + DP (46% vs 42%).
- 3) la frequenza di sospensione del trattamento per effetti avversi è stata molto maggiore nel braccio ASA + DP (34% dei pazienti, principalmente per cefalea), rispetto al braccio ASA (13%).
- 4) gli autori non riportano se dopo la sospensione del trattamento previsto dal protocollo dello studio i pazienti abbiano ricevuto trattamenti alternativi.

I risultati mostravano una differenza significativa a favore dell'associazione ASA + DP solo nell'analisi ITT e non nell'analisi *per protocol*. Tale differenza compariva dopo 2 anni di trattamento.

Nell'analisi ITT la riduzione di rischio assoluto era del 1% annuo e l'NNT era 104 (95% CI 55-1006).

Poiché l'*endpoint* primario comprendeva anche gli eventi emorragici maggiori, gli unici per i quali – in una analisi separata – si osservava una differenza statisticamente significativa, si può ipotizzare che i risultati discrepanti fra analisi ITT e *per protocol* siano dovuti alla combinazione di due fattori all'interno del braccio

ASA + DP: una maggiore incidenza di gravi eventi emorragici (ricordiamo che in questo braccio vi era una percentuale maggiore di pazienti che assumevano ASA a dosi più elevate), e allo stesso tempo una maggiore percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento, sottraendosi quindi al rischio di eventi emorragici. In sostanza la differenza osservata nell'analisi ITT potrebbe essere spiegata non tanto da una differenza in termini di efficacia tra i due trattamenti, quanto dalla diversa incidenza di un effetto collaterale (emorragie) in due popolazioni diversamente esposte al fattore di rischio (assunzione di ASA).

Ai fini della valutazione è poi necessario considerare i risultati dello studio **PRoFESS** (3), che ha confrontato ASA + DP con clopidogrel in pazienti che nei tre mesi precedenti avevano presentato un ictus ischemico. L'endpoint primario era la comparsa di un nuovo ictus. Il PRoFESS era stato inizialmente progettato come studio di superiorità ed è stato successivamente modificato in studio di non inferiorità.

I risultati finali (la cui validità è supportata da una potenza dell'82% per una riduzione del **rischio relativo** del 6,5% di ASA + DP vs clopidogrel) non dimostrano la non inferiorità dell'associazione ASA + DP rispetto al clopidogrel.

### **Conclusioni**

La revisione critica delle letterature principale sull'associazione ASA + DP nella prevenzione secondaria dell'ictus mostra effetti incerti e non più che marginali rispetto ad ASA in monoterapia.

Questa conclusione deve essere fatta tenendo conto che i confronti disponibili hanno considerato l'ASA a dosaggi inferiori a quello comunemente usato nella pratica clinica e che l'associazione ASA + DP potrebbe essere inferiore anche al clopidogrel (non inferiorità non dimostrata), che a sua volta ha effetti marginali rispetto all'ASA in monoterapia (0,5% di riduzione di rischio assoluto nello studio CAPRIE).

Tutte le revisioni sistematiche e le metanalisi disponibili sulla associazione ASA + DP si basano principalmente sugli studi ESPS2 e ESPRIT, e i loro risultati sono pertanto condizionati dalle limitazioni precedentemente descritte a proposito dei singoli studi.

L'elevato costo in rapporto agli effetti modesti ha portato a riservare il clopidogrel ai soli pazienti che non tollerano l'ASA, e per i quali l'associazione ASA + DP non sarebbe ovviamente indicata.

La CRF non ritiene pertanto necessaria l'inclusione dell'associazione nel Prontuario Terapeutico Regionale.

### **Bibliografia:**

- 1) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
- 2) The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
- 3) Sacco R.L. et al Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl Journ Med* 2008;359:1238-51

Documento approvato dalla CRF nella seduta del 12 febbraio 2009

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Documento relativo a:*

TETRABENAZINA

Febbraio 2009

## Tetrabenazina

### Indicazioni registrate e meccanismo di azione

La tetrabenazina è indicata nei: disordini del movimento associati a Corea di Huntington. Tetrabenazina 25 mg è indicato anche nel trattamento della discinesia tardiva da moderata a severa invalidante e/o socialmente imbarazzante. Tale condizione deve permanere anche dopo sospensione di una terapia con antipsicotici, oppure nei casi in cui non c'è possibilità di interrompere il trattamento antipsicotico; indicato anche in casi in cui la discinesia persiste nonostante riduzione del dosaggio dell'antipsicotico o sostituzione con antipsicotici atipici.

Il meccanismo principale d'azione della tetrabenazina è di inibire il “vescicular monoamine transporter 2” (VMAT2) producendo così una deplezione di dopamina ed altre monoamine (serotonina, noradrenalina) nel sistema nervoso centrale. Non sembra invece che abbia effetti importanti di antagonismo dei recettori D2. In base a queste proprietà viene spiegato perché la tetrabenazina abbia gli stessi effetti collaterali dei neurolettici (parkinsonismo, depressione, sonnolenza, sindrome maligna da neurolettici) ma non provochi discinesie tardive.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per entrambe le indicazioni sono disponibili i neurolettici tradizionali, ed in particolare aloperidolo.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La tetrabenazina è stata impiegata fin dagli anni 70 nel trattamento di numerosi disturbi del movimento (1). Nonostante ciò le evidenze disponibili sono soprattutto provenienti da studi osservazionali per quanto riguarda le discinesie tardive e da un solo studio randomizzato in doppio cieco contro placebo, di discreta qualità, nella Corea di Huntington. Vengono illustrate di seguito le valutazioni basate sulle migliori evidenze. Discinesie tardive: esiste un solo studio di confronto con aloperidolo condotto su 13 pazienti (1). Non sembravano esserci differenze tra i due trattamenti anche se la numerosità campionaria non era tale da poter trarre alcuna conclusione. I restanti risultati sono ottenuti da studi di casistiche che comprendevano vari disturbi del movimento e che avevano l'obiettivo di valutare la sicurezza del trattamento con circa il 60% dei pazienti ancor in terapia dopo un periodo di trattamento medio di 2 anni (2). Gli effetti collaterali più frequentemente riportati erano: sonnolenza (25%), parkinsonismo (15%), depressione (8%) e acatisia (8%). La valutazione degli sperimentatori, in aperto, era di marcata riduzione dei movimenti anormali nel 60% dei casi.

Corea di Huntington: non ci sono studi rilevanti verso trattamento attivo. C'è un singolo studio, randomizzato verso placebo, di discreta qualità della durata di 13 settimane (3). In questo studio sono stati randomizzati 84 pazienti ambulatoriali, 54 al trattamento attivo e 30 al trattamento placebo. I risultati si possono riassumere così: si osservava un miglioramento statisticamente significativo con la scala UHDRS (Unified Huntington Disease Rating Scale) nella gravità dei movimenti coreici (-5 punti nei trattati, -1.5 nel gruppo placebo in una scala che va da 0 a 30), mentre non si osservavano differenze nel Total Motor index ed un peggioramento statisticamente significativo nella functional checklist della stessa scala. Era osservato un miglioramento statisticamente significativo nella scala “CGI for global improvement” (3,7 verso 3,0), che probabilmente valutava principalmente i movimenti coreici. Nel gruppo trattato sono stati osservati 5 effetti avversi gravi in 4 pazienti: 1 suicidio, 1 irrequietezza motoria seguita da depressione grave con idee di suicidio, una emorragia cerebrale secondaria a trauma cranico da caduta, 1 omissione di malattia grave. In pratica l'effetto è quello di una riduzione dei movimenti involontari senza miglioramento della disabilità.

### Sicurezza

Sono stati segnalati piccoli aumenti (approssimativamente 8 msec) nell'intervallo QTc con la terapia con tetrabenazina. L'uso concomitante di altri farmaci per cui è noto un effetto sul prolungamento dell'intervallo QT (ad es. farmaci antipsicotici, antibiotici, antiaritmici classe I e classe III) o l'utilizzo in pazienti con una sindrome congenita di allungamento del QT o episodi di aritmie cardiache deve essere evitato (4).

## **Conclusioni**

La tetrabenazina sembra migliorare i movimenti coreici della Corea di Huntington e le ipercinesie nella discinesia tardiva ma non è chiaro se questo si traduce in un reale beneficio per i pazienti in termini di riduzione della disabilità. Gli effetti collaterali possono essere anche gravi. Tuttavia la Corea di Huntington e le discinesie tardive sono manifestazioni rare e con limitati trattamenti disponibili. La CRF ritiene che il farmaco debba essere inserito in PTR con l'avvertimento di impiego esclusivo nelle condizioni indicate e limitatamente ai casi in cui le ipercinesie producono una disabilità fisica o sociale. Inoltre la CRF limita l'utilizzo del farmaco in distribuzione diretta, su prescrizione del neurologo con richiesta motivata personalizzata (RMP).

## **Bibliografia**

- 1) Kazamatsuri H, Chien C-P, & Cole JO Long -term treatment of tardive dyskinesia with haloperidol and tetrabenazine. Am J Psychiatry, 1973; 130:479-483
- 2) Kenney C., Hunter C, Jankovic J. Long Term tolerability of tetrabenazine in the treatment of Hyperkinetic Movement Disorders. Mod Dis;2007,22:193-197
- 3) Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington Disease. A randomized controlled trial. Neurology: 2006;66:366-372
- 4) Micromedex , Drugdex Evaluations Tetrabenazine, ultimo accesso 26 feb 2009

Documento approvato nella seduta della CRF del 12 febbraio 2009

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

IDROMORFONE

Aprile 2009  
Luglio 2009

## Idromorfone

**Indicazioni registrate:** trattamento del dolore severo.

### **Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse**

L'idromorfone è un oppioide semisintetico<sup>1</sup> disponibile in Italia sotto forma di compresse da 4, 8, 16, 32 mg che, grazie ad un sistema di rilascio modificato (definito push-pull) consentono una mono-somministrazione giornaliera. La formulazione presente in Italia è diversa da quella che è stata ritirata dal commercio negli USA a causa di casi di intossicazione verificatisi in pazienti che avevano assunto contemporaneamente l'idromorfone e alcool.<sup>2,3</sup>

Idromorfone è un agonista puro dei recettori mu, dotato di proprietà farmacologiche e farmacocinetiche molto simili a quelle della morfina e una potenza 5 (da 3 a 7,5) volte superiore.

Nei pazienti con clearance della creatinina ridotta (40-60 ml/min), i livelli ematici dell'idromorfone risultano 2 volte più elevati rispetto alla norma, anche se l'emivita di eliminazione rimane invariata; nei pazienti con insufficienza renale grave invece, l'emivita viene triplicata ed è quindi necessario diradare le dosi.<sup>1</sup>

In due studi randomizzati, cross-over, in doppio cieco, condotti in pazienti con dolore moderato-grave, la somministrazione orale mono-giornaliera della preparazione a lento rilascio (ovvero di quella disponibile in Italia) ha prodotto un effetto analgesico comparabile a quello della formulazione a cessione immediata somministrata 4 volte al giorno.<sup>1</sup>

L'indicazione terapeutica autorizzata dell'idromorfone è il trattamento del dolore cronico severo; l'impiego nel dolore acuto è controindicato.<sup>4</sup>

Nella gestione del dolore cronico severo il gold standard è rappresentato dalla morfina orale (nei pazienti in grado di assumere terapia orale) o parenterale (sottocute o endovena, in pazienti non in grado di assumere terapia orale).<sup>5-8</sup>

Nei pazienti in cui con la morfina non si riesce ad ottenere un livello di analgesia adeguato senza che subentrino effetti collaterali intollerabili, può essere considerato l'impiego degli altri oppioidi maggiori. L'utilizzo del metadone deve essere riservato esclusivamente a medici esperti a causa di possibili marcate differenze inter-individuali relativamente ai parametri farmacocinetici ed alla potenza d'azione.<sup>9</sup>

### **Trattamento/i disponibile/i e vantaggi del farmaco rispetto ad esso/i**

La terapia di riferimento per il dolore cronico da moderato a severo è costituita dalla morfina (orale e parenterale).<sup>5-8</sup>

Gli altri oppioidi maggiori (tra cui l'idromorfone) vengono considerati come opzioni terapeutiche aggiuntive nel caso in cui la terapia con morfina non permetta di raggiungere un buon grado di analgesia senza che aumentino eccessivamente gli effetti collaterali (stipsi, sedazione, nausea e vomito).

Pertanto l'idromorfone potrebbe essere considerato come possibile alternativa terapeutica in pazienti affetti da dolore cronico di tipo severo in cui il precedente trattamento con altri oppioidi maggiori (e in particolare la morfina) si sia dimostrato inefficace o non tollerato al punto da impedire una buona adesione alla terapia.

La possibilità della mono-somministrazione giornaliera potrebbe risultare vantaggiosa in quei pazienti che presentano scarsa compliance a dosi ripetute di morfina o di altri oppioidi maggiori.

### **Evidenze disponibili per il nuovo farmaco anche sotto l'aspetto della trasferibilità nella pratica clinica**

L'analisi delle evidenze che viene di seguito presentata è limitata agli studi che hanno valutato l'impiego dell'idromorfone nel dolore cronico: come riportato anche in scheda tecnica infatti l'idromorfone non deve essere impiegato nel trattamento del dolore acuto.

L'efficacia dell'idromorfone nel dolore cronico ed acuto di qualsiasi origine è stata valutata da una revisione sistematica Cochrane<sup>8</sup> (l'ultimo aggiornamento della ricerca bibliografica è del novembre 2006).

La revisione ha incluso 48 studi per un totale di 3510 pazienti: 12 studi (989 pazienti) hanno valutato l'impiego dell'idromorfone nel dolore cronico mentre 36 (2521 pazienti) nel dolore acuto. Circa la metà dei 48 studi hanno ricevuto un basso punteggio di qualità.

Nei 12 studi condotti su pazienti affetti da dolore cronico, prevalentemente di origine oncologica, l'idromorfone è stato confrontato verso altri analgesici (morfina im, morfina orale a rilascio prolungato, ossicodone per os a rilascio controllato); in 7 studi invece sono stati confrontati tra loro diversi dosaggi dell'idromorfone. In nessuno studio reperito dalla revisione, l'idromorfone è stato confrontato con placebo.

In nessuno degli studi inclusi nella revisione è stata impiegata la formulazione dell'idromorfone a rilascio controllato per la mono-somministrazione giornaliera attualmente disponibile in Italia.

Tutti gli studi che hanno esaminato l'impiego dell'idromorfone nel trattamento del dolore cronico sono di piccole dimensioni (da 8 a 217 pazienti arruolati).

I risultati della revisione dimostrano che complessivamente l'idromorfone è un analgesico oppioide potente. Tuttavia non sono stati evidenziati sostanziali vantaggi dell'idromorfone rispetto ai trattamenti di controllo in termini di efficacia analgesica, effetti collaterali e preferenze dei pazienti. In particolare i 3 RCT che hanno confrontato l'idromorfone con la morfina (uno ha confrontato le formulazioni intramuscolo e due hanno confrontato formulazioni orali a rilascio prolungato) non hanno evidenziato differenze di efficacia e sicurezza. Tuttavia poiché gli studi analizzati dalla revisione hanno coinvolto piccoli gruppi di pazienti, risulta difficile stabilire se esista o meno una reale differenza tra morfina ed idromorfone.

Gli autori della revisione concludono che gli studi al momento disponibili (molto diversi in termini di qualità e di metodologia) dimostrano che l'idromorfone è un potente analgesico, che il suo effetto è dose-correlato e che gli effetti indesiderati sono simili a quelli degli altri agonisti oppioidi che agiscono sui recettori  $\mu$ .

Una ricerca bibliografica effettuata per reperire gli RCT sull'idromorfone pubblicati successivamente alla revisione sistematica Cochrane ha individuato ulteriori RCT di cui solo 3<sup>10-12</sup> hanno studiato l'impiego di idromorfone nel dolore cronico (2 nel dolore oncologico e 1 in quello osteoarticolare).

Lo studio di Hanna et al<sup>10</sup> è un RCT multicentrico (37 centri), in doppio cieco, di equivalenza che ha randomizzato a idromorfone o morfina orali 200 pazienti con dolore da cancro che richiedevano dosi giornaliere di morfina orale < 540 mg. Lo studio prevedeva una prima fase di titolazione della durata di 2-9 gg, in cui i pazienti assegnati a ciascun gruppo ricevono rispettivamente idromorfone o morfina a rilascio immediato ogni 6 ore ed una fase successiva di 10-15 giorni in cui ricevevano rispettivamente idromorfone OROS push-pull o morfina a rilascio controllato. I pazienti sono stati trattati mediamente per 24 giorni.

L'efficacia è stata misurata sia mediante il test Brief Pain Inventory (BPI, scala di 11 punti con 0 = nessun dolore, 10 = peggior dolore immaginabile), sia attraverso la valutazione complessiva da parte del clinico e del paziente e anche mediante l'Eastern Cooperative Oncology Group performance status ed il Mini-Mental State Examination. L'esito primario era costituito dalla voce "peggior dolore nelle ultime 24 ore" del BPI, misurata sia nella fase di utilizzo delle compresse a rilascio immediato che in quella di utilizzo delle compresse a rilascio controllato con l'ipotesi di equivalenza confermata se l'IC95% della differenza tra i due trattamenti fosse caduta entro l'intervallo (-1,5 e +1,5).

I pazienti inizialmente coinvolti nello studio sono stati 200, di cui 163 (81,5%) hanno completato la prima fase (somministrazione di idromorfone o morfina a rilascio immediato) e 133 (66,5%) la seconda fase (idromorfone o morfina a rilascio controllato).

Alla fine della fase a rilascio immediato la differenza nel punteggio della voce "peggior dolore nelle ultime 24 ore" del BPI è stato di 0,2 punti (IC95%: -0,4, 0,9); alla fine della fase a rilascio prolungato di -0,8, (IC95%: -1,6, -0,01). I risultati dello studio (di equivalenza, con un margine di equivalenza di + 1,5) hanno quindi dimostrato l'equivalenza tra i due trattamenti nella fase di rilascio immediato, ma non in quella a rilascio prolungato alla fine della quale l'idromorfone sembra essere associato ad un punteggio significativamente minore del test BPI rispetto alla morfina. I valori relativi agli altri esiti sono invece risultati simili per i due trattamenti e così pure il profilo generale di sicurezza.

Il secondo studio pubblicato sull'impiego dell'idromorfone nel dolore oncologico<sup>11</sup> è uno studio pilota che ha randomizzato 20 pazienti a idromorfone somministrato per nebulizzazione, idromorfone per os o soluzione salina per verificarne l'efficacia nel trattamento di episodi di apnea. Entrambi i trattamenti attivi sono risultati più efficaci del placebo.

Lo studio sul trattamento del dolore cronico osteoarticolare<sup>12</sup> è un RCT in aperto, di non inferiorità e della durata di 6 settimane che ha confrontato idromorfone e ossicodone in 138 pazienti che soddisfacevano i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) per l'osteoartrite dell'anca o del ginocchio e con dolore da moderato a severo nonostante l'uso cronico di FANS o di altri farmaci non steroidei e non oppioidi.

I pazienti sono stati randomizzati ad idromorfone a rilascio controllato (sistema OROS, dose iniziale di 8 mg/die) o a ossicodone a rilascio prolungato (dose iniziale: 10 mg x 2/die); il protocollo prevedeva un eventuale aumento della dose per entrambi i farmaci ogni due giorni fino ad arrivare alla dose più efficace e meglio tollerata. Al termine della fase di titolazione, la cui durata massima prevista era di 14 giorni, tutti i pazienti stabilizzati da almeno 3 giorni con dosi di idromorfone  $\leq$  64 mg/die o di ossicodone  $\leq$  160 mg/die accedevano alla successiva fase di mantenimento, della durata di 28 giorni.

Durante la fase di mantenimento i pazienti registravano giornalmente sia il sollievo dal dolore (da 0 = nessun sollievo a 4 = sollievo completo) sia l'intensità del dolore (da 0 = nessuno a 3 = severo) e anche l'utilizzo di farmaci aggiuntivi. Ogni 14 giorni veniva inoltre effettuata una valutazione globale da parte del paziente e



degli sperimentatori (scala da 1 = scarsa a 5 = eccellente) e venivano compilati 2 questionari valutativi, il Western Ontario and McMaster University (WOMAC) Osteoarthritis Index e il Medical Outcome (MOS) Sleep Scale.

Gli esiti primari dello studio sono stati il punteggio medio del sollievo dal dolore alla fine dello studio e il tempo intercorso dall'inizio della terapia e il terzo giorno in cui il sollievo dal dolore era moderato o completo, in base a quanto riportato nel diario del paziente; il margine di non-inferiorità previsto era di -0,46 verso ossicodone. Hanno ricevuto il trattamento 138 su 140 pazienti arruolati inizialmente (di cui 71 randomizzati a idromorfone OROS e 67 a ossicodone a rilascio controllato) ed in totale 83 (60,1 %) hanno completato lo studio. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i dati di 124 pazienti, per la maggior parte caucasici (85,5 %) e femmine (69,4 %), con una età media di 63,6 anni. Alla fine di un trattamento di circa 30 giorni, una dose media giornaliera di circa 16 mg/die di idromorfone si è dimostrata non-inferiore a 12 x 2 mg/die di ossicodone a cessione prolungata nel miglioramento del punteggio per il sollievo dal dolore ( $2,3 \pm 0,95$  con idromorfone OROS e  $2,3 \pm 1,00$  con ossicodone ER) e nel numero di giorni necessari a raggiungere un miglioramento costante del dolore (idromorfone OROS:  $6,2 \pm 4,0$  giorni verso ossicodone ER:  $5,5 \pm 2,57$  giorni). Complessivamente circa i 2/3 dei pazienti di ciascun gruppo hanno giudicato come buona o eccellente l'efficacia complessiva della propria terapia. Non ci sono state differenze statisticamente significative relativamente ai punteggi del questionario WOMAC, mentre differenze significative a favore di idromorfone OROS sono state rilevate nei punteggi del MOS parte 1.

Il profilo di tollerabilità dei due farmaci è risultato simile e gli effetti collaterali più frequenti sono stati nausea (idromorfone 35,2% e ossicodone 29,9%), stipsi (29,6% e 25,4%), sonnolenza (25,4% e 17,9%), vomito (16,9% e 11,9%) e vertigini (14,1% e 22,4%). Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione dello studio il 35,2% (25/71) dei pazienti del gruppo idromorfone OROS e il 32,8 (22/67) di quelli trattati con ossicodone a rilascio prolungato.

### Profilo di sicurezza del farmaco

Complessivamente si può affermare che a dosi equianalgesiche, il profilo degli effetti indesiderati dell'idromorfone è del tutto sovrapponibile a quello della morfina e degli altri oppiacei. Negli studi di confronto, le reazioni avverse più frequenti sono state nausea e vomito, stitichezza, sonnolenza e vertigini.

Bisogna inoltre evidenziare che la formulazione once a day utilizza una tecnologia a pompa osmotica denominata push-pull che la rende diversa da quella statunitense (Palladone®), ritirata dal commercio nel 2005<sup>2</sup> in quanto l'assunzione contemporanea di bevande alcoliche poteva provocare un rapido rilascio del farmaco, con conseguenze pericolose per l'organismo. E' stato dimostrato che con il sistema disponibile in Italia, la farmacocinetica dell'idromorfone viene solo minimamente influenzata dalla presenza di alcool e non determina problemi di rilascio incontrollato.<sup>3</sup>

E' bene informare il paziente che l'involucro indissolubile della compressa (parte del sistema Oros) viene eliminato immodificato con le feci.

### Costi del trattamento richiesto e confronto con i costi del trattamento standard

Fonte dei dati: accesso al database Farmadati (banca dati aggiornata al giugno 2009).

Vengono di seguito presentati i costi (ricavati dal prezzo al pubblico) delle dosi equianalgesiche<sup>4,9</sup> dei diversi oppioidi maggiori presenti in PTR:

ATC5	principio attivo e via di somm.	dose equianalgesica /die	prodotto	posologia	prezzo al pubblico/conf. (€) e fascia rimborsabilità	Costo /die (€)
N02AA01	Morfina <i>os</i>	40 mg/die	Ms Contin®/Twice® 10 mg 16 cps ril prol	4cps/die	4,96€ (A)	1,24
N02AA03	Idromorfone* <i>os</i>	8 mg/die	Jurnista® 8 mg 14 cpr ril prol	1 cpr/die	31,28€ (A)	2,23
N02AA05	Oxicodone <i>os</i>	20 mg/die	Oxycontin® 10 mg 28 cpr ril prol	2 cpr/die	16,46€ (A)	1,18
N02AB03	Fentanil <i>td</i>	25 mcg/h	Fentanil generico 25mcg/h 3 cer td	0,33 cer. td/die	13,89€ (A)	1,53
N02AE01	Buprenorfina <i>td</i>	35 mcg/h	Transtec® 35 mcg/h 3 cerotti td	0,28 cer. td/die	26,01€ (A)	2,43
N02AA59	codeina <i>os</i> (+ paracetamolo)	180 mg/die	Co-Efferalgan® 500 mg + 30 mg 16 cpr riv		4,39€ (A)	1,65
N02AA	oxicodone <i>os</i> (+ paracetamolo)	20 mg/die*	Depalgos® 5mg+325mg 28 cpr riv	4cpr riv/die	15,3 € (A)	2,19

\* il dato relativo alla dose equianalgesica dell'associazione oxicodone + paracetamolo al momento non è disponibile, è stata estrapolata da quella dell'oxicodone.

## Conclusioni

La CRF ritiene che l'idromorfone non debba essere considerato di prima scelta nel trattamento del dolore cronico da moderato a severo per il quale il farmaco di riferimento rimane la morfina orale. Tuttavia l'idromorfone orale a rilascio controllato può costituire una ulteriore opzione terapeutica per i pazienti affetti da dolore cronico di tipo severo in cui il trattamento con altri oppioidi maggiori si sia dimostrato inefficace o non tollerato tanto da impedire una buona compliance da parte del paziente; pertanto se ne dispone l'inserimento in PTR.

## Bibliografia

1. Idromorfone, Informazioni sui farmaci, dicembre 2007
2. FDA Public Health Advisory. Suspended Marketing of Palladone (hydromorphone hydrochloride, extended release capsules). Giugno 2005. Disponibile on line al sito (ultimo accesso 3 aprile 2009)
3. Sathyan G et al. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled release OROS formulation of hydromorphone in the presence of alcohol. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:297-305
4. scheda tecnica Jurnista
5. WHO. Cancer pain relief. 2nd edition. 1996
6. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British journal of cancer.* 2001; 84:587-93
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guideline, novembre 2008
8. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447. DOI: 10.1002/14651858.CD003447.
9. Bandieri E, et al. Morfina orale e altri oppioidi nel dolore oncologico. Terapie consolidate negli adulti e novità. Aggiornamento. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2008; 3:1-4
10. Hanna M et al. "A randomized, double-blind comparison of OROS hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain" *BMC Palliative Care* 2008, 7:17
11. Charles MA, et al. Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36:29-38.
12. Hale M et al. Efficacy and tolerability of once-daily oros hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther* 2007; 29:874-88.

Documento approvato nella seduta della CRF del 23 aprile 2009

Revisione approvata nella seduta CRF del 16 luglio 2009

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

FONDAPARINUX

Giugno 2009

## Fondaparinux

### Azioni del farmaco e indicazioni registrate

Fondaparinux è un farmaco sintetico con attività antitrombotica che determina una inibizione selettiva del fattore Xa mediata dall'inibizione dell'antitrombina III (ATIII). La neutralizzazione del Fattore Xa interrompe la cascata della coagulazione ematica e inibisce sia la formazione di trombina che lo sviluppo del trombo. Fondaparinux non inattiva la trombina (Fattore II attivato) e non ha effetto sulle piastrine.

Alla dose di 2,5 mg, fondaparinux non influenza i test di routine della coagulazione quali il Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione attivata (ACT) o il tempo di protrombina (PT)/International Normalised Ratio (INR) nel plasma né il tempo di sanguinamento o l'attività fibrinolitica. Il farmaco è stato autorizzato dall'EMA il 21/03/2002 ed è in commercio in Italia dal 17/03/2003 con le seguenti indicazioni:

1. Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca (*ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml e ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile*)
2. Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare. (*ARIXTRA 5 mg/0,4 ml, ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml e ARIXTRA 10 mg/0,8 ml soluzione iniettabile, siringa preimpita*)

Nel corso del 2005 le indicazioni d'uso sono state estese a:

3. Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali (Autorizzazione EMA 07/07/2005) (*ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml e ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile*)
4. Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute. (Autorizzazione EMA 25/01/2005) (*ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml e ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile*)

Nel corso del 2007 le indicazioni d'uso sono state estese a:

5. Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in pazienti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (<120 minuti) non è indicato Autorizzazione EMA: 29/08/2007 (*ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile, siringa preimpita*)
6. Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in pazienti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deprecati a ricevere altre forme di terapia di riperfusione (Autorizzazione EMA: 29/08/2007) (*ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml soluzione iniettabile, siringa preimpita*)

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto per le indicazioni registrate e loro trasferibilità

#### **Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca**

Sono stati condotti 4 studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli con ampia dimensione di campione nelle seguenti condizioni cliniche:

- frattura dell'anca (studio PENTHIFRA),
- chirurgia sostitutiva dell'anca (studio EPHESUS e studio PENTATHLON 2000)
- chirurgia maggiore del ginocchio (studio PENTAMAKS)

Un singolo regime terapeutico di fondaparinux composto da 2,5 mg/die, la cui somministrazione è iniziata 6 ± 2 ore dopo l'intervento, è stato confrontato con due differenti regimi di enoxaparina approvati per l'utilizzo in chirurgia ortopedica: 40 mg/die (100 U/mg), somministrati inizialmente 12 ± 2 ore prima dell'intervento (studi PENTHIFRA ed EPHESUS) oppure 30 mg/bid, somministrati inizialmente 12-24 ore dopo l'intervento (studi PENTAMAKS e PENTATHLON 2000), in modo da riflettere i differenti regimi

registrativi di enoxaparina nei diversi Paesi. La durata del trattamento con fondaparinux in questi studi era di 5-9 giorni.

Lo studio PENTHIFRA (1711 pz con frattura dell'anca) ha mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di TEV con fondaparinux 2,5 mg/die rispetto ad enoxaparina 40 mg/die con una RRR del 56,4% (IC 95% 39-70,3).

Lo studio PENTAMAKS (1049 pz con chirurgia maggiore di ginocchio) ha mostrato una riduzione significativa dell'incidenza di TEV con fondaparinux 2,5 mg/die rispetto ad enoxaparina 30 mg/bid RRR 55,2% (IC 95% 36,2-70,2).

Lo studio EPHEBUS (2309 pz sottoposti a chirurgia sostitutiva dell'anca,) ha confrontato fondaparinux 2,5 mg/die rispetto ad enoxaparina 40 mg/die mostrando una significativa riduzione dell'incidenza di TEV con RRR 55,9% (IC 95% 33,1-72,8).

Lo studio PENTATHLON 2000 (2275 pz, chirurgia sostitutiva dell'anca,) ha confrontato fondaparinux 2,5 mg/die rispetto ad enoxaparina 30 mg/bid mostrando una non significativa riduzione dell'incidenza di TEV con RRR 26,3% (IC 95% -10,8-52,8)

Lo studio PENTHIFRA PLUS (656 pz sottoposti a chirurgia del 1/3 femorale superiore), studio randomizzato, ha valutato i benefici connessi con una tromboprofilassi con fondaparinux 2,5 mg/die per un periodo di 6-8 gg post-intervento; dopo questa fase in aperto i pazienti sono stati randomizzati a trattamento con fondaparinux o placebo per ulteriori 19-23 gg per una durata totale del trattamento compresa tra 25 e 31 gg. L'outcome primario di efficacia è stato l'incidenza di TEV (TEV, EP o entrambi) durante il periodo di doppio cieco fino al 32° giorno. Fondaparinux ha dimostrato una riduzione di TEV con RRR 95,9% (IC 95% 87,2-99,7) e di TEV sintomatico con RRR 88,8% (IC 95% -6,5-0,1)

In tutti gli studi di dimostrata superiorità l'efficacia è risultata costante indipendentemente da età sesso, BMI, tipo di anestesia. Non si sono mostrate inoltre differenze di mortalità o di sanguinamento clinicamente rilevante. Anche nello studio PENTATHLON 2000 l'incidenza di TEV era indipendente da età, sesso, obesità, tipo di anestesia, tipo di chirurgia.

Inoltre lo studio FLEXTRA ha dimostrato che è possibile spostare l'inizio della terapia con fondaparinux sino al mattino successivo all'intervento chirurgico senza ridurre l'efficacia e contribuendo ad una maggiore facilità di utilizzo.

Gli RCT disponibili di confronto con il trattamento standard dimostrano la superiorità del fondaparinux in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica ad elevato rischio trombo embolico rispetto alle eparine tradizionali. L'efficacia e sicurezza del farmaco sono state dimostrate per quattro settimane di trattamento.

### **Trattamento della Trombosi Venosa Profonda (TVP) e dell'Embolia Polmonare (EP) acuta eccetto nei pazienti emodinamicamente instabili o che richiedono trombolisi o embolectomia polmonare**

Lo studio MATISSE TVP, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, (2205 pz con diagnosi di TVP acuta sintomatica ma in assenza di EP sintomatica) ha confrontato fondaparinux 7,5 mg/die vs enoxaparina 1 mg/Kg x 2 ed ha dimostrato la non inferiorità del fondaparinux. Sovrapponibile nei due gruppi gli episodi di sanguinamento maggiore.

Lo studio MATISSE EP (2213 pz con diagnosi confermata di embolia polmonare acuta sintomatica) RCT in aperto ha confrontato fondaparinux 7,5 mg/die con eparina non frazionata in infusione endovenosa continua dimostrando la non inferiorità di fondaparinux; il sanguinamento maggiore è risultato sovrapponibile nei due gruppi

Lo studio MATISSE TVP non aggiunge nulla in termini di efficacia e di tollerabilità rispetto al trattamento con enoxaparina. Lo studio MATISSE EP non aggiunge nulla in termini di efficacia rispetto all'eparina non frazionata per via endovenosa; tuttavia l'utilizzo di fondaparinux faciliterebbe la gestione clinica di pazienti con embolia polmonare che non hanno indicazione alla trombolisi grazie alla somministrazione sottocute una volta al dì senza la necessità di eseguire controlli dell'APTT.

### **Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicazioni tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali**

Lo studio PEGASUS, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto su 2858 pazienti sottoposti a chirurgia addominale ad alto rischio ha confrontato fondaparinux nella prevenzione del TEV rispetto a dalteparina. Lo studio è stato disegnato allo scopo di dimostrare se fondaparinux fosse superiore a dalteparina nella prevenzione della TEV in pazienti sottoposti a chirurgia addominale ad alto rischio. E' stata inoltre pianificata dal protocollo di studio un'analisi di non inferiorità. Questo studio ha dimostrato la non inferiorità rispetto alla dalteparina; Il 67,9% dei pazienti randomizzati (n = 1941) è stato operato per

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

neoplasie: in un'analisi eseguita in questo sottogruppo di pazienti, fondaparinux ha dimostrato di ridurre in modo statisticamente significativo l'incidenza di TEV rispetto a dalteparina (4,7% vs 7,7% rispettivamente) con una RRR del 38,6% (IC 95%; 6,7-59,7). Il profilo di tollerabilità è risultato paragonabile a quello della dalteparina.

L'unico RCT esistente per il disegno ed i risultati ottenuti non aggiunge nulla in termini di efficacia e di tollerabilità al trattamento standard con eparine a basso peso molecolare tradizionali. Si segnala però che nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per neoplasia il fondaparinux ha ridotto l'incidenza di TEV rispetto a deltaparina.

### **Prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti di pertinenza medica considerati ad alto rischio di TEV e che sono immobilizzati a causa di una patologia acuta quale insufficienza cardiaca e/o disturbi respiratori acuti e/o infezioni o patologie infiammatorie acute**

Lo studio ARTEMIS, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo disegnato per dimostrare l'efficacia e la tollerabilità di fondaparinux nella prevenzione del TEV in pazienti affetti da patologie acute di pertinenza medica. Lo studio, effettuato su 849 pz pazienti (età  $\geq$  60 anni con una previsione di allettamento di almeno 4 gg a causa di scompenso cardiaco congestizio NYHA III-IV, e/o patologie respiratorie acute in presenza di BPCO e/o patologie infiammatorie o infettive acute), ha confrontato l'efficacia di fondaparinux 2,5 mg/die vs placebo per 6-14 gg sulla prevenzione di TEV. L'outcome primario di efficacia era rappresentato dalla TVP valutata tra il 6° e 15° gg e dal TEV sintomatico fino al 15° gg. L'outcome primario di tollerabilità era rappresentato dal sanguinamento maggiore durante il trattamento e fino a 2 gg dopo. Lo studio ha mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di TEV (RRR 46,7%, IC 95% 7,7-69,3) e di EP fatale (0 nel gruppo fondaparinux, 5 nel gruppo placebo) ed un lieve incremento delle emorragie minori.

Lo studio MEDENOX<sup>19</sup> che ha confrontato enoxaparina 40 mg/die vs placebo su 1102 pazienti con patologie acute di pertinenza medica con previsione di allettamento  $>$  6 gg, aveva documentato una RRR del 63% nel gruppo trattato con enoxaparina.

L'esistenza di un solo studio versus placebo con un follow-up a breve termine e la mancanza di studi di confronto vs enoxaparina rende difficile definire il reale posto in terapia per tale farmaco; le commissioni provinciali dovranno definirne l'uso nell'ambito di linee guida concordate nelle singole realtà locali.

### **Trattamento dell'angina instabile o dell'infarto miocardico senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI)**

E' disponibile un unico RCT in doppio cieco (OASIS-5), multicentrico, di non-inferiorità, condotto su 20.078 pazienti (età media: 66 anni) con **UA/NSTEMI** con elevati livelli di troponina o creatina chinasi o modifiche all'ECC indicative di ischemia. I pazienti sono stati randomizzati entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi a fondaparinux (2,5 mg/die) o enoxaparina (1 mg/kg x 2/die) per una durata media di 6 giorni. Nei pazienti sottoposti a coronarografia (63% del totale) la dose di UFH era modificata a seconda della distanza dalla somministrazione di enoxaparina e della contemporanea somministrazione di un IIB/IIIa inibitore, la dose di fondaparinux era modificata in funzione della somministrazione di un IIB/IIIa inibitore; non è quindi chiaro come è stato possibile mantenere la cecità in questi pazienti.

Obiettivo primario dello studio era quello di dimostrare la non-inferiorità di fondaparinux rispetto ad enoxaparina nella riduzione della frequenza di morte, infarto miocardico o ischemia ricorrente (esito composito) a 9 giorni dall'inizio del trattamento.

Lo studio si e' inoltre posto l'obiettivo di dimostrare la superiorità di fondaparinux rispetto a enoxaparina nella prevenzione di eventi emorragici maggiori a 9 giorni (esito primario di sicurezza) ed ha valutato l'incidenza di morte + infarto miocardico, di morte + infarto miocardico + ricorrenze ischemiche e l'incidenza di tutti i precedenti esiti considerati singolarmente a 30 e 180 giorni (esiti secondari). E' stata inoltre monitorata l'incidenza di ictus.

I due gruppi di pazienti sono risultati confrontabili per età media, sesso, diagnosi, storia clinica e terapie farmacologiche.

Durante l'ospedalizzazione, una maggiore percentuale di pazienti del gruppo enoxaparina sono stati trattati con eparina non frazionata (31,2 verso 22%).

L'esito primario di efficacia si e' verificato in 579 su 10057 (5,8%) dei pazienti randomizzati a fondaparinux rispetto a 573 su 10021 (5,7%) pazienti trattati con enoxaparina (5,7%) (HR: 1,01; IC95%: 0,90-1,13),

dimostrando la non-inferiorità di fondaparinux rispetto a enoxaparina in quanto il limite superiore dell'intervallo di confidenza (1,13) è risultato minore del margine di non-inferiorità (1,185).

Anche rispetto all'incidenza di morte o infarto miocardico a 9 giorni (esito secondario di efficacia), fondaparinux è risultato non-inferiore ad enoxaparina (4,1% in entrambi i gruppi) mentre a 30 giorni si è osservato un trend (ovvero una differenza **non** statisticamente significativa) a favore di fondaparinux rispetto ad enoxaparina nell'incidenza di morte + infarto miocardico + ischemia ricorrente e di morte + infarto miocardico (rispettivamente 8 verso 8,6%, HR: 0,93; IC95% 0,84-1,02 e 6,2 verso 6,8%, HR: 0,90, IC95%: 0,81-1,01). Queste differenze sono imputabili ad una minore incidenza di morte a 30 giorni nel gruppo trattato con fondaparinux rispetto a quello trattato con enoxaparina (rispettivamente 2,9 verso 3,5%, HR: 0,83; IC95%: 0,71-0,97) differenza che, alla fine del follow-up (180 giorni), risulta tuttavia ai limiti della significatività statistica (rispettivamente 5,8% verso 6,5% con enoxaparina, HR: 0,89, IC95%: 0,80-1,00).

Nel gruppo fondaparinux si osserva inoltre un aumento di incidenza di trombizzazione del catetere utilizzato per la coronarografia (0,9% vs 0,4%) ed in generale di ogni tipo di complicanza (9,5% vs 8,6%) e una minore incidenza di ematomi di grandi dimensioni (4,4% vs 1,6%)

Fondaparinux si è dimostrato superiore da un punto di vista statistico rispetto ad enoxaparina relativamente agli episodi emorragici maggiori sia a 9 giorni (2,2% verso 4,1%, HR: 0,52, IC95%: 0,44-0,61) che a 30 e 180 giorni dall'inizio del trattamento.

### **Trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) (Studio OASIS-6)**

E' disponibile un unico RCT in doppio cieco (OASIS-6), multicentrico, che ha testato l'efficacia di fondaparinux in 12.092 pazienti con STEMI. I pazienti sono stati stratificati in due gruppi a seconda che il clinico prevedesse o meno l'utilizzo dell'eparina non frazionata (UFH): lo strato I ha compreso 5.658 pazienti senza indicazione all'uso di eparina non frazionata che sono stati randomizzati a fondaparinux (2,5 mg/die) o placebo fino alla dimissione o comunque al massimo per 8 giorni mentre lo strato II ha incluso 6.434 pazienti con indicazione all'uso di eparina non frazionata che sono stati randomizzati a fondaparinux 2,5 mg/die fino alla dimissione o comunque al massimo per 8 giorni o UFO (bolo di 60 UI/kg seguito da infusione di 12 UI/kg/ora per 24-48 ore, con possibilità di aumentare i dosaggi durante l'intervento di PCI). I primi 4.300 pazienti sono stati arruolati nello studio entro 24 ore dall'esordio dei sintomi; i restanti pazienti sono invece stati arruolati entro 12 ore dall'esordio dei sintomi, sulla base dei risultati dello studio CREATE. L'esito primario di efficacia è stata la mortalità o il reinfarto a 30 giorni dall'inizio del trattamento, mentre gli stessi eventi valutati a 9 giorni e al termine del follow-up (3 o 6 mesi) hanno costituito gli esiti secondari. E' stata inoltre valutata l'incidenza di eventi emorragici maggiori a 9 giorni, 30 giorni e al termine del follow-up. Lo studio ha confrontato il trattamento per 8 giorni con fondaparinux 2,5 mg/die (strato I e II complessivamente in 6.036 pazienti) verso placebo (strato I in 2.835) o con eparina non frazionata (strato II in 3221). I gruppi di trattamento sono risultati del tutto simili per età media sesso, diagnosi, storia clinica e terapie farmacologiche. L'incidenza di morte + reinfarto a 30 giorni (esito primario) è stata dell'11,2% con placebo/eparina non frazionata verso il 9,7% con fondaparinux evidenziando una riduzione assoluta del rischio di morte e reinfarto dell'1,5% (p = 0,008). Anche preso singolarmente, il rischio di morte (ma non quello di reinfarto) a 30 giorni è risultato statisticamente inferiore con fondaparinux rispetto alla terapia standard (rischio di morte: 7,8% verso 8,9%, HR: 0,87, IC95%: 0,77-0,98). E' stata inoltre evidenziata una differenza statisticamente significativa a favore di fondaparinux nell'incidenza di morte + reinfarto (esito composito) e di morte e reinfarto considerati singolarmente a 9 giorni dall'inizio del trattamento ed alla fine dello studio (3-6 mesi). Il rischio di emorragie maggiori non è invece risultato differente nei due gruppi a 9 giorni (1,3% con fondaparinux verso 1,0% con il trattamento di controllo). Si è però osservata una differenza statisticamente significativa nei casi di trombizzazione del catetere (22 casi con fondaparinux 0 casi per il controllo) e nelle complicanze coronariche in corso di coronarografia (270 casi con fondaparinux, 225 casi per il controllo). L'analisi di un sottogruppo di pazienti (2.666) che avevano ricevuto una terapia trombolitica ha mostrato una riduzione assoluta della mortalità del 3,2% e della mortalità o reinfarto del 4,1% nei pazienti trattati con fondaparinux rispetto a quelli trattati con eparina non frazionata. Questo risultato dovrebbe essere interpretato con cautela per il tipo di analisi e per il modesto numero di pazienti coinvolti.

### **Le raccomandazioni delle Linee guida internazionali nel trattamento di UA/NSTEMI in seguito alla pubblicazione dello studio OASIS 5:**

Le più importanti linee guida (LG) in materia sono prodotte:

- dall'American Heart Association–American College of Cardiology (AHA–ACC) ed
- dalla Società Europea di Cardiologia (ESC)

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Nel 2007 sia l'American Heart Association – American College of Cardiology che l'European Society of Cardiology hanno aggiornato le LG sulla gestione dei pazienti con sindrome coronaria acuta, in particolare per l'uso degli anticoagulanti nella gestione della sindrome coronaria acuta senza sopra-slivellamento del tratto ST (NSTEMI-ACS). Entrambi i panels hanno rivisto le stesse pubblicazioni ed usato criteri approssimativamente identici per esprimere la forza delle raccomandazioni ed il grado della qualità delle evidenze, ma nonostante ciò sono giunti a interpretazioni e conclusioni differenti.

Le incongruenze tra le LG americane e quelle europee si riferiscono in particolare a:

- 1) il grado del livello delle evidenze per enoxaparina e fondaparinux che implica che nelle LG vi siano delle differenze nell'interpretazione dei criteri per esprimere il livello delle evidenze o la forza delle raccomandazioni
- 2) La LG ACC-AHA infatti raccomanda enoxaparina e fondaparinux con un livello di evidenza I sia nella gestione conservativa che invasiva, ma con una differente forza della raccomandazione (A per enoxaparina e B per fondaparinux) suggerendo il fondaparinux in caso di rischio emorragico.

Le LG dell'ESC invece assegnano un grado di raccomandazione I A al fondaparinux nella gestione conservativa dei pazienti ma non lo citano in quella invasiva mentre assegnano all'enoxaparina un grado di raccomandazione IIa B per la gestione sia conservativa che invasiva dei pazienti.

Le differenze sull'enoxaparina, sembrano nascere dalla differente interpretazione del SINERGY Trial, la meta-analisi dei trias che comparano enoxaparina con eparina in NSTEMI-ACS e il trial OASIS-5.

Mentre le differenti indicazioni sul fondaparinux riflettono le differenti interpretazioni del trial OASIS-5 da parte dei due panel in particolare, l'eccesso di trombosi del catetere con fondaparinux ha indotto ESC a non raccomandare fondaparinux nella gestione invasiva del paziente mentre, la forte raccomandazione dell'ACC-AHA per fondaparinux nella gestione invasiva del paziente è dovuta al fatto che non hanno ritenuto la maggiore frequenza di trombosi del catetere così rilevante anche alla luce del fatto che al momento nella procedura invasiva viene comunque somministrato un bolo di eparina.

L'aumento delle trombosi del catetere nei trattati con fondaparinux ha portato inoltre la LG ESC a raccomandare la somministrazione di UFH al momento della PCI, non sono però ad oggi disponibili dati sufficienti rispetto al rischio emorragico di tale procedura.

Sulla scorta delle evidenze disponibili si decide di acquisire la nuova indicazione circa l'utilizzo di fondaparinux nelle sindromi coronariche acute (STEMI). In accordo con le LG dell'ESC si decide di escludere il fondaparinux dall'utilizzo nell'ambito di una strategia di trattamento delle SCA precocemente invasiva. Questa limitazione avrà in realtà una ridotta ripercussione nel trattamento dello STEMI nella Regione Emilia Romagna dove è attiva un'organizzazione in reti provinciali per il trattamento con PTCA primaria (progetto Prima RER)

Per quanto attiene l'utilizzo nelle SCA senza ST sovrallivellato (NSTEMI) il fondaparinux non andrà utilizzato nei pazienti con indicazione a strategia precocemente invasiva (< 120 minuti). In accordo con quanto raccomandato dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) i pazienti trattati con fondaparinux che giungono in maniera elettiva o non precocemente invasiva ad eseguire un intervento di PTCA dovranno essere sottoposti ad un bolo di eparina non frazionata. Si rammenta che non sono disponibili dati sufficienti circa la valutazione del rischio emorragico correlato con questo tipo di procedura.

L'utilizzo del fondaparinux nel trattamento delle sindromi coronariche acute deve comunque fare aumentare il livello di attenzione del personale medico operante nei Laboratori di Emodinamica circa la somministrazione di supplementi di farmaci anticoagulanti al momento della procedura di rivascolarizzazione. Infatti vi sarà sempre l'indicazione a somministrare un bolo di eparina nei pazienti in trattamento con fondaparinux e di una eventuale supplementazione nei pazienti trattati con enoxaparina in cui il dosaggio non sia corretto (100 U/Kg x 2) o l'ultima somministrazione sia stata eseguita da più di 8 ore e nei pazienti in trattamento con infusione e.v. di eparina non frazionata in cui l'ACT (il tempo di coagulazione attivato) al momento della procedura sia ridotto.

Tale varietà di necessità terapeutiche, associate al numero elevato di procedure che vengono attualmente eseguite, rende fortemente consigliabile, nell'ambito di una corretta gestione del rischio clinico, la condivisione di una strategia di trattamento, nell'ambito di ciascuna rete cardiologia provinciale.

In sintesi, sulla scorta di quanto detto sopra, l'utilizzo del fondaparinux nelle sindromi coronariche acute troverebbe il suo campo di ottimale applicazione nei quadri clinici con strategia conservativa e non precocemente invasiva.



## Bibliografia:

- 1) Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes – The fifth Organization to Assess Strategies on Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76
- 2) Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction – The OASIS-6 randomized Trial *JAMA* 2006; 295(13):1519-30
- 3) Fondaparinux – Prescrivere – maggio 2008
- 4) Fondaparinux (Arixtra) for the treatment of unstable angina – SMC - N. (420/07) del 09/11/2007
- 5) Jean-Pierre Bassand - The place of fondaparinux in the ESC and ACC/AHA guidelines for anticoagulation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes - *European Heart Journal Supplements* (2008) 10 (Supplement C), C22–C29
- 6) Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- 7) EPAR Fondaparinux
- 8) Guidelines for anticoagulant use in acute coronary syndromes *The Lancet* 2008; 371:1559-1561 (10 maggio 2008)
- 9) 2007 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation* 2008;117:296–329.
- 10) Eriksson et al, Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery *N Engl J Med* 2001; 345: 1298-1304 (PENTHIFRA)
- 11) Bauer et al, Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery, *N Engl J Med* 2001; 345: 1305-1310 (PENTAMAKS)
- 12) Lassen et al Fondaparinux versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery. A randomised double-blind comparison, *Lancet* 2002 ; 359 : 1715-1720 (EPHESUS)
- 13) Turpie et al A randomised double-blind comparison of fondaparinux with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective hip replacement surgery, *Lancet* 2002 ; 359 : 1721-1726 (PENTATHLON 2000)
- 14) Eriksson et al Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. A multicentric, randomised, placebo-controlled, double-blind study *Arch Int Med* 2003 ; 163 :1337-1342 (PENTHIFRA-PLUS)
- 15) Cohen AT et al, Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients : randomised placebo controlled trial, *BMJ* 2006 ;332 (7537) ; 325-9 (ARTEMIS)
- 16) Buller HR et al, Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis, *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-73 (MATISSE-TVP)
- 17) The MATISSE investigators, Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism, *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-702 (MATISSE-EP)
- 18) Colwell CW et al, Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopedic surgery, *J Arthroplasty* 2005; 21 (1): 36-45 (FLEXTRA)
- 19) Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol.* 2000 Dec 28;86(12B):48M-52M (MEDENOX).

Documento approvato nella seduta della CRF del 18 giugno 2009

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 1999/2006)

*Parere relativo a:*

BUPRENORFINA + NALOXONE

Giugno 2009

**Motivazione CRF della non introduzione in PTR dell'associazione****Buprenorfina + Naloxone**

In merito alla richiesta di inclusione in PTR dell'associazione buprenorfina + naloxone, la Commissione Regionale del Farmaco ha esaminato le fonti scientifiche disponibili al riguardo ed esprime il seguente parere.

**Indicazioni registrate e caratteristiche dell'associazione buprenorfina/naloxone**

L'associazione buprenorfina + naloxone è indicata per il trattamento sostitutivo nella dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. Il ruolo del componente naloxone è quello di scoraggiarne l'uso improprio per via endovenosa. L'uso del farmaco è indicato in adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano dato il proprio consenso al trattamento della loro situazione di tossicodipendenza.

La specialità medicinale, disponibile come compresse sublinguali, è costituita dall'associazione di buprenorfina e naloxone in rapporto ponderale di 4 a 1. Sono disponibili in commercio due formulazioni che differiscono per il dosaggio; buprenorfina 2 mg/ naloxone 0,5 mg e buprenorfina 8 mg/2 mg naloxone.

Buprenorfina (già in commercio da sola con la medesima indicazione della specialità a base di buprenorfina/naloxone) è un agonista parziale dei recettori per gli oppiacei di tipo mu.

E' un farmaco ad attività multirecettoriale dal momento che oltre all'effetto di agonismo parziale sui recettori possiede anche un'attività antagonista sui recettori per gli oppiacei di tipo K ed un agonismo sui recettori NOP.

L'agonismo parziale sui recettori oppiacei di tipo mu rende la molecola di buprenorfina una alternativa sicura rispetto al metadone, in quanto il rischio di depressione respiratoria da sovradosaggio risulta ridotto. Ciò è particolarmente importante nel caso della popolazione tossicodipendente.

Nelle revisioni della Cochrane library, buprenorfina a dosaggi medio-alti risulta sovrapponibile al metadone per il trattamento della astinenza da oppiacei e per il trattamento di mantenimento. Buprenorfina risulta indicata nel caso in cui non siano tollerati alti dosaggi di metadone e nei casi di consegna del farmaco, in quanto il rischio di depressione respiratoria da sovradosaggio è molto ridotto rispetto al metadone.

Il naloxone è un antagonista non selettivo dei recettori per gli oppiacei che presenta attività clinica solo per somministrazione per via parenterale.

L'attività clinica di buprenorfina/naloxone si fonda prevalentemente sulle diverse proprietà farmacodinamiche dei due farmaci in esso contenuti.

In particolare quando assunto correttamente e cioè per via sublinguale si verifica il solo assorbimento di buprenorfina con conseguente efficacia clinica (il naloxone è scarsamente assorbibile per via enterale) mentre se assunto non correttamente per via endovenosa, oltre alla buprenorfina viene assorbito anche il naloxone che agisce da antagonista recettoriale generando una situazione clinica di discomfort e/o lieve astinenza nel paziente tale da scoraggiarne l'uso per tale via.

Il rapporto di 4:1 presente nella compressa di buprenorfina/naloxone se da un lato determina lo sviluppo di un effetto antagonista da parte del naloxone quando assunto per via endovenosa, dall'altro non interferisce con l'efficacia clinica di buprenorfina quando assunto correttamente e cioè per via sublinguale.

Buprenorfina/naloxone è stato sviluppato per mettere a disposizione del clinico una specialità medicinale di efficacia clinica sovrapponibile a quella di buprenorfina da sola ma con una minore possibilità di abuso (cessione del farmaco a terzi o utilizzo fuori prescrizione medica e per una via di somministrazione non corretta, ad es. endovenosa) da parte del paziente tossicodipendente.

Questo comportamento rappresenta un fattore di rischio nell'insorgenza di complicanze della dipendenza da sostanze (diffusione di malattie infettive correlate alla tossicodipendenza, decessi da sovradosaggio o da associazioni di più farmaci, induzioni di nuovi stati di dipendenza da sostanze, fenomeni di autocura ecc.).

**Efficacia clinica di buprenorfina/naloxone**

Alcuni studi clinici hanno dimostrato come l'efficacia clinica e il profilo di sicurezza di buprenorfina/naloxone sia sovrapponibile a quello di buprenorfina.

Il principale studio è stato effettuato da Fudala e altri (2003); si tratta di uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco che confrontava il trattamento ambulatoriale di tre gruppi di pazienti dipendenti da oppiacei, assegnati rispettivamente al trattamento con buprenorfina (16 mg) – naloxone (4

mg), buprenorfina sola (16 mg) e placebo, somministrati quotidianamente per quattro settimane. I risultati riguardavano la percentuale di dosaggi urinari di oppiacei d'abuso negativi e la autopercezione del craving (desiderio irrefrenabile) per le sostanze. Furono coinvolti 326 pazienti. Il doppio cieco fu interrotto perchè sia il trattamento con buprenorfina-naloxone che quello con sola buprenorfina risultarono molto più efficaci del placebo. Gli eventi avversi erano presenti in maniera simile sia nel gruppo placebo che nei gruppi con farmaci attivi. La proporzione di campioni urinari negativi per oppiacei d'abuso era simile nei due gruppi con farmaci attivi, come pure la autopercezione del craving. Gli autori concludono che sia l'associazione buprenorfina-naloxone sia la buprenorfina sola, somministrate ambulatorialmente sono farmaci sicuri ed efficaci nel ridurre l'uso di oppiacei e il craving per gli oppiacei in persone dipendenti da oppiacei

Ahlo ed altri hanno pubblicato uno studio osservazionale sul misuso (uso per via endovenosa) di buprenorfina o buprenorfina-naloxone in persone in trattamento per dipendenza da oppiacei. Il 73% di coloro che risposero al questionario individuaronò la buprenorfina come la sostanza maggiormente oggetto di misuso. Il 68% del campione dichiarò di aver provato ad utilizzare buprenorfina-naloxone per via endovenosa, e l'80% di questo gruppo dichiarò di aver riportato una "brutta esperienza". Gli autori concludono che l'associazione buprenorfina-naloxone può rappresentare un mezzo efficace per scoraggiare il misuso di buprenorfina.

Mentre buprenorfina è largamente oggetto di misuso in Finlandia, dove l'eroina è scarsamente disponibile, non esistono dati attendibili sulla diffusione del fenomeno in Italia.

### **Bioequivalenza tra buprenorfina e buprenorfina/naloxone**

Studi di farmacocinetica (Strain e altri in uno studio effettuato su volontari) hanno evidenziato come a parità di dosaggio i due farmaci abbiano una biodisponibilità sovrapponibile.

### **Aspetti normativi e organizzativi**

La principale indicazione dell'associazione buprenorfina-naloxone è rappresentata dalla prevenzione dell'uso scorretto di buprenorfina (naloxone se iniettato provoca una lieve crisi di astinenza, scoraggiando l'uso e.v.

Il recente decreto del Ministero della Salute n. 278 del 29/11/2007 introduce la possibilità di consegna al paziente o a un suo delegato della terapia farmacologica per il trattamento della dipendenza da oppiacei fino a 30 giorni di trattamento. La Regione Emilia-Romagna ha messo a punto specifiche indicazioni che, interpretando le previsioni del decreto, orientano i Servizi per le tossicodipendenze nella sua applicazione (Circolare n.1 del 24 giugno 2008, a firma del Responsabile Servizio Salute mentale, dipendenze patologiche, salute nelle carceri "Indicazioni alle aziende sanitarie e agli enti accreditati per il trattamento delle dipendenze in merito alla consegna ai pazienti in trattamento dei farmaci per la dipendenza da oppiacei"). In questa circolare si sono fornite indicazioni ai Servizi affinché la consegna dei farmaci avvenga in casi selezionati, e soprattutto che la consegna di quantitativi rilevanti avvenga con gradualità e a seguito di una dimostrata compliance al trattamento. Queste misure tendono a incentivare un uso corretto dei farmaci, anche se è ovvio che il rischio di misuso del farmaco consegnato al paziente è sempre presente.

La normativa nazionale prevede che i Sert siano tenuti a garantire la continuità del trattamento per pazienti in terapia con farmaci sostitutivi degli oppiacei che per vari motivi debbano trascorrere un periodo lontano dal proprio domicilio. La biodisponibilità di buprenorfina-naloxone sovrapponibile a buprenorfina da sola consente di fatto il passaggio da un trattamento all'altro; oggi i Sert regionali garantiscono la continuità terapeutica agli utenti provenienti da altre regioni in terapia con buprenorfina/naloxone somministrando buprenorfina da sola. Inoltre la citata normativa nazionale consente la consegna del farmaco fino a 30 gg.

Probabilmente esisteranno casi sporadici per i quali sarà indispensabile garantire la disponibilità continuità terapeutica di buprenorfina/naloxone, per esplicita indicazione del medico del Sert che segue il paziente.

### **Costi del trattamento:**

Il costo del farmaco è del 30% circa superiore al costo di Buprenorfina.

### **Conclusioni**

Come riportato nel citato studio di Fudala del 2003, sia l'associazione buprenorfina-naloxone sia la buprenorfina sola, somministrate ambulatorialmente sono farmaci sicuri ed efficaci nel ridurre l'uso di oppiacei e il craving per gli oppiacei in persone dipendenti da oppiacei. La biodisponibilità di buprenorfina-naloxone sovrapponibile a buprenorfina da sola consente lo switch terapeutico da un trattamento all'altro senza necessità di modifiche di dosaggio.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Non esistendo dati attendibili sulla diffusione del fenomeno “misuso di buprenorfina con utilizzo improprio per via e.v.” in Italia o nella nostra Regione, il rapporto costo/beneficio non appare ad oggi tale da raccomandare l’inclusione di buprenorfina/naloxone nel Prontuario Terapeutico Regionale.

La normativa nazionale prevede che i Sert siano tenuti a garantire la continuità del trattamento per pazienti in terapia con farmaci sostitutivi degli oppiacei che per vari motivi debbano trascorrere un periodo lontano dal proprio domicilio. Pur essendo possibile lo switch terapeutico a buprenorfina per chi utilizzasse buprenorfina-naloxone, potrebbe rendersi necessario in casi sporadici la disponibilità di buprenorfina-naloxone per rispettare il piano terapeutico eventualmente predisposto da altro Sert ubicato al di fuori della Regione Emilia-Romagna.

### Bibliografia

1. Ahlo et al Abuse Liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2007;88:75-78
2. Comer SD et al. Buprenorphine/naloxone reduces the reinforcing and subjective effects of heroin-dependent volunteers. *Am J Addict* 2004;12 Suppl1:S42-S66
3. Fudala et al 2003 Office-based treatment of opiate addiction with sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New Engl. J. Med* 2003;349:949-58
4. Strian et al Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug Alcohol Depend.* 2004;74:37-43
5. Mendelsons et al . 1997. Bioavailability of sublingual buprenorphine. *J Clin Pharmacol.* 1997 Jan;37(1):31-7
6. Ling W et al. A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the national Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction* 2005;100:1090-100.
7. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence, Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M, Cochrane Drugs and Alcohol group

Documento approvato dalla CRF nella seduta del 18 giugno 2009

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

LAPATINIB

Giugno 2009

## Lapatinib

### Indicazioni terapeutiche registrate

Lapatinib, in associazione con capecitabina, è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato o metastatico, il cui tumore sovraesprime l'ErbB2 (HER2). La malattia deve essere in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica.

Il lapatinib è stato approvato dall'EMA con la “*Conditional approval*”. Tale procedura di approvazione provvisoria (12 mesi) viene applicata quando il CHMP basa l'opinione positiva su dati non ancora esaurienti ma che indicano un rapporto rischio-beneficio positivo. La casa farmaceutica si impegna a fornire ulteriori dati con nuovi studi clinici.

Lapatinib, un 4-anilinochinazolina, è un inibitore della tirosina chinasi intracellulare di entrambi i recettori EGFR (ErbB1) e ErbB2 (HER2), con una lenta dissociazione da questi recettori (emivita uguale o superiore a 300 minuti). Lapatinib inibisce la crescita ErbB-indotta delle cellule tumorali in vitro e in vari modelli animali.

### Evidenze disponibili per il farmaco

L'autorizzazione al commercio è stata concessa sulla base di uno studio clinico randomizzato, multicentrico, controllato in aperto, in cui il lapatinib alla dose di 1250 mg al giorno per via orale tutti i giorni (21 giorni di ciclo terapeutico) + capecitabina 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno nei giorni 1-14 di un ciclo terapeutico di 21 giorni (198 pazienti) è stato confrontato con la sola capecitabina 2500 mg/m<sup>2</sup> al giorno nei giorni 1-14 di un ciclo terapeutico di 21 giorni (201 pazienti).

I criteri di inclusione prevedevano: carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, in progressione dopo precedente trattamento che includeva taxani, antracicline e trastuzumab, e sovraespressione dell'ErbB2 (HER2).

L'end-point primario era rappresentato dal tempo alla progressione (*time to progression*, TTP). Gli end point secondari erano rappresentati dalla sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS), dalla sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), dal tasso di risposta (*overall response rate*), dal tasso di beneficio clinico (*clinical benefit rate*), dal punteggio relativo alla qualità della vita ecc. I risultati sono stati analizzati dagli sperimentatori e da un comitato indipendente.

La TTP mediana valutata dagli sperimentatori è risultata di 23,9 settimane vs 18,3 settimane per lapatinib + capecitabina e capecitabina, rispettivamente (vantaggio di circa 5 settimane a favore dell'associazione, Hazard ratio = 0,72 CI 95% 0,56-0,92), mentre il risultato ottenuto dal comitato indipendente è stato di 27,1 settimane vs 18,6 per lapatinib + capecitabina e capecitabina, rispettivamente (vantaggio di circa 8 settimane a favore dell'associazione, Hazard ratio = 0,57, CI 95% 0,43-0,77).

La PFS mediana valutata dal comitato indipendente nel 2005 è stata di 36,7 settimane contro 17,9 per lapatinib + capecitabina e capecitabina, rispettivamente (Hazard ratio = 0,47, CI 95% 0,33-0,67), mentre lo stesso dato misurato nel 2006 è stato di 27,1 settimane vs 17,6 per lapatinib + capecitabina e capecitabina, rispettivamente (Hazard ratio = 0,55, CI 95% 0,41-0,74);

Dal punto di vista della OS, sono state compiute 4 valutazioni, nessuna delle quali ha raggiunto la significatività statistica (vedi tabella seguente).<sup>1</sup>

Table 15 - Summary of Overall Survival (ITT Population)

Dataset/Subjects/Events	Median OS (weeks)		HR (95% CI) (p value)
	C	L+C	
15 November 2005 / 324 / 71	NR	58.9	0.92 (0.58, 1.46) 0.717
03 April 2006 / 399 / 119	66.6	67.7	0.78 (0.55, 1.12) 0.177
15 March 2007 / 408 / 240	65.9	76.3	0.86 (0.67, 1.11) 0.242
28 September 2007/408/302	65.9	74.0	0.9 (0.71, 1.12) 0.336

Da un'analisi secondaria è emerso che le pazienti trattate con lapatinib + capecitabina avevano un minor rischio di metastasi cerebrali rispetto alla monoterapia. Tuttavia, il CHMP ha evidenziato che sulla base dei dati disponibili, questo effetto non si può attribuire al lapatinib e comunque è da confermare con studi *ad hoc*.

Durante la sperimentazione clinica, gli effetti avversi più frequenti della combinazione lapatinib + capecitabina sono stati a carico dell'apparato gastrointestinale (diarrea, nausea e vomito) e della cute (eritrodimesia palmo-plantare e rash). Il farmaco ha determinato effetti avversi cardiovascolari, in particolare la riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, dispnea, insufficienza cardiaca e palpitazioni. Si è evidenziato inoltre un aumento degli enzimi epatici.

Nella fase post marketing, come si evince dal sito dell'FDA che ha autorizzato il farmaco nel marzo 2007, sono emerse segnalazioni di epatotossicità grave (talvolta fatale), casi di prolungamento dell'intervallo QT, nonché segnalazioni di polmoniti e di malattia interstiziale polmonare<sup>2</sup>. Nella scheda tecnica in lingua italiana disponibile sul sito EMEA non c'è riferimento al possibile prolungamento dell'intervallo QT.

Il CHMP ha obiettato sulla scelta dell'end point primario (TTP) dello studio e sul fatto che i risultati modesti ma statisticamente significativi non siano corrispondenti ad un aumento significativo della sopravvivenza complessiva (OS). Peraltro, le linee guida dell'EMA sulla sperimentazione dei farmaci oncologici sottolineano che per gli studi confermativi *“Alternative primary endpoints, such as TTP, TTF or EFS might uncommonly be appropriate. This has to be fully justified and it is recommended that prior regulatory agreement is sought in these cases.”*<sup>3</sup>

Ad oggi, nella letteratura pubblicata, non si reperiscono altri studi clinici o informazioni che possano contribuire a determinare il ruolo in terapia del lapatinib.

## Conclusione

Il farmaco si colloca come ultima linea terapeutica nel trattamento del carcinoma mammario avanzato o metastatico dopo trattamento con antracicline, taxani e trastuzumab. Sebbene l'effetto del farmaco sia risultato modesto sull'end point primario surrogato (TTP) e senza corrispondere ad un prolungamento della sopravvivenza complessiva, la CRF ritiene che il farmaco possa essere inserito temporaneamente nel PTR in attesa che il CHMP si esprima in maniera definitiva.

## Bibliografia

- 1) Doc EMEA: EMEA/302222/2008. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tyverb/H-795-en6.pdf>
- 2) <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/022059s004b1.pdf>
- 3) CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/020595en.pdf>

Documento approvato nella seduta della CRF del 18 giugno 2009



Raccomandazioni d'uso

# **Tumore del polmone (Non Small Cell Lung Cancer)**

## **Pemetrexed**

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cau Roberto - *Medico di Medicina Generale, Ausl Bologna*  
Cerioli Alessandra - *Rappresentante dei pazienti*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Govi Daniele - *Medico di Medicina Generale, Ausl Reggio Emilia*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Maltoni Marco - *Medicina Palliativa, Ausl Forlì*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Polico Rolando - *Radioterapia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori GReFO (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Motola Domenico - *CRIVIF, Farmacologia, Università degli Studi di Bologna*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Agenzia Sanitaria e Sociale regionale - Regione Emilia-Romagna

Rossana De Palma - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*  
Alessandro Liberati - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Raccomandazioni d'uso n.1 - 1 Luglio 2009

© Regione Emilia-Romagna 2009

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici Emilia-Romagna. GReFO-ER. Pemetrexed. *Raccomandazioni sull'utilizzo nel tumore del polmone. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, luglio 2009*

## Premessa

Il presente documento sul pemetrexed nella terapia di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule, metastatico o non operabile, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Indice

<b>Abstract</b>	pag. 5
<b>Indicazioni registrate EMEA/AIFA</b>	pag. 7
<b>Metodologia seguita</b>	pag. 7
1. Analisi del contesto attuale e delle linee guida disponibili	
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del pemetrexed	
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del pemetrexed - Evidenze disponibili	
4. Valutazione delle qualità delle evidenze	
<b>Conclusioni sulla qualità delle evidenze</b>	pag. 11
<b>Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni</b>	pag. 14
<b>Indicatori di monitoraggio della raccomandazione</b>	pag. 15
<b>Considerazioni aggiuntive del panel</b>	pag. 15
<b>Implicazioni per la ricerca</b>	pag. 16
<b>Informazioni da fornire al paziente</b>	pag. 16
<b>Bibliografia</b>	pag. 17

# Tumore del polmone: pemetrexed (ALIMTA®)

## Quesito clinico

**Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose è raccomandabile la chemioterapia di I° linea con pemetrexed associato a cisplatino?**

Il panel ha ritenuto opportuno individuare tre sottogruppi di pazienti cui rivolgere le raccomandazioni:

1. pazienti NON anziani (età < 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
2. anziani (età ≥ 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
3. pazienti non in buone condizioni generali (PS ≥ 2)

### Sottogruppo 1

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, non anziani (età < 70 aa), in buone condizioni generali, Performance Status 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, **il pemetrexed in associazione a cisplatino, in I° linea, può essere utilizzato.**

*(Raccomandazione positiva debole basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto beneficio/rischio favorevole).*

*Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di pemetrexed indicativamente attorno ad un 30-50% dei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, candidabili alla doppietta chemioterapica con un derivato del platino.*

La **qualità delle evidenze** è stata giudicata dal panel MODERATA per motivi di validità interna del principale studio disponibile (Scagliotti, JCO 2008), in quanto il dato di superiorità della sopravvivenza è stato ottenuto in un sottogruppo, la cui analisi non è stata pianificata a priori.

Qualità delle evidenze: **MODERATA**

Il **bilancio benefici/rischi** (B/R) è stato considerato dal panel FAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco). L'associazione pemetrexed-cisplatino ha dimostrato complessivamente la non inferiorità in termini di sopravvivenza globale rispetto al cisplatino-gemcitabina, e un guadagno di 1,4 mesi nell'istotipo adenocarcinoma, rispetto allo squamocellulare, su cui sembra invece agire sfavorevolmente. L'associazione pemetrexed-cisplatino è risultata meglio tollerata, con una riduzione del 2,4% di neutropenia febbrile, e più pratica e comoda all'uso, riducendo il numero di sedute di trattamento da due a una ogni 3 settimane.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 9

incerti 2

Bilancio Benefici/Rischi: **FAVOREVOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

positiva  
debole: 9

negativa  
debole: 2

**Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE**

## Sottogruppo 2

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, anziani (età >70 aa), in buone condizioni generali, Performance Status 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, **il pemetrexed in associazione a cisplatino, in I° linea, NON dovrebbe essere utilizzato.**

*Indicatore:* Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di pemetrexed indicativamente attorno ad un 10-20% dei pazienti anziani candidabili alla doppietta chemioterapica con un derivato del platino.

**La qualità delle evidenze** è stata giudicata dal panel BASSA per motivi di validità interna dello studio principale, in quanto il dato di superiorità della sopravvivenza è stato ottenuto in un sottogruppo, la cui analisi non è stata pianificata a priori, e per motivi di trasferibilità, dal momento che la popolazione studiata risulta più giovane (età mediana 61 anni) quindi poco rappresentativa di quella incontrata nella pratica clinica (nel 50% > a 70 aa).

Qualità delle evidenze: **BASSA**

**Il bilancio benefici/rischi (B/R)** è stato considerato dal panel complessivamente INCERTO, per la difficoltà a trasferire i risultati ottenuti su questa parte di popolazione che non appare adeguatamente rappresentata nello studio registrativo.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 1      incerti 10

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

positiva debole 1      negativa debole: 10

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE**

## Sottogruppo 3

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, NON in buone condizioni generali, performance status  $\geq 2$ , per i quali i dati disponibili suggeriscono di non utilizzare l'associazione di due farmaci ma di proporre la monoterapia, **il pemetrexed in associazione a cisplatino in I° linea, NON deve essere utilizzato.**

*(Raccomandazione negativa forte basata sulla carenza di evidenze in questo setting di pazienti, con un rapporto beneficio/rischio incerto o sfavorevole).*

*Indicatore:* Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di pemetrexed indicativamente inferiore al 5% dei pazienti con  $PS \geq 2$ .

**Qualità delle evidenze:** la valutazione NON è APPLICABILE, in quanto gli studi non includono questi pazienti, per i quali una terapia di combinazione con due farmaci sembra essere generalmente controindicata.

Qualità delle evidenze: **NON applicabile**

**Il bilancio benefici/rischi (B/R)** è stato considerato dal panel INCERTO/SFAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco) per l'assenza di dati sulla popolazione considerata a priori esclusa dallo studio principale per le condizioni generali compromesse.

Risultato votazione bilancio B/R:

incerti 5      sfavorevoli 6

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO-SFAVOREVOLE**

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come NEGATIVA FORTE (votazione - vedi a fianco)

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa forte 11

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

## Indicazioni registrate EMEA/AIFA

### *Mesotelioma Pleurico Maligno:*

- ALIMTA in combinazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile.

### *Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule:*

- ALIMTA in combinazione con cisplatino è indicato come prima linea di trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.
- ALIMTA è indicato in monoterapia nel trattamento di seconda linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico ad eccezione dell'istologia a predominanza di cellule squamose.

## Metodologia seguita

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del pemetrexed
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del pemetrexed - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

### 1. Analisi del contesto attuale e delle linee guida disponibili

Il tumore del polmone è una delle neoplasie più comuni al mondo. L'istotipo non a piccole cellule (NSCLC) ne rappresenta l'85% e la sua sopravvivenza a 5 anni, considerati tutti gli stadi, varia dal 10 al 15%. Già alla diagnosi l'85-90% dei pazienti non può essere sottoposto a chirurgia potenzialmente curativa ed è destinato a terapia palliativa. I dati sulla sola terapia di supporto mostrano una sopravvivenza mediana di 4 mesi. I regimi a base di cisplatino (uno degli agenti, anche singolarmente, più studiato nel NSCLC) hanno aggiunto, nei pazienti con buon PS (0-1), 1,5-2 mesi di sopravvivenza mediana. Le associazioni e un miglioramento nella gestione e selezione dei pazienti hanno portato a una sopravvivenza mediana attorno ai 10 mesi. Anche il carboplatino, un derivato del platino, ha ottenuto

analoghi risultati. La meta-analisi di Ardizzoni et Al. ha dimostrato, però, migliori RR ed OS, senza aggravio di tossicità, per i regimi contenenti cisplatino. Pertanto, nei pazienti con buon PS, lo standard terapeutico è la doppietta con sali di platino, che, per lo meno in Europa, è rappresentato dal cisplatino. La discreta variabilità della sopravvivenza mediana del braccio di controllo nei diversi studi è attribuibile più alle caratteristiche della popolazione inclusa (differente per PS ed età) che non ai farmaci utilizzati. Le associazioni più recenti con farmaci di nuova generazione tra cui il pemetrexed ed il bevacizumab, farmaco a bersaglio molecolare anti-VEGF, hanno aggiunto al PS un altro criterio di selezione del paziente: l'istotipo.

Le linee guida raccolgono le evidenze più recenti riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico di una singola patologia oncologica. Le linee guida sul NSCLC più aggiornate al momento sono quelle NCCN (aggiornate mensilmente) ed ESMO (2008).

Le LG italiane AIOM hanno come riferimento quelle europee ESMO. Le LG americane ASCO sono aggiornate al 2003 per cui prendono in considerazione in prima linea solo le doppiette chemioterapiche con derivati del platino ed in seconda linea il Docetaxel, senza alcun riferimento a Pemetrexed ed ai farmaci a bersaglio molecolare.

Le linee-guida NCCN ed ESMO relative alla prima linea riassumono senza particolari commenti i risultati di tutti gli studi registrativi effettuati per i nuovi farmaci, non confrontando i risultati ottenuti e non ipotizzando strategie terapeutiche preferibili.

### 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del pemetrexed

Il panel ha definito come rilevanti, da considerare in generale e in particolare in quanto espresso dagli studi, i seguenti outcomes:

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV
- Qualità della vita

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcome rilevanti la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la vali-

dazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità dei farmaci (acuta, tardiva e rischi mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., *Lancet Oncology* 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione l'outcome qualità della vita, ritenendola potenzialmente informativa, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

### 3. Sintesi dei benefici e dei rischi del pemetrexed - Evidenze disponibili

Per il pemetrexed è disponibile uno studio registrativo, di ampie dimensioni, in pazienti con NSCLC, stadio IIIB o IV, in prima linea (Scagliotti GV et Al. "Phase III Study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell-lung-cancer. *JCO*, July 2008, Vol. 26 No. 21).

Lo studio di Scagliotti è un RCT con una ipotesi di non inferiorità; il delta di non inferiorità intorno al 15% in termini di sopravvivenza globale (OS), (limite di HR di mortalità = 1,176 quindi pari al 18% circa), è stato considerato, anche dal panel, accettabile per dimostrare la sovrapponibilità tra i due regimi terapeutici cisplatino-pemetrexed (CP) vs cisplatino-gemcitabina (CG).

Lo studio ha randomizzato 1.725 pazienti a pemetrexed+cisplatino verso cisplatino + gemcitabina, che rappresenta un numero di pazienti confrontabile a quello di alcune metanalisi pubblicate sulla stessa popolazione di pazienti, ad esempio:

1. Metanalisi che ha incluso **9 RCT con 2.186** pazienti, confronto tra 2 doppiette chemioterapiche contenenti cisplatino: cisplatino-gemcitabina e cisplatino-vinorelbina. Gao G et al. "A meta-analysis of platinum plus

gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non small cell lung cancer": *Lung Cancer* 2009; doi: 10.1016/j.lungcan.2008.11.019

2. Metanalisi che ha incluso **7 RCT con 1.559** pazienti, confronto tra schedule chemioterapiche differenti per durata. Lima JP et al. "Optimal duration of first line chemotherapy for advanced non small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis": *Eur J Cancer* 2009; 45: 601-7
3. Metanalisi che ha incluso **48 trials con 3.000** pazienti, confronto tra monoterapia con un farmaco a bersaglio molecolare (Gefitinib) e doppiette chemioterapiche contenenti cisplatino nella popolazione asiatica.

Chang CH et al. The safety and efficacy of gefitinib vs platinum-based doublets chemotherapy as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer patients in East Asia: a meta-analysis". *Lung Cancer* 2008; 62:242-52

4. Metanalisi che ha incluso **9 RCT con 2.968** pazienti, confronto tra differenti doppiette chemioterapiche contenenti un derivato del platino: carboplatino o cisplatino Ardizzoni A et al. "Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis". *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99 :847-857

Lo studio raggiunge l'obiettivo principale di dimostrare la non inferiorità in termini di sopravvivenza globale nella popolazione complessiva quando sottoposta a cisplatino-gemcitabina vs cisplatino-pemetrexed.

Lo studio evidenzia in una popolazione prevalentemente NON anziana (età<70) e in buone condizioni generali una sopravvivenza mediana (OS) di 10,3 mesi.

L'analisi per sottogruppi ha evidenziato un guadagno in sopravvivenza di 1,4 mesi (6 settimane) nei pazienti con istotipo non squamocellulare trattati con cisplatino-pemetrexed. Nell'ambito del miglior beneficio, il guadagno maggiore si è evidenziato nell'istotipo a grandi cellule (10,4 vs 6,7 mesi) che rappresenta una piccola quota (circa l' 8-9%) della popolazione generale affetta da NSCLC. Nell'istotipo squamocellulare si è mostrata una perdita di sopravvivenza della stessa entità che, pur non

**Tabella 1. Studi disponibili**

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Scagliotti et al. <i>JCO</i> 2008	pemetrexed + cisplatino	gemcitabina + cisplatino	Sopravvivenza globale	Sopravvivenza libera da progressione
Grønberg BH et al <i>JCO</i> 2009	pemetrexed + cisplatino	gemcitabina + cisplatino	Health related QoL	Sopravvivenza globale

Per i risultati, consultare tabelle 2-3 e 4-5



essendo statisticamente significativa, è stata alla base della mancata registrazione del farmaco per tutti i pazienti.

I pazienti che hanno terminato il trattamento sono stati 610 su 1.725 (33,3%). Le morti tossiche sono state poche in entrambi i bracci di trattamento (1,0% per CP e 0,7% per CG).

La tossicità più riscontrata è stata quella ematologica, per la quale la doppietta con il farmaco sperimentale pemetrexed è risultata più tollerabile rispetto al braccio con cisplatino-gemcitabina con una riduzione dell' 11,6% della neutropenia, del 4,3% dell'anemia e dell'8,6% della trombocitemia. Tali differenze sono ascrivibili principalmente a dati di laboratorio, che sembrano non inficiare il proseguimento della chemioterapia che risulta somministrata in entrambi i bracci con un numero mediano di 5 cicli, con il mantenimento di una buona intensità di dose.

Il dato più rilevante dal punto di vista clinico è stata la riduzione del 2,4% della neutropenia febbrile, oltre alla minor necessità di ricorrere a trasfusioni ed ad utilizzo di fattori di crescita. L'incidenza della tossicità renale acuta, invece, è stata rilevata in circa l' 1% dei pazienti in più nel gruppo pemetrexed rispetto al gruppo cisplatino-gemcitabina, differenza statisticamente significativa anche se di frequenza piuttosto bassa (0,7% vs 0,0%).

Per quanto attiene alla praticità e comodità d'uso, lo schema a base di pemetrexed risulta più vantaggioso in quanto somministrato in un unico giorno ogni 3 settimane, mentre lo schema a base di gemcitabina richiede due sedute di terapia ogni 3 settimane. D'altra parte la chemioterapia con gemcitabina non richiede la premedicazione con vit. B 12 e folati, necessaria invece in associazione a pemetrexed.

Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato di fase III (Grønberg BH *et al.* Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO 2009) che ha confrontato lo schema terapeutico a base di pemetrexed + carboplatino vs gemcitabina + carboplatino, in prima linea in pazienti con NSCLC in stadio IIIB o IV, che ha valutato come esito principale la qualità della vita e come secondario la sopravvivenza globale.

Lo studio, condotto su 436 pazienti, non ha dimostrato differenze significative fra i due schemi terapeutici sull'esito della qualità della vita, né in termini di sopravvivenza globale. Anche questo studio ha analizzato la sopravvivenza globale nel sottogruppo di pazienti con istotipo non squamoso (adenocarcinoma e grandi cellule) ma senza rilevare differenze significative fra i due gruppi di trattamento (per i dati analitici e la valutazione della qualità delle evidenze vedi tabelle 2-5 a pag. 8 e 9).

Il panel ha inoltre considerato molto positivo il dato presentato recentemente all'ASCO 2009 (abstract CRA8000) in cui il mantenimento con pemetrexed vs placebo dopo chemioterapia di prima linea a base di platino ha dimostrato una OS significativamente migliore (13,4 vs 10,6 mesi; HR 0,79;  $p=0,012$ ) e un miglioramento nella PFS ( $p<0,00001$ ). Anche in questo studio l'analisi predefinita per istotipo ha confermato nei non-squamosi una differenza a favore di pemetrexed sia per la PFS che per la sopravvivenza (di circa 5 mesi), mentre il risultato è negativo con pemetrexed nei pazienti con istotipo squamoso per entrambi gli end-points.

#### 4. Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE.

- Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Riguardo alla validità interna dello studio principale (Scagliotti *et al.* JCO 2008) è opportuno effettuare alcune considerazioni su:

1. *studio di non inferiorità*: il margine di HR= 1,176 è considerato accettabile da un punto di vista clinico per accettare la sovrapposibilità fra i due regimi terapeutici;

2. *analisi per sottogruppi*: da quanto si evince dallo studio pubblicato, l'analisi relativa al sottogruppo istologico (squamoso vs non squamoso) è riportato come definito a priori (prespecified), sebbene non rientri fra i fattori di stratificazione della randomizzazione su cui viene detto che si basa l'analisi per sottogruppi.

Nel paragrafo statistical analyses infatti viene detto che "*Prespecified analysis of overall survival by random assignment factors included age, group, race, smoking status, and histology*".

Mentre la randomizzazione (study design and treatment plan) stratificata viene definita "*according to disease stage (IIIB-IV), performance status (0-1), history of brain metastases (yes - no), sex (m-f), pathologic diagnosis (histologic - cytologic), and investigative center*". Vi è quindi una qualche differenza nei sottogruppi individuati che potrebbe essere dovuta al modo di riportare il lavoro svolto (reporting) e non essere un difetto metodologico.

Il fatto che l'istotipo non fosse incluso tra i fattori di stratificazione indica che, al momento in cui è stato disegnato lo studio, non vi era consapevolezza sul possibile impatto prognostico/predittivo di questo dato. Pertanto è presumibile che l'analisi in base all'istotipo sia stata pianificata a studio già iniziato in seguito alla presentazione dei primi dati sulla diversa espressione della TS nei vari istotipi. Non sono comunque state trovate evidenze documentali

che attestino con certezza la pianificazione a priori dell'analisi per sottogruppo istologico. Gli Autori stessi concludono la discussione dell'articolo evidenziando comunque i limiti dei risultati per sottogruppi istologici: "*These results are hypothesis generating and warrant a prospective study that is specifically designed to evaluate histology findings...*" (Scagliotti, JCO, 2008)

#### Altre considerazioni sulla qualità delle evidenze

Trasferibilità nella pratica clinica: la popolazione studiata è caratterizzata da una età mediana di **61** anni, con una percentuale di pazienti di età  $\geq 65$  del 37-32% (nei due bracci), nel 64% dei casi con PS 1 e 36% PS = 0.

Le informazioni provenienti dal registro tumori di Modena (dati al 2006) indicano che l'età mediana alla diagnosi è di **72 e 74** anni rispettivamente negli uomini e nelle donne. Il periodo di maggior incidenza è tra i 65 e gli 84 aa, con il tasso più alto di 157,75/100.000 ab tra i 75-79 aa.

Questo comporta una certa difficoltà a trasferire nella pratica clinica i dati dello studio in cui la popolazione maggiormente studiata risulta più giovane e con un PS diverso.

Il panel mette in evidenza che i dati riportati nel Registro Tumori di Modena si riferiscono a tutti i pazienti con diagnosi di NSCLC, sia quelli candidabili alla doppietta chemioterapica che non. La popolazione della provincia di Modena affetta da tumore polmonare è caratterizzata da un'età mediana alla diagnosi di 72-74 anni che appare pertanto più alta di quella riportata nello studio (61 anni), dove sono rappresentati solo i pazienti con PS 0-1 e quindi per definizione in grado di sopportare una doppietta chemioterapica contenente un derivato del platino. I pazienti che non soddisfano i criteri di inclusione specificati dallo studio sono pazienti trattabili con monochemioterapia o con la migliore terapia di supporto.

Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, il Performance Status (PS) è usato per stimare la prognosi, così come il potenziale beneficio di un trattamento e la sua tollerabilità. Pertanto i pazienti candidabili alla doppietta sono identificabili come i pazienti in buone condizioni generali (performance status 0-1), con ridotte comorbidità (senza problemi cardiovascolari, diabete ...) e buona funzionalità renale (valori di creatinina accettabili), senza riferimenti all'età. L'età, in particolare quella anziana, non è un fattore prognostico o predittivo di risposta; però con l'aumentare dell'età aumenta la possibilità di comorbidità e con queste la maggior suscettibilità agli effetti tossici farmaco-indotti. Nei pazienti con  $PS \geq 2$  il beneficio della chemioterapia è incerto e sono solitamente candidati ad una monochemioterapia o alla solo terapia di supporto.

Poiché l'età mediana riportata nel Registro Tumori e quella dei pazienti in studio, per le

motivazioni su spiegate, non sono direttamente confrontabili, emerge la problematica della trasferibilità del dato per il setting di pazienti anziani (oltre i 70 anni) in buone condizioni generali (PS 0-1) per i quali il trattamento standard continua ad essere la monochemioterapia.

Coerenza tra studi: è disponibile un ulteriore studio nello stesso setting di pazienti di minori dimensioni che valuta la qualità della vita come endpoint principale, che non ha mostrato un vantaggio di sopravvivenza globale nel sottogruppo istologico non squamoso. I dati di sopravvivenza libera da progressione non sono disponibili. Il panel non ha ritenuto di ridurre la qualità dell'evidenza per l'eterogeneità fra i due studi.

#### Analisi per sottogruppi prespecificata ma che non rappresenta un fattore di stratificazione della randomizzazione

L'analisi per istotipi eseguita post hoc ha mostrato un aumento significativo di sopravvivenza nei pazienti affetti da adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule, con una tendenza ad un peggiore risultato nei carcinomi a prevalenza squamocellulare. Questo dato è coerente con quello riscontrato in altri 6 studi randomizzati con pemetrexed (4 di fase III e 2 di fase II, rispettivamente 2 in pz naive e 4 in pz pretrattati). Analisi di sottogruppo retrospettive condotte nell'ambito di questi studi indicano, nei pazienti trattati con pemetrexed, una prognosi migliore dei pazienti con istotipo non squamoso almeno in 5 studi su 6. Questa differenza di prognosi non è osservabile invece nei bracci di controllo sottoposti a diverso trattamento o in altri studi ove la chemioterapia utilizzata non era a base di pemetrexed. Questa affermazione trova una plausibilità biologica nel dato che i tumori a cellule non squamose possiedono livelli di TS, principale target di azione del pemetrexed, meno elevati. Questi studi hanno correlato la miglior sopravvivenza degli adenocarcinoma al tipo di farmaco impiegato, il pemetrexed appunto, che agisce inibendo la TS, enzima meno overespresso nell'istotipo adenocarcinoma, che si mostra pertanto più sensibile al farmaco. La doppietta CDDP-GEM ed il Docetaxel al contrario mostrano eguale efficacia nei diversi istotipi. Questo risultato attribuirebbe all'istotipo non squamocellulare un carattere predittivo favorevole per l'utilizzo di pemetrexed, escludendone la positività prognostica. Il ruolo prognostico è normalmente attribuito a caratteristiche cliniche quali lo stadio all'esordio, l'eventuale perdita di peso, il sesso ed il PS. Per esempio il sesso femminile e la razza asiatica sono caratteristiche che in più studi vengono associate e correlate ad un ruolo prognostico favorevole; questi gruppi di popolazione sembrano essere maggiormente interessati da tumore ad istotipo adenocarcinoma.

Analogo risultato in termini di miglior sopravvivenza nei pz affetti da NSCLC non squamosi lo ha ottenuto la doppietta CDDP-NVB (GLOB3 Annals of Oncology Marzo, 2009) : vinorelbina + cisplatino vs docetaxel + cisplatino hanno mostrato una sopravvivenza negli squamosi rispettivamente di 8,9 e 9,8 mesi, mentre nell'adenocarcinoma di 11,7 e 11,6 mesi. In questo studio, in cui il numero di pazienti arruolati è 390, il diverso istotipo risponde comunque meglio, assumendo un ruolo prognostico favorevole.

Uno studio norvegese di recente pubblicazione (Grønberg BH et Al. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. JCO, may 2009) ha confrontato su 436 pazienti affetti da NSCLC avanzato, PS 0-2, pemetrexed-carboplatino con gemcitabina-carboplatino. I due trattamenti sono risultati di efficacia sovrapponibile come sopravvivenza e qualità di vita, con una riduzione di tossicità ematologica e della necessità di ricorrere a terapie di supporto per lo schema con pemetrexed. L'analisi retrospettiva non pianificata non ha mostrato vantaggi in sopravvivenza o PFS a favore dell'istotipo adenocarcinoma quando trattato con pemetrexed, a differenza di ciò che era emerso dallo studio di Scagliotti.

Stime imprecise: non applicabile, anche se lo studio sul pemetrexed pur se di ampie dimensioni non chiarisce se a fronte dei benefici nel sottogruppo non squamoso vi è un'ipotesi peggiorativa nello squamoso.

Scelta dello schema terapeutico nel braccio di controllo: nulla da rilevare.

Rischio di mancata pubblicazione: nulla da rilevare.

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata (secondo il GRADE) classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio rando-

mizzato, la qualità si può abbassare per i fattori sopra elencati (bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo).

Il panel ha ritenuto opportuno individuare tre sottogruppi di pazienti cui rivolgere le raccomandazioni:

1. Pazienti NON anziani età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)
2. Pazienti anziani (età ≥70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)
3. Pazienti NON in buone condizioni generali (Performance Status ≥2)

La qualità delle evidenze disponibili per i diversi sottogruppi è la seguente:

1. Nei pazienti NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1) -> qualità dell'evidenze MODERATA -> il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio principale, tale giudizio è stato abbassato (di un punto) per motivi di validità interna della studio (il dato di superiorità della sopravvivenza globale è stato infatti ottenuto in un sottogruppo – tale dato è utile per generare ipotesi ma non dovrebbe essere ritenuto conclusivo).

2. Nei pazienti anziani (età ≥70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1) -> qualità dell'evidenze BASSA -> il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio principale, tale giudizio è stato abbassato (di due punti):

- per motivi di validità interna della studio (il dato di superiorità della sopravvivenza globale è stato ottenuto in un sottogruppo, il dato è utile per generare ipotesi ma non dovrebbe essere ritenuto conclusivo);
- per motivi di trasferibilità, i pazienti studiati risultano poco rappresentativi (più giovani) di quelli incontrati nella pratica clinica.

3. Nei pazienti NON in buone condizioni generali (Performance Status ≥2) -> Non applicabile, in quanto gli studi non includono questi pazienti, per i quali una terapia di combinazione con due farmaci sembra essere chiaramente controindicata.

### ECOG PERFORMANCE STATUS\*

These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.

GRADE	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

\* As published in: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982

**Tabella 2.** Benefici del pemetrexed in prima linea nel NSCLC (Scagliotti et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51)

Ref. Scagliotti et Al. J Clin Oncol 26:3543-3551- EPAR studio JMDB				Criteri GRADE (valutazione qualitativa):		
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	Intervento	Controllo		
	1725 pazienti con NSCLC, stadio IIb o IV (PS 0-1) naive alla chemioterapia		n. pz 862	n. pz 863	<input checked="" type="checkbox"/> <b>problemi di validità:</b> analisi per sottogruppi (vedi qualità delle evidenze)	
RCT di fase III Ipotesi di non inferiorità per la OS (margine del 15%, limite HR= 1.176)	Età >= 65 aa : 37%-32% Età mediana: 61 aa PS status: 1 → 64% Stadio IV → 76% <b>Istologia</b> Adenocarcinoma → 51-47% Grandi cellule → 9% Squamosi → 28-26% Altro → 12-17%	Età >= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND <b>Istologia</b> Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	<b>Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) al gg 1, ogni 21 gg</b>	<b>Cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) + gemcitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>) gg1 e 8, ogni 21 gg</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>problemi di trasferibilità:</b> ad una popolazione anziana e unfit (vedi qualità delle evidenze)	
<b>BENEFICI</b>						
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito principale)</b>						
			<b>OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)</b>		<b>effetto</b>	
			10.3 mesi (9.8-11.2)	10.3 mesi (9.6-10.9)	relativo	
			n. eventi		assoluto	
			72.3%	75.0%	0	
			Tasso di sopravvivenza a 12 mesi		HR 0.94 (0.84 to 1.05)	
			43.5% (40.1-46.9)*	41.9% (38.5-45.4)*		
			Tasso di sopravvivenza a 24 mesi			
			18.9% (15.7-22.2)*	14.0% (10.9-17.1)*		
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)</b>						
			<b>PFS - Mediana (95%CI)</b>		relativo	
			5.1 mesi (4.6-5.5)	4.8 mesi (4.6-5.3)	HR = 1.04 (0.94-1.15)	
			Tasso risposta obiettiva (esito secondario)		assoluto	
			Tutti i pazienti		0.3 mesi	
			30.6	28.2	N.S.	
			Durata della risposta (esito secondario)		N.S.	
			Tutti i pazienti		N.S.	
			4.5	5.1	N.S.	
<b>Sopravvivenza globale</b>						
<b>sottogruppi</b>		<b>OS - Sopravvivenza mediana (in mesi)</b>		relativo		Assoluto (in mesi)
Sottogruppo istologico non squamoso (a grandi cellule e adenocarcinoma n. pz 512 vs 488)		11.8 (10.4-13.2)		HR = 0.81 (0.70-0.94)		+1.4 mesi
Sottogruppo istologico squamoso (n. pz 244 vs 229)		9.4 (8.4-10.2)		HR=1.23 (1.00-1.51)		N.S.
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>						
<b>sottogruppi</b>		<b>PFS - Sopravvivenza mediana (in mesi)</b>		relativo		Assoluto (in mesi)
Sottogruppo istologico non squamoso (a grandi cellule e adenocarcinoma)		5.3 (4.8-5.7)		HR= 0.90 (0.79-1.02)		0.6 mesi
Sottogruppo istologico squamoso		4.4 (4.1-4.9)		HR= 1.36 (1.12-1.65)		-1.1 mesi (a sfavore del pemetrexed)

**Tabella 3.** Rischi del pemetrexed in prima linea nel NSCLC (Scagliotti et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51)

	Popolazione di sicurezza	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (1722)	n. pz 839	n. pz 830	
		<b>Pemetrexed+ cisplatino</b>	<b>Cisplatino+ gemcitabina</b>	
<b>Rischi/Eventi avversi</b>				
	<b>Eventi di grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>p value</b>
Ematologici	Neutropenia	15.1%	26.7%	<0.001
	anemia	5.6%	9.9%	0.001
	trombocitopenia	4.1%	12.7%	<0.001
	leucopenia	4.8%	7.6%	0.019
	Neutropenia febbrile	1.3%	3.7%	0.002
Non ematologici	Alopecia (qualsiasi grado)	11.9%	21.4%	<0.001
	nausea	7.2%	3.9%	0.004
	Anoressia*	1.3%	0.1%	0.006
	insufficienza renale acuta*	0.7%	0%	0.03
	Piressia*	0.1%	1.2%	0.006
Altro	trasfusioni	16.4%	28.9%	<0.001
	trasfusioni di globuli rossi	16.1%	27.3%	<0.001
	trasfusioni di piastrine	1.8%	4.5%	0.002
	Somministrazione di fattori stimolanti l'eritropoiesi	10.4%	18.1%	<0.001
	Somministrazione di fattori stimolanti le colonie di granulociti	3.1%	6.1%	0.004
	Mortalità per tossicità del farmaco	1.1%	0.7%	N.S.
Interruzione in assenza di progressione di malattia		<b>n. paz. 862</b>	<b>n. paz. 863</b>	
Per eventi avversi		11.5	13.6	
Mortalità per tossicità del farmaco		1.0	0.7	
Mortalità per altre cause		3.8	3.8	
Per decisione del paziente e Ritiro del consenso		2.2	2.0	
Violazione del protocollo		0.2	0.7	
Altro		0.3	0.1	
Numero mediano di cicli di terapia effettuata:		5	5	

**Tabella 4.** Benefici del pemetrexed in prima linea nel NSCLC (Grønberg BH et al. J Clin Oncol Maggio 2009)

Ref. Grønberg BH et al. J Clin Oncol Maggio 2009		Intervento		Controllo		Criteri GRADE (valutazione qualitativa):
Metodologia dello studio	<b>Popolazione dello studio</b> 436 pazienti con NSCLC, stadio IIIB o IV (PS 0-2) naive alla chemioterapia	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	n. pz 219	n. pz 217		
RCT di fase III	Età >= 75 aa : 18% Età mediana: 64 e 66 aa PS status: 0-1 → 79% e 77% PS status > 2 → 22% e 23% Stadio IV → 71 e 72% <b>Istologia</b> Adenocarcinoma → 50% Grandi cellule → 8-6% Squamosi → 26-23% Altro → 16-21%	Età >= 65 aa: 80,5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND <b>Istologia</b> Adenocarcinoma → 41,7% Grandi cellule → 8,5% Squamosi → 28,6% Altro → 5,4%	<b>Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) al gg 1+ carboplatino (AUC 5) al gg 1, ogni 21 gg</b>	<b>gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>) gg 1 e 8, + Carboplatino (AUC 5) al gg 1, ogni 21 gg</b>		
<b>Fattori di stratificazione della randomizzazione:</b>						
- sesso (m vs f)						
- età (< vs >=75 aa)						
- PS status (0-1 vs 2)						
- Stadio (IIIB vs IV)						
<b>BENEFICI</b>						
<b>Health related QoL (esito principale):</b> completamento del questionario HRQoL (87% - 2.017/2.310) nelle prime 20 settimane						
<b>Compliance nella risposta al questionario</b>			Da 98% a 80%	Da 99% a 78%		
			<b>Punteggio HRQoL (differenza media)</b>		<b>p value</b>	
QoL globale			ND	ND	NS (p=0.72)*	
Nausea e vomito			ND	ND	NS (p=0.55)*	
Astenia			ND	ND	NS (p=0.55)*	
dispnea			ND	ND	NS (p=0.48)*	
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)</b>						
			<b>OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)</b>		<b>p value</b>	
Tutti i pazienti (n. 436)			7,3 mesi (6,1-8,6)	7 mesi (5,8-8,2)	P=0,63	
<b>Sopravvivenza globale</b>						
sottogruppi	<b>Non squamosi (adenocarcinoma e grandi cellule) n. pazienti 248</b>		7,8 mesi (5,4 - 10,1)	7,5 mesi (6,0 - 9,4)	P=0,77	
	<b>femmine n. pazienti 185</b>		11 mesi (8,1 -14,0)	7,5 mesi (6,1 - 9,0)	P=0,022	
	<b>Maschi n. pazienti 251</b>		6,1 mesi (5,3 - 7,0)	6,6 mesi (4,8 - 8,5)	P=0,16	
	<b>PS 0-1 n. pazienti 340</b>		8,7 mesi (7,1 -10,3)	7,7 mesi (6,2 - 9,3)	P=0,51	
	<b>PS 2 n. pazienti 96</b>		4,3mesi (3,3 - 5,4)	5,1 mesi (3,3 - 7,0)	P=0,54	
<b>Sopravvivenza globale</b>						
Sottogruppi (fattori di stratificazione)	età		Anziani (>= 75 aa): 7,1 mesi	Non Anziani (< 75 aa): 7,3 mesi	P=0,96	
	PS status		PS 0-1	PS 2	HR: 0,59 (0,46 - 0,75)	
	Stadio della malattia		III b	IV	HR: 0,78 ( 0,62 - 0,995)	
	sesso		femmine	maschi	HR: 0,77 ( 0,77 - 0,95)	

**Tabella 5.** Rischi del pemetrexed in prima linea nel NSCLC (Grønberg BH et al. J Clin Oncol Maggio 2009)

	Popolazione di sicurezza		Intervento		Controllo	
	N° pazienti 436		n. pz 219	n. pz 217 436		
			<b>Pemetrexed+ carboplatino</b>	<b>gemcitabina +Carboplatino</b>		
<b>Rischi/Eventi avversi</b>						
Ematologici	<b>Eventi di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>		<b>p value</b>	
	Neutropenia		40%	51%	<0.024	
	anemia		13%	13%	0.85	
	trombocitopenia		24%	56%	<0.001	
	leucopenia		23%	46%	<0.001	
	Sanguinamenti da trombocitopenia		2%	4%	0.27	
	Infezioni da neutropenia		8%	9%	0.85	
Non ematologici	Alopecia (qualsiasi grado)		<b>Non riportato</b>			
	nausea		3%	4%	0.43	
	TVP		0%	1%	0.12	
	Embolia polmonare		0%	2%	0.06	
	Infarto miocardico acuto		1%	1%	0.62	
	mucosite		1%	0%	0.50	
Altro	Trasfusioni di piastrine		3%	9%	0.007	
	trasfusioni di globuli rossi		29%	43%	0.003	
	Somministrazione di fattori stimolanti l'eritropoiesi		1%	1%	ND	
	Somministrazione di fattori stimolanti le colonie di granulociti		1%	0%	ND	
	Mortalità per infezioni neutropeniche		2%	1%	0.67	
	% di paz con più di un evento avverso di grado 3-4		28%	19%	0.037	
			<b>Intervento</b>	<b>Controllo</b>	<b>P value</b>	
Numero mediano di cicli di terapia effettuata			3,3	3,1	(p=0,037)	

## 5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra benefici e rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo del pemetrexed in associazione a cisplatino nei tre sottogruppi di pazienti individuati.

### 1. Pazienti NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (performance status 0-1)

Il bilancio benefici/rischi (B/R) è stato considerato dal panel FAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco). L'associazione pemetrexed-cisplatino ha dimostrato complessivamente la non inferiorità in termini di sopravvivenza globale rispetto al cisplatino-gemcitabina, e un guadagno di 1,4 mesi nell'istotipo adenocarcinoma, rispetto allo squamocellulare, su cui sembra invece agire sfavorevolmente.

L'associazione pemetrexed-cisplatino è risultata meglio tollerata, con una riduzione del 2,4% di neutropenia febbrile, e più pratica e comoda all'uso, riducendo il numero di sedute di trattamento da due a una ogni 3 settimane.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 9	incerti 2
--------------	-----------

Bilancio Benefici/Rischi: **FAVOREVOLE**

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco: 9/2).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

positiva debole: 9	negativa debole: 2
-----------------------	-----------------------

**Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE**

---

### 2. Pazienti anziani (età ≥70aa) in buone condizioni generali (performance status 0-1)

Il bilancio benefici/rischi (B/R) è stato considerato dal panel complessivamente INCERTO, per la difficoltà a trasferire i risultati ottenuti su questa parte di popolazione che non appare adeguatamente rappresentata nello studio registrativo.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 1	incerti 10
--------------	------------

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE (risultato votazione: 10/1).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

positiva debole 1	negativa debole: 10
----------------------	---------------------

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE**

### **3. Pazienti non in buone condizioni generali (Performance Status $\geq 2$ )**

Il bilancio benefici/rischi (B/R) è stato considerato dal panel INCERTO/SFAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco) per l'assenza di dati sulla popolazione considerata a priori esclusa dallo studio per le condizioni generali compromesse.

Risultato votazione bilancio B/R:

sfavorevoli 6	incerti 5
---------------	-----------

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO-SFAVOREVOLE**

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA FORTE (votazione - vedi a fianco: 11/11)

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa forte 11

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

#### **Indicatori di monitoraggio della raccomandazione**

Il panel ha individuato degli indicatori di monitoraggio per le raccomandazioni formulate, in particolare in questo caso sono stati identificati i range di possibile impiego del pemetrexed che corrispondono alle raccomandazioni positiva debole, negativa debole e negativa forte.

La **raccomandazione positiva debole** sottintende la necessità di considerare come prima opzione la strategia terapeutica analizzata, consapevoli però di avere a disposizione alternative che a seconda dei casi potrebbero offrire analoghi e più idonei benefici. Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: 30-50% dei pazienti candidabili alla doppietta chemioterapica con derivati del platino

La **raccomandazione negativa debole** non esclude il trattamento in oggetto, ma ne limita con forza l'utilizzo in casi selezionati, comportamento clinico che deve essere accompagnato da un'informazione approfondita data al paziente per coinvolgerlo consapevolmente nel proprio percorso terapeutico.

Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: 10-20% dei pazienti candidabili alla doppietta chemioterapica con derivati del platino

La **raccomandazione negativa forte** può interessare anche farmaci non inseriti in prontuario, seppur in indicazione per la patologia in esame. La raccomandazione dovrebbe porre in discussione l'operato del medico che secondo scienza e coscienza dovrebbe comunque sen-

tirsi libero di utilizzare ugualmente il farmaco in un minimo numero di pazienti, supportando la sua condotta con l'impossibilità di offrire ulteriori alternative terapeutiche al singolo paziente in questione.

Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: <5% dei pazienti con PS  $\geq 2$ .

#### **Considerazioni aggiuntive del panel**

Il panel ha voluto inoltre esemplificare meglio come le raccomandazioni espresse, accompagnate da definiti indicatori di monitoraggio, possano essere applicate alla pratica clinica quotidiana. Finora, in generale, la maggior parte dei pazienti affetti da NSCLC in stadio III°B-IV°, giovani ed in buone condizioni generali e perciò candidabili a chemioterapia di I° linea con una doppietta contenente un derivato del platino, veniva trattato con CDDP-GEM. Sulla base di questi nuovi studi, l'orientamento terapeutico potrebbe prevedere un trattamento con pemetrexed-cisplatino in un 30-50% della suddetta popolazione, riservando la tripletta con bevacizumab-CDDP-GEM ad un 10-20% molto motivato e consapevole dei maggiori effetti collaterali a cui può essere sottoposto, mantenendo per i restanti pazienti lo standard terapeutico con CDDP-GEM.

Il giudizio più favorevole verso la doppietta con pemetrexed è ulteriormente supportato da un nuovo studio che ha dimostrato come il mantenimento con pemetrexed vs placebo dopo 4-6 cicli di chemioterapia con cisplatino-gemcitabina, nei pazienti non in progressione,

migliori sia la PFS (4 vs 2 mesi,  $p < 0.00001$ ) che la OS (13,4 vs 10 mesi; HR=0,79;  $p = 0.012$ ). Anche in questo studio l'analisi pre-pianificata per istotipo ha confermato nei non squamosi una significativa differenza a favore del pemetrexed sia per il PFS (4,4 vs 1,8 mesi;  $p = 0.00001$ ) che per l'OS (15,5 vs 10,3;  $p = 0,002$ ).

### **Implicazioni per la ricerca**

Gli anziani appaiono chiaramente sottorappresentati negli studi clinici, anche se costituiscono la popolazione maggiormente colpita dal tumore polmonare. Sarebbe opportuno disegnare studi in cui il pemetrexed venisse valutato in una popolazione di età superiore ai 70 anni.

Mancano attualmente (e probabilmente mancheranno anche in futuro) studi prospettici di conferma che valutino l'efficacia nel sottogruppo con istotipo non squamocellulare, identificato come maggiormente responsivo alla chemioterapia con pemetrexed.

Sarebbero, inoltre, rilevanti e utili studi sulla strategia di impiego dei diversi farmaci nel tumore del polmone.

### **Informazioni da fornire al paziente**

Il paziente dovrebbe sempre essere ben informato sui reali benefici e potenziali effetti collaterali di un trattamento a cui sta per essere sottoposto, a maggior ragione quando la prognosi non è comunque favorevole e la sopravvivenza mediana difficilmente supera l'anno. Il clinico deve fornire al paziente degli strumenti chiari per scegliere autonomamente se accettare o meno un trattamento chemioterapico che potrebbe aggiungere solo pochi giorni di sopravvivenza a fronte di effetti collaterali, anche non pesanti, pur sempre presenti.



## BIBLIOGRAFIA

Ardizzoni A et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 11:828-9

Stinchcombe TE e al. Current Treatment for advanced stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 233-241

Lima JP et al. Optimal duration of first line chemotherapy for advanced non small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 601-7

Gao G et al. A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non small cell lung cancer: Lung Cancer 2009; doi:10.1016/j.lungcan.2008.11.019

Chang CH et al. The safety and efficacy of gefitinib vs platinum-based doublets chemotherapy as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer patients in East Asia: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2008; 62:242-52

D'Addario G et al. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2009; 20: iv68–iv70.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. V.2.2009. Disponibile on-line: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). (Ultimo accesso il 24/09/2009)

Trotti A et al. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncology* 2007; 7:613-24

EMA. Alimta® . EPAR Scientific discussion. Disponibile on-line all'indirizzo: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm>

Scagliotti GV et al. Phase III Study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell-lung-cancer. *JCO*, July 2008, Vol. 26 No. 21

Grønberg BH et al. Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed Plus Carboplatin Compared With Gemcitabine Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell. *Lung Cancer*. JCO 2009

Tan EH et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2009 Sep;20(9):1608-9.

Bologna, 1 luglio 2009

Raccomandazioni d'uso

# **Tumore del polmone (Non Small Cell Lung Cancer)**

## **Bevacizumab**

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cau Roberto - *Medico di Medicina Generale, Ausl Bologna*  
Cerioli Alessandra - *Rappresentante dei pazienti*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Govi Daniele - *Medico di Medicina Generale, Ausl Reggio Emilia*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Maltoni Marco - *Medicina Palliativa, Ausl Forlì*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Polico Rolando - *Radioterapia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori GReFO (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Motola Domenico - *CRVIF, Farmacologia, Università degli Studi di Bologna*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Agenzia Sanitaria e Sociale regionale - Regione Emilia-Romagna

Rossana De Palma - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*  
Alessandro Liberati - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Raccomandazioni d'uso n.2 - 1 Luglio 2009

© Regione Emilia-Romagna 2009

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici Emilia-Romagna. GReFO-ER. Bevacizumab. *Raccomandazioni sull'utilizzo nel tumore del polmone. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, luglio 2009*

## Premessa

Il presente documento sul bevacizumab nella terapia di prima linea del tumore polmonare non a piccole cellule, metastatico o non operabile, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Indice

<b>Abstract</b>	pag. 5
<b>Indicazioni registrate EMEA/AIFA</b>	pag. 7
<b>Metodologia seguita</b>	pag. 7
1. Analisi del contesto attuale e delle linee guida disponibili	
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab	
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili	
4. Valutazione delle qualità delle evidenze	
<b>Conclusioni sulla qualità delle evidenze</b>	pag. 10
<b>Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni</b>	pag. 13
<b>Indicatori di monitoraggio della raccomandazione</b>	pag. 14
<b>Implicazioni per la ricerca</b>	pag. 14
<b>Informazioni da fornire al paziente</b>	pag. 14
<b>Bibliografia</b>	pag. 15

# Bevacizumab (AVASTIN®)

## Quesito clinico

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose è raccomandabile la chemioterapia di I° linea con bevacizumab in aggiunta a chemioterapia con derivati del platino?

Il panel ha ritenuto opportuno individuare tre sottogruppi di pazienti cui rivolgere le raccomandazioni:

1. Pazienti NON anziani (età < 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
2. Pazienti anziani (età ≥ 70 aa) in buone condizioni generali (PS 0-1)
3. Pazienti non in buone condizioni generali (PS≥2)

### Sottogruppo 1

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, NON anziani (età < 70 aa), in buone condizioni generali, Performance Sstatus 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, la **chemioterapia di I° linea con bevacizumab in aggiunta a schemi a base di platino NON dovrebbe essere utilizzata.**

*(Raccomandazione negativa debole basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto beneficio/rischio incerto).*

*Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo di bevacizumab indicativamente attorno ad un 10-20% di pazienti con tumore non a cellule squamose, candidabili alla doppietta chemioterapica con un derivato del platino, particolarmente motivati e ben informati.*

La **qualità delle evidenze** è stata giudicata MODERATA per motivi di incoerenza tra i due studi disponibili in relazione agli outcomes considerati rilevanti dal Panel. Rispetto alla sopravvivenza globale, lo studio di Sandler mostra un aumento di OS di 2 mesi per il gruppo con bevacizumab, mentre lo studio di Reck non mostra differenze statisticamente significative fra i gruppi di trattamento ed il placebo. In termini di PFS l'incoerenza riguarda l'entità dell'effetto: il miglioramento è statisticamente significativo sempre a favore dell'aggiunta di bevacizumab, ma nello studio di Sandler è di 1.7 mesi, mentre nello studio di Reck è di 0.6-0.4 mesi, che risulta di dubbia rilevanza clinica.

Qualità delle evidenze: **MODERATA**

Il **bilancio Benefici/Rischi** (B/R) è stato considerato INCERTO (votazione - vedi a fianco). L'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia di I° linea ha comportato un miglioramento della sopravvivenza globale solo nello studio di Sandler in cui il farmaco veniva somministrato in aperto, senza confronto con il placebo. La PFS migliora in entrambi gli studi, ma laddove il bevacizumab è valutato in cieco, il guadagno non sembra rilevante dal punto di vista clinico. In entrambi gli studi, invece, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia comporta un aumento degli eventi avversi seri, con un particolare incremento delle tossicità farmaco-correlate, come ipertensione, proteinuria e sanguinamenti.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli	incerti	sfavorevoli
2	7	2

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

Positiva debole	Negativa debole	negativa forte
2	8	1

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA DEBOLE**

## Sottogruppo 2

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, anziani (età  $\geq 70$  aa), in buone condizioni generali PS 0-1, candidabili ad una doppietta chemioterapica con un derivato del platino, la **chemioterapia di I° linea con bevacizumab in aggiunta a chemioterapia a base di platino NON deve essere utilizzata**

*(Raccomandazione negativa forte basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto beneficio/rischio sfavorevole).*

*Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo indicativamente inferiore al 5% dei pazienti anziani candidabili alla doppietta chemioterapica (PS 0-1) con un derivato del platino.*

**La qualità delle evidenze** è stata giudicata BASSA per motivi di incoerenza tra gli studi in relazione agli outcomes considerati rilevanti dal panel, e per motivi di trasferibilità, dal momento che la popolazione studiata risulta più giovane (nello studio di Sandler l'età mediana è di 63 anni mentre nello studio di Reck di 59) quindi poco rappresentativa di quella incontrata nella pratica clinica (nel 50% > ai 70 anni).

Qualità delle evidenze: **BASSA**

**Il bilancio benefici/rischi (B/R)** è stato considerato complessivamente SFAVOREVOLE (votazione - vedi a fianco), poiché un'analisi effettuata sulla popolazione anziana, età  $\geq 70$  anni, dello studio di Sandler (NEJM 2006) ha evidenziato che questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato, essendo solo il 25% della popolazione dello studio. Su questi lo schema paclitaxel+carboplatino+ bevacizumab determina un aumento significativo di tossicità sia ematologica che non, a fronte di un non significativo aumento in sopravvivenza globale (paclitaxel +carboplatino vs paclitaxel+carboplatino +bevacizumab 11.1 vs 11.3 mesi).

Risultato votazione bilancio B/R:

incerti 3 sfavorevoli 8

Bilancio Benefici/Rischi: **SFAVOREVOLE**

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come NEGATIVA FORTE (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa debole 1 negativa forte: 10

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

## Sottogruppo 3

Nei pazienti con NSCLC non a cellule squamose, NON in buone condizioni generali, PS  $\geq 2$ , per i quali i dati disponibili suggeriscono di non utilizzare l'associazione di due farmaci ma di proporre la monoterapia, la **chemioterapia di I° linea con bevacizumab in aggiunta a chemioterapia a base di platino NON deve essere utilizzata**.

*(Raccomandazione negativa forte basata sulla carenza di evidenze in questo setting di pazienti, con un rapporto beneficio/rischio sfavorevole).*

*Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo indicativamente inferiore al 5% dei pazienti con PS  $\geq 2$*

**Qualità delle evidenze:** la valutazione NON è APPLICABILE, in quanto gli studi non includono questi pazienti, per i quali una terapia di combinazione con due farmaci sembra essere chiaramente controindicata

Qualità delle evidenze: **NON applicabile**

**Il bilancio benefici/rischi (B/R)** è stato considerato SFAVOREVOLE per l'assenza di dati sulla popolazione considerata, a priori esclusa dallo studio per le condizioni generali compromesse.

Risultato votazione bilancio B/R:

incerto 1 sfavorevole: 10

Bilancio Benefici/Rischi: **SFAVOREVOLE**

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come NEGATIVA FORTE (votazione - vedi a fianco)

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa forte 11

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

## Indicazioni registrate EMEA/AIFA

Avastin (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

Avastin in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.

Avastin, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare.

Avastin in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

## Metodologia seguita

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

### 1. Analisi del contesto attuale e delle linee guida disponibili

Il tumore del polmone è una delle neoplasie più comuni al mondo. L'istotipo non a piccole cellule (NSCLC) ne rappresenta l'85% e la sua sopravvivenza a 5 anni, considerati tutti gli stadi, varia dal 10 al 15%. Già alla diagnosi l'85-90% dei pazienti non può essere sottoposto a chirurgia potenzialmente curativa ed è destinato a terapia palliativa. La sola BSC ottiene una sopravvivenza mediana di 4 mesi. Il cisplatino (uno degli agenti, anche singolarmente, più studiato nel NSCLC) ha aggiunto, nei pazienti con buon PS (0-1), 1,5-2 mesi di sopravvivenza mediana. L'associazione di questo ai farmaci di nuova generazione ha comportato un ulteriore incremento della OS, che si è stabilizzata sui 10 mesi, con sostanziale sovrapposibilità di tutti i regimi. Anche il carboplatino, altro derivato del platino, ha ottenuto analoghi risultati. La meta-analisi di Ardizoni et Al. ha dimostrato, però, migliori risulta-

ti in termini di response rate (RR) e sopravvivenza globale (OS), senza aggravio di tossicità, per i regimi contenenti cisplatino. Pertanto, nei pazienti con buon PS, lo standard terapeutico è la doppietta con derivati del platino, che, per lo meno in Europa, è rappresentato dal cisplatino. La discreta variabilità della sopravvivenza mediana del braccio di controllo nei diversi studi è attribuibile più alle caratteristiche della popolazione inclusa (differente per PS ed età) che non ai farmaci utilizzati. Le associazioni più recenti con farmaci di nuova generazione tra cui il pemetrexed ed il bevacizumab, farmaco a bersaglio molecolare anti-VEGF, hanno aggiunto al PS un altro criterio di selezione del paziente: l'istotipo.

Le linee guida raccolgono le evidenze più recenti riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico di una singola patologia oncologica. Le linee guida sul NSCLC più aggiornate al momento sono quelle NCCN (mensile) ed ESMO (2008). Le LG italiane AIOM hanno come riferimento quelle europee ESMO. Le LG americane ASCO sono aggiornate al 2003 per cui prendono in considerazione in prima linea solo le doppiette chemioterapiche con derivati del platino ed in seconda linea il Docetaxel, senza alcun riferimento a Pemetrexed ed alle Target Therapy.

Le linee-guida NCCN ed ESMO relative alla prima linea riassumono senza particolari commenti i risultati di tutti gli studi registrativi effettuati per i nuovi farmaci, non confrontando i risultati ottenuti e non ipotizzando strategie terapeutiche preferibili.

### 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab

Il panel ha definito come rilevanti, da considerare sia in generale sia per quanto espresso dai risultati degli studi clinici, i seguenti outcomes:

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Mortalità correlabile al trattamento Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV
- Qualità della vita

Outcomes di tossicità specifici per il bevacizumab:

- Eventi trombotici
- Sanguinamenti
- Ipertensione
- Proteinuria

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcome critici la qualità della vita. In ge-



nerale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet Oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

### 3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

I principali studi registrativi, di fase III, sono due.

Si tratta di due RCT che includono rispettivamente 850 e 1043 pazienti con NSCLC, stadio IIIB o IV, con istotipo non squamoso.

Sono 2 studi di superiorità, il primo è in aperto a due bracci, in cui si confronta bevacizumab alla dose di 15 mg/kg vs nessun trattamento in aggiunta alla terapia standard (paclitaxel e carboplatino); il secondo è in doppio cieco, a tre bracci, in cui si confrontano bevacizumab 15 mg/kg, bevacizumab 7.5 mg/kg e placebo, in aggiunta alla schedula chemioterapica cisplatino+gemcitabina.

Il beneficio che si ricava dallo studio di Sandler (NEJM, 2006) con l'aggiunta di Bevacizumab alla dose di 15 mg/kg alla terapia con carboplatino-paclitaxel è di 2 mesi di miglioramento nella sopravvivenza globale, rispetto al gruppo di controllo (obiettivo principale). In termini di sopravvivenza libera da progressione, è stato dimostrato un aumento, statisticamente significativo, della PFS mediana a favore del braccio con bevacizumab di 1,7 mesi. Il Panel ha

però sottolineato che il regime terapeutico scelto non è lo standard ottimale come invece può essere ritenuto gemcitabina + cisplatino.

Nello studio AVAiL (Reck, JCO 2009) l'obiettivo principale è rappresentato dalla Sopravvivenza libera da progressione (PFS) che ha raggiunto differenze statisticamente significative in entrambi gli schemi di bevacizumab utilizzati: basse e alte dosi vs placebo, rispettivamente maggiore PFS di 0.6 e 0.4 mesi (in altre parole 18 e 12 giorni), che non si traduce in un aumento significativo di sopravvivenza (OS).

L'analisi della tossicità in entrambi gli studi mostra un aumento degli eventi avversi seri nel braccio contenente la dose di bevacizumab a 15mg/kg con un particolare incremento di tossicità correlate al farmaco come ipertensione e proteinuria. Nello studio Sandler, (NEJM, 2006) è risultata significativamente più alta la comparsa di ipertensione, proteinuria, sanguinamenti, neutropenia, neutropenia febbrile, iponatremia, rash, cefalea nel braccio con bevacizumab. Nello studio Reck (JCO 2009) l'incidenza di neutropenia (compreso un evento fatale), astenia, vomito, ipertensione e sanguinamenti è risultata maggiore, in modo statisticamente significativo, nei due bracci con il farmaco sperimentale rispetto al controllo.

Un'analisi (Ramalingam SS et Al.) effettuata sulla popolazione anziana, ≥70 anni, dello studio di Sandler (NEJM 2006) ha evidenziato che questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato, essendo solo il 25% della popolazione dello studio, inoltre ha documentato come lo schema PCB è gravato da un aumento significativo di tossicità sia ematologica che non, a fronte di un non significativo aumento in sopravvivenza globale (PC vs PCB 11.1 vs 11.3 mesi).

### 4. Valutazione della qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE.

#### Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Lo studio di Sandler è in aperto, senza l'utilizzo del placebo come confronto.

**Tabella 1. Studi disponibili**

Referenza Studio	Trattamento		Controllo	Esito principale	Esito secondario
Sandler et al, NEJM 2006	Paclitaxel + Carboplatino + Bevacizumab 15 mg/kg		Paclitaxel + Carboplatino	Sopravvivenza globale	Sopravvivenza libera da progressione
Reck et al JCO 2009	Cisplatino+ Gemcitabina+ Bevacizumab 7.5 mg/kg	Cisplatino+ Gemcitabina+ Bevacizumab 15 mg/kg	Cisplatino+ Gemcitabina+ Placebo	Sopravvivenza libera da progressione	Tasso di risposta obiettiva Sopravvivenza globale

Per i risultati, consultare tabelle 2 e 3.

Considerazioni sulla validità interna dello studio di Reck et Al. (JCO 2009): nel corso dello studio l'endpoint principale è stato modificato da OS a PFS, lo studio inizialmente era stato disegnato per cercare una differenza in termini di sopravvivenza globale (endpoint principale), durante lo svolgimento del trial sono stati pubblicati i risultati dello studio di Sandler et Al. (NEJM 2006) che mostravano un aumento significativo della OS a favore del braccio di trattamento con bevacizumab, per cui lo studio AVAIL (Reck, JCO 2009) è stato emendato modificando l'obiettivo principale.

Lo studio appare di buona qualità metodologica e in grado di produrre stime affidabili sui benefici e rischi del trattamento nella popolazione studiata.

Alla data della pubblicazione dello studio, il dato sulla sopravvivenza globale non era disponibile in quanto il follow-up non era stato completato per mancato raggiungimento del numero di eventi (356 su 709 morti calcolate). Tale dato è stato reso disponibile, presentato al congresso ESMO 2008, dopo il completamento di 30 mesi di follow-up. Non sono state rilevate differenze significative in termini di sopravvivenza globale fra i bracci di trattamento e il gruppo placebo, OS mediana di 13.6 e 13.4 mesi rispettivamente nei bracci a bassa e ad alta dose di bevacizumab verso 13.1 mesi nel gruppo placebo.

#### Altre considerazioni sulla qualità delle evidenze

Coerenza tra studi: i due studi (Sandler-NEJM 2006 e Reck JCO 2009) hanno obiettivi principali differenti: il primo la OS e il secondo la PFS. Entrambi gli studi raggiungono il proprio obiettivo.

Si osserva incoerenza fra i due studi in relazione alla sopravvivenza globale (Lo studio di Sandler mostra un aumento della OS mediana di 2 mesi per il gruppo con bevacizumab, lo studio di Reck non mostra differenze statisticamente significative fra i gruppi di trattamento e il placebo); in termini di PFS, invece, l'incoerenza riguarda l'entità dell'effetto, si rileva un aumento significativo della PFS a favore del gruppo con bevacizumab, in entrambi gli studi ma di entità diversa: la PFS mediana nei pazienti in trattamento con bevacizumab è di 1.7 mesi per lo studio di Sandler e di 0.6-0.4 mesi nello studio di Reck, che risulta di dubbia rilevanza clinica.

E' di difficile interpretazione la coerenza dei risultati di due studi che utilizzano il bevacizumab in aggiunta a due schedule chemioterapiche diverse (carboplatino+paclitaxel (Sandler, standard americano) e gemcitabina+cisplatino (Reck, standard europeo), che potrebbero essere alla base dell'incoerenza osservata.

Trasferibilità alla pratica clinica: la popolazione studiata è caratterizzata da una età mediana

di 63 anni nello studio di Sandler (NEJM 2006) e di 59 anni nello studio di Reck (JCO, 2009) con una percentuale di pazienti di età  $\geq 65$  anni rispettivamente del 32% e del 42-44%.

Nel 60% e nel 59-62% dei casi con PS 1 e nei restanti casi con PS=0.

Le informazioni provenienti dal registro tumori di Modena (dati al 2006) indicano che l'età mediana alla diagnosi è di 72 e 74 anni rispettivamente negli uomini e nelle donne. Il periodo di maggior incidenza è tra i 65 e gli 84 aa, con il tasso più alto di 157,75/100.000 ab tra i 75-79 aa.

Questo dato comporta una certa difficoltà a trasferire nella pratica clinica i dati dello studio in cui la popolazione maggiormente studiata risulta più giovane e con un PS diverso.

Il picco di maggior incidenza per età alla diagnosi di NSCLC è di 70-74 anni sia negli Stati Uniti (dati SEER) che in Italia (dati Registro Tumori) e più del 50% dei tumori colpisce individui al di sopra dei 65 anni. Approssimativamente il 40% dei casi è diagnosticato in pazienti con età  $\geq 70$  anni, definiti "anziani" (elderly). Generalmente questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato negli studi clinici. Un'analisi del SEER sugli studi nazionali americani ha dimostrato come l'arruolamento dei pazienti anziani nei trials sia in aumento, essendo passato da un 15% all'inizio del 1990 al 29% nel 2006, ma ciò non rende ancora adeguatamente rappresentato questo setting di pazienti. Le principali linee guida suggeriscono per i pazienti anziani e per quelli con PS=2, in base ai dati disponibili, l'utilizzo di monochemioterapia. L'analisi retrospettiva dei trials di confronto tra doppiette contenenti un derivato del platino ha evidenziato come gli anziani (70-79 anni) non abbiano differenze nei parametri di efficacia, come anche per la tossicità, ad eccezione talvolta di quella ematologica. Diversamente sembra comportarsi il subset di pazienti  $\geq 80$  anni. Negli studi di Sandler e Reck con bevacizumab l'età mediana è rispettivamente di 63 e 59 anni. Un'analisi effettuata sulla popolazione anziana ( $\geq 70$  anni) dello studio di Sandler ha indicato come questa è poco rappresentata (circa il 25% del campione) e risulta interessata da più tossicità, non ottenendo dati di efficacia equivalenti a quelli che si hanno nei pazienti più giovani.

Scelta dello schema terapeutico nel braccio di controllo: i due studi hanno utilizzato schemi terapeutici differenti nel braccio di controllo: Sandler (NEJM 2006) utilizza paclitaxel e car-

boplatino mentre Reck (JCO 2009) utilizza cisplatino + gemcitabina (che rappresenta verosimilmente lo standard ottimale o meglio europeo di trattamento).

Diverse meta-analisi hanno valutato l'efficacia di cisplatino verso il carboplatino associato o meno a farmaci di nuova generazione come paclitaxel, gemcitabina, vinorelbina e docetaxel. Nella maggior parte delle analisi il cisplatino ha mostrato maggior efficacia statisticamente significativa rispetto al carboplatino con una tendenza al miglioramento, seppur non significativo, in sopravvivenza ed in mortalità correlata al trattamento.

Stime imprecise: nulla da rilevare.

Rischio di mancata pubblicazione: nulla da rilevare.

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata (secondo il GRADE) classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per i fattori sopra elencati (bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo).

Il panel ha ritenuto opportuno individuare tre sottogruppi di pazienti cui rivolgere le raccomandazioni:

1. Pazienti NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)
2. Pazienti anziani (età > 70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)
3. Pazienti NON in buone condizioni generali (Performance Status >=2)

La qualità delle evidenze disponibili è stata valutata per i diversi sottogruppi:

#### 1. Nei NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status

**0-1)** -> la qualità dell'evidenze è stata considerata MODERATA -> il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio disponibile, tale giudizio è stato abbassato **di un punto per motivi di coerenza tra i due studi:**

- in termini di entità della **PFS** lo studio di Sandler (NEJM, 2006) dimostra una differenza, fra i due bracci di trattamento, di 1.7 mesi, mentre Reck (JCO 2009) di 0.6 (18 gg) e 0.4 mesi (12 gg) rispettivamente nei due dosaggi di bevacizumab utilizzati. Pur essendo statisticamente significativi i risultati del secondo studio sono di dubbia rilevanza clinica tanto da mettere in dubbio il reale beneficio derivante dalla aggiunta di bevacizumab al regime (cisplatino + gemcitabina) impiegato.
- per quanto riguarda la OS solo uno studio (Sandler, NEJM, 2006) ha dimostrato una differenza significativa anche se confrontato con un regime terapeutico che non rappresenta lo standard europeo.

**2. Negli anziani (età > 70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)** la qualità dell'evidenze è stata considerata **BASSA** il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio disponibile, tale giudizio è stato abbassato **di due punti:**

- **per motivi di Coerenza tra i due studi** – vedi motivi sopra riportati
  - **per motivi di Trasferibilità**, i pazienti studiati risultano poco rappresentativi (più giovani) di quelli incontrati nella pratica clinica
3. **Nei pazienti NON in buone condizioni generali (Performance Status >=2) è Non applicabile**, in quanto gli studi non includono questi pazienti, per i quali una terapia di combinazione con due farmaci sembra essere chiaramente controindicata.

### ECOG PERFORMANCE STATUS\*

These scales and criteria are used by doctors and researchers to assess how a patient's disease is progressing, assess how the disease affects the daily living abilities of the patient, and determine appropriate treatment and prognosis. They are included here for health care professionals to access.

GRADE	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

\* As published in: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982

**Tabella 2. Tabella sintetica GRADE benefici e rischi – Sandler NEJM 2006**

Ref. Sandler A. et Al. <i>N Engl J Med</i> 2006;355:2542-50- EPAR studio E4599				Criteri GRADE (valutazione qualitativa)	
metodologia dello studio	Popolazione studio	Dati Registro Tumori Modena-anno 2006	Intervento	Controllo	Durata prevista: 6 cicli di terapia a meno di progressione di malattia o di comparsa di eventi avversi intollerabili.  Nei paz. del gruppo con Beva viene prolungato il trattamento con Beva in monoterapia, ogni 3 settimane, fino a progressione di malattia o comparsa di eventi avversi intollerabili.  Follow-up mediano: 19 mesi
RCT di confronto fra due schemi terapeutici, stratificato per: - lesione misurabile o no - precedente radioterapia - perdita di peso(+ o - 5%) - stadio III b con effusione pleurica vs stadio IV vs malattia recidivante	N° pazienti (850 inclusi nell'analisi)  In pazienti con NSCLC stadio IIIb con effusione pleurica maligna o IV o in ricaduta, (PS 0-1), confermato istologicamente o citologicamente, senza precedente chemioterapia.  Età > 65aa → 42-44% Età mediana → 63 aa PS status: 1 → 60% Stadio IV → 78-74% -Adenocarcinoma → 88% -ca a grandi cellule → 7-4%	Età ≥ 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND <b>istologia</b> Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	n. pz (417)  <b>paclitaxel</b> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>carboplatino</b> (AUC: 6 mg/ml/min) + <b>bevacizumab</b> 15 mg/kg  al gg 1, ogni 21 gg	n. pz (433)  <b>paclitaxel</b> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>carboplatino</b> (AUC: 6 mg/ml/min)  al gg 1, ogni 21 gg	
<b>BENEFICI</b>					
<b>OS - Sopravvivenza globale</b> (esito principale)					
			Sopravvivenza mediana- OS (95%CI)		effetto
			12.3 mesi (11.3-13.73)*	10.3 mesi (9.36-11.73)*	Relativo (95%CI)
			n. eventi		assoluto
			305 (73.1%)	344 (79.4%)	HR 0.79 (0.67 - 0.92)
			Tasso di sopravvivenza a 12 mesi		
			51 %	44%	
			Tasso di sopravvivenza a 24 mesi		
			23%	15%	
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione</b> (esito secondario)					
			PFS Mediana (95%CI)		relativo
			6.2 mesi	4.5 mesi	HR = 0.66 (0.57-0.77)
			(n. paz: 381) (n. paz: 392)		assoluto
			Tasso risposta obiettiva (esito secondario)		1.7 mesi
			35%	15% <sup>a</sup>	
			Nei pazienti con lesione misurabile		P<0.001
			Numero mediano di cicli di terapia effettuata		20%
			7	5	

	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (867-popolazione di sicurezza)	n. pz 427 <b>paclitaxel + carboplatino + bevacizumab</b>	n. pz 440 <b>paclitaxel + carboplatino</b>	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>				
	<b>Eventi, grado (evento di altro grado)</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>P value</b>
Ematologici	Neutropenia, 4°	25.5	16.8	0.002
	Anemia, 4°	0	0.9	N.S.
	Trombocitopenia, 4°	1.6	0.2	0.001
	Neutropenia febbrile, 3° (5°)	4 (1.2)	1.8 (0.2)	0.02
	Sanguinamenti (tutti), 3°	4.4	0.7	<0.001
	Emorragia SNC, 4°	0.7	-	ND
	Epistassi, 3°	0.7	0.2	ND
	Emetemesi, 5°	0.5	-	ND
	Emottisi, grado 3° (4°-5°)	0.5 (0.2-1.2)	0.2	ND
	Melena o sanguin. gastrointestinali, 3° (4°) [5°]	0.7, (0.2) [-]	0.2, (-), [0.2]	ND
Altre emorragie 3°, 4°	0.2 (0.2)	- (-)	ND	
Non ematologici	<b>Eventi di grado 3 (o 4)</b>	<b>Incidenza %</b>		
	iponatremia	2.6 (0.9)	0.9 (0.2)	0.02
	Proteinuria	2.6 (0.5)	-	<0.001
	ipertensione	6.8 (0.2)	0.5 (0.2)	<0.001
	cefalea	3	0.5	0.003
	rush o desquamazioni	2.3	0.5	0.02
Mortalità	<b>Eventi trombotici</b>	ND	ND	
	Per effetti tossici del trattamento	15	2	0.001

**Tabella 3. Tabella sintetica GRADE benefici e rischi – Reck, JCO 2009**

Ref. Reck A. et Al. <i>J Clin Oncol</i> 2009 27:1227-34 - EPAR studio BO177704 (AVAIL study)					Durata prevista: 6 cicli di terapia a meno di progressione di malattia o di comparsa di eventi avversi intollerabili.	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
Metodologia dello studio	Popolazione	Intervento bassa dose	Intervento alta dose	Controllo-placebo		
	N° pazienti (1043 randomizzati)	n. pz (345)	n. pz (351)	n. pz (347)		
RCT di confronto fra due schemi terapeutici, stratificato per: - regione - stadio (IIIB, IV, in ricaduta) - ECOG PS: 0-1 - sesso	In pazienti con NSCLC, NON squamoso, stadio IIIb o stadio IV o in ricaduta, (PS: 0 -1), confermato istologicamente o citologicamente.  Età >= 65aa → 32-26-29% Età mediana: 59 aa PS status: 1 → 59-62% Stadio IV → 77-78% -Adenocarcinoma → 82-85% -ca a grandi cellule → 11-8%	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> 7.5 mg/kg  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> 15 mg/kg  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>placebo</b>  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	Nei paz. dei gruppi con Beva viene prolungato il trattamento con Beva in monoterapia, ogni 3 settimane, fino a progressione di malattia o comparsa di eventi avversi intollerabili.	<input checked="" type="checkbox"/> <b>incoerenza tra studi:</b> i due studi disponibili hanno esiti principali diversi (OS e PFS) (vedi qualità delle evidenze) <input checked="" type="checkbox"/> <b>problemi di trasferibilità:</b> ad una popolazione anziana e unfit (vedi qualità delle evidenze) <input type="checkbox"/> problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
<b>BENEFICI</b>						
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)						
Tutti i pazienti	PFS Mediana			effetto		
	6.7	6.5	6.1	HR (95%CI/p)	Diff. assoluta	
				Bassa dose Bv vs placebo 0.75 (0.62-0.91; p=0.003)	0.6 mesi	
			Alta dose Bv vs placebo 0.82 (0.68-0.98;p=0.03)	0.4 mesi		
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)						
Pazienti con lesioni misurabili	%			effetto		
	(n. paz: 323)*	(n. paz:332)*	(n. paz: 324)*	(p)	Diff. Assoluta %	
	34.1%	30.4%	20.1%	Bassa dose Bv vs placebo p<0.0001	Bassa dose Bv vs placebo 14%	
			Alta dose Bv vs placebo p=0.0023	Alta dose Bv vs placebo 10.3%		
Durata media della risposta						
Tutti i pazienti	mesi			effetto		
	4.7 mesi	6.1 mesi	6.1 mesi	(p)	Diff. assoluta	
			ND	-		
Numero mediano di cicli di terapia effettuata						
n.						
6			5			5
Sopravvivenza globale (esito secondario)						
Al momento della pubblicazione dello studio, non è stata stimata per mancato raggiungimento del numero di eventi (356 su 709 morti calcolate), follow-up non completato.						

	Popolazione	Intervento bassa dose	Intervento alta dose	Controllo-placebo	
	N° pazienti (986-popolazione di sicurezza)	n. pz (330)	n. pz (329)	n. pz (327)	
		<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> 7.5 mg/kg  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> 15 mg/kg  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	<b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>gemcitabina</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>placebo</b>  ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	
<b>RISCHI/ EVENTI AVVERSI</b>					
Eventi di grado >= 3	Incidenza %				p value
	Neutropenia	40	36	32	ND
	anemia	10	10	13	ND
	trombocitopenia	27	23	23	ND
	Neutropenia febbrile	0.6	0.6	0.3	ND
	vomito	7	9	4	ND
	Astenia	5	5	3	ND
	ipertensione	6	9	2	ND
Eventi avversi gravi rilevanti	Incidenza %				p value
	Sanguinamenti	4	4	2	ND
	Proteinuria	<1	1	-	ND
	Perforazioni GI	-	<1	<1	ND
	Eventi ischemici	2	3	5	ND
	Eventi tromboembolici	7	7	6	ND
	Emottisi (tutti i gradi)	7	9.7	5.2	ND
	Emorragia polmonare (grado >= 3)	1.5	0.9	0.6	ND
Emorragia polmonare fatale	1.2	0.9	0.3	ND	
Mortalità	Incidenza %				p value
Per eventi avversi	4	5	4	ND	
Tasso di interruzione dello studio	Incidenza %				p value
per eventi avversi	26	30	23	ND	

legenda: ND: non disponibile, NS: statisticamente non significativo, \* dato riportato da EPAR Avastin EMEA/H/C/582/II/09- agosto 2007

## 5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo del bevacizumab in aggiunta a chemioterapia a base di platino, nei tre sottogruppi di pazienti individuati

### 1. Pazienti NON anziani (età <70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)

Il **bilancio Benefici/Rischi** (B/R) è stato considerato INCERTO (votazione - vedi a fianco). L'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia di 1° linea ha comportato un miglioramento della sopravvivenza globale solo nello studio di Sandler in cui il farmaco veniva somministrato in aperto, senza confronto con il placebo. La PFS migliora in entrambi gli studi, ma laddove il bevacizumab è valutato in cieco, il guadagno non sembra rilevante dal punto di vista clinico. In entrambi gli studi, invece, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia comporta un aumento degli eventi avversi seri, con un particolare incremento delle tossicità farmaco-correlate, come ipertensione, proteinuria e sanguinamenti.

Risultato votazione bilancio B/R:

favorevoli 2	incerti 7	sfavorevoli 2
-----------------	--------------	------------------

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

Positiva debole 2	Negativa debole 8	negativa forte 1
----------------------	-------------------------	------------------------

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE**

### 2. Pazienti anziani (età ≥70 aa) in buone condizioni generali (Performance Status 0-1)

Il **bilancio benefici/rischi** (B/R) è stato considerato complessivamente **SFAVOREVOLE** (votazione - vedi a fianco), poiché un'analisi effettuata sulla popolazione anziana, età ≥70 anni, dello studio di Sandler (NEJM 2006) ha evidenziato che questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato, essendo solo il 25% della popolazione dello studio. Su questi lo schema paclitaxel+carboplatino+ bevacizumab determina un aumento significativo di tossicità sia ematologica che non, a fronte di un non significativo aumento in sopravvivenza globale (paclitaxel +carboplatino vs paclitaxel+carboplatino +bevacizumab 11.1 vs 11.3 mesi).

Risultato votazione bilancio B/R:

incerti 3	sfavorevoli 8
-----------	---------------

Bilancio Benefici/Rischi: **SFAVOREVOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco).

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa debole 1	negativa forte: 10
----------------------	--------------------

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

### **3. Pazienti non in buone condizioni generali (Performance Status $\geq 2$ )**

Il **bilancio benefici/rischi (B/R)** è stato considerato **sfavorevole** per l'assenza di dati sulla popolazione considerata, a priori esclusa dallo studio per le condizioni generali compromesse.

Risultato votazione bilancio B/R:

incerto 1 sfavorevole: 10

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO-SFAVOREVOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco)

Risultato votazione forza della raccomandazione:

negativa forte 11

**Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE**

#### **Indicatori di monitoraggio della raccomandazione**

Il panel ha individuato degli indicatori di monitoraggio per le raccomandazioni formulate, in particolare in questo caso sono stati identificati i range di possibile impiego del bevacizumab che corrispondono alle raccomandazioni negativa debole e negativa forte.

La **raccomandazione negativa debole** non esclude il trattamento in oggetto, ma ne limita con forza l'utilizzo in casi selezionati, comportamento clinico che deve essere accompagnato da un'informazione approfondita data al paziente per coinvolgerlo consapevolmente nel proprio percorso terapeutico.

Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: 10-20% dei pazienti candidabili alla doppietta chemioterapica con derivati del platino.

La **raccomandazione negativa forte** può interessare anche farmaci non inseriti in prontuario, seppur in indicazione per la patologia in esame. La raccomandazione dovrebbe porre in discussione l'operato del medico che secondo scienza e coscienza dovrebbe comunque sentirsi libero di utilizzare ugualmente il farmaco in un minimo numero di pazienti, supportando la sua condotta con l'impossibilità di offrire ulteriori alternative terapeutiche al singolo paziente in questione.

Indicatore definito dal panel come atteso, conseguente alla raccomandazione formulata: <5% dei pazienti candidabili alla doppietta chemioterapica o dei pazienti con PS  $\geq 2$ .

#### **Implicazioni per la ricerca**

Gli schemi chemioterapici comprendenti bevacizumab prevedono l'utilizzo dell'anti VEGF anche come mantenimento al termine della terapia citotossica. Ad oggi non esistono RCT che dimostrino la reale efficacia del proseguire la monoterapia con bevacizumab fino a progressione rispetto al suo utilizzo solo in associazione alla chemioterapia (4-6 cicli).

Sarebbe auspicabile che studi di questo tipo venissero condotti.

Sarebbero, inoltre, rilevanti e utili studi sulla strategia di impiego dei diversi farmaci nel tumore del polmone.

#### **Informazioni da fornire al paziente**

Il paziente dovrebbe sempre essere ben informato sui reali benefici e potenziali effetti collaterali di un trattamento a cui sta per essere sottoposto, a maggior ragione quando la prognosi non è comunque favorevole e la sopravvivenza mediana difficilmente supera l'anno. Il clinico deve fornire al paziente degli strumenti chiari per scegliere autonomamente se accettare o meno un trattamento chemioterapico che potrebbe aggiungere solo pochi giorni di sopravvivenza a fronte di effetti collaterali, anche non pesanti, pur sempre presenti.

## Bibliografia

Ardizzoni A et al. "Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis". *J Natl Cancer Inst.* 2007; 11:828-9

Stinchcombe TE e al. Current Treatment for advanced stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 233-241

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology "Non-Small Cell Lung Cancer" V.2.2009. Disponibile on-line: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Ultimo accesso il 24/09/2009.

D'Addario G et al. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2009; 20: iv68–iv70.

Trotti A et al. TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet Oncology* 2007;7:613-24

EMA. Avastin-H-582-II-09. Scientific Discussion

Sandler A et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.

Reck M et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 27:1227-1234.

Ramalingam SS et al. Outcomes for Elderly, Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Bevacizumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel: Analysis of ECOG Trial 4599. *J Clin Oncol.* 2008; 60-65.

Bologna, 1 luglio 2009



*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

PARERE CRF SUI FARMACI (RANIBIZUMAB, PEGAPTANIB, BEVACIZUMAB)  
PER IL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA  
ALL'ETA' (DMLE)

Luglio 2009

## **PARERE CRF SUI FARMACI (RANIBIZUMAB, PEGAPTANIB, BEVACIZUMAB) PER IL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ (DMLE)**

Il farmaco con attività antiangiogenetica sinora utilizzato nelle strutture della Regione Emilia-Romagna per il trattamento delle maculopatie correlate all'età (DMLE) è bevacizumab (Avastin).

Il farmaco bevacizumab (Avastin) ha indicazione in campo oncologico.

In campo oculistico, con determina AIFA 23 maggio 2007, il farmaco è stato inserito nell'elenco della legge 648/96<sup>1</sup> per "trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare" in quanto "valida alternativa terapeutica nel trattamento della DMLE".

Successivamente, la determinazione AIFA 4 marzo 2009 - pubblicata sulla G.U. n. 62 del 16.03.2009 - ha stabilito l'inclusione nel citato elenco della L. 648/96 del bevacizumab solo per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- Trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età;
- Trattamento delle maculopatie essudative correlate all'età già in trattamento con bevacizumab;
- Trattamento del glaucoma neovascolare.

La CRF ha condotto un approfondimento relativo ai tre farmaci partendo dalle seguenti considerazioni:

- costo considerevolmente superiore di ranibizumab (Lucentis) e pegaptanib (Macugen) rispetto a bevacizumab (Avastin), tale da determinare, per la Regione Emilia-Romagna, un onere di criticità assoluta<sup>2</sup> ;
- non rimborsabilità per i pazienti con acuità visiva al di sotto dei 2/10 al trattamento con ranibizumab (Lucentis) e pegaptanib (Macugen) a carico del servizio Sanitario Nazionale;
- uso consolidato e prevalente di bevacizumab (Avastin) nel trattamento della DMLE, a livello nazionale e internazionale, indipendentemente dall'acuità visiva;
- incensurabilità, sotto il profilo della sicurezza, dell'utilizzo di bevacizumab (Avastin), in quanto anche AIFA ne consente l'utilizzo per i casi già in trattamento;
- attuale conduzione di uno studio clinico internazionale di confronto dei tre farmaci che dovrebbe essere concluso entro il 2009 (CATT, National Health and Care) .

Per l'approfondimento relativo alla valutazione del ruolo in terapia dei tre farmaci utilizzabili per il trattamento della DMLE è stato costituito un apposito Gruppo di lavoro farmaci per la DMLE composto da specialisti oculisti e componenti della CRF.

---

1 Si tratta, più propriamente, dell'elenco di cui al comma 4 art. 1 D.L. 563/96 convertito dalla legge 648/96, comprendente, fra gli altri, i medicinali da utilizzare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

2 Ranibizumab (Lucentis): prezzo ex factory 1100 euro [Determinazione AIFA/C 238/2008]; Pegaptanib (Macugen) prezzo ex factory 753,47 euro [Determinazione AIFA/C 239/2008] e bevacizumab (Avastin) Determinazione AIFA/C 210/2008 prezzo ex factory 321,85 (confezione da 100 mg); prezzo ex factory 1289 (confezione da 400 mg) bevacizumab (Avastin) prezzo/unità posologica preparazione galenica 17,6 euro [laboratorio galenico Policlinico S.Orsola-Malpighi];

Tale gruppo ha elaborato un documento nel quale viene evidenziato che, al momento, non è in alcun modo dimostrata la miglior efficacia di un farmaco rispetto gli altri.

La CRF, nella seduta del 16 luglio 2009, decide di:

- includere ranibizumab (Lucentis) e pegaptanib (Macugen) nel PTR temporaneamente, in attesa dell'esito del sopra richiamato studio clinico di confronto sui tre farmaci, attualmente in corso e condizionatamente all'adozione da parte della Regione Emilia Romagna del provvedimento di cui al capoverso seguente;
- chiedere alla Regione di adottare opportuno provvedimento che consenta, per le motivazioni sopra esposte, nelle more dell'esito del sopra richiamato studio clinico, l'erogabilità di bevacizumab (Avastin) a carico del SSR nell'ambito delle strutture della Regione Emilia-Romagna, anche per il trattamento di nuovi casi di DMLE, previa acquisizione del consenso informato del paziente;
- adottare un protocollo d'uso dei tre farmaci che preveda:
  1. l'uso prevalente di bevacizumab (Avastin) per le motivazioni sopra illustrate (uso consolidato a livello nazionale e internazionale indipendentemente dall'acuità visiva, sicurezza, economicità);
  2. l'accreditamento dei centri oculistici, selezionati in base a precisi requisiti;
  3. l'istituzione del Gruppo di lavoro farmaci per la DMLE composto da specialisti oculisti e componenti della CRF, con funzioni di audit dell'attività dei centri;
  4. il monitoraggio integrato (schede AIFA e report delle farmacie ospedaliere) dell'utilizzo dei farmaci per la DMLE da fornire al Gruppo di lavoro e alla CRF per l'attività di sorveglianza;
  5. l'adozione di una procedura condivisa di frazionamento dei farmaci ranibizumab (Lucentis) e bevacizumab (Avastin) che salvaguardi la sicurezza;
  6. l'acquisizione del consenso informato da parte dei pazienti all'uso di bevacizumab (Avastin).

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento n.89 relativo a:*

DABIGATRAN

Ottobre 2009

## Dabigatran

### Indicazioni registrate e meccanismo d'azione

Il dabigatran è indicato nella prevenzione primaria degli episodi tromboembolici in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.

Il dabigatran è un inibitore diretto, reversibile della trombina, sia quella libera che quella legata alla fibrina. Nella cascata della coagulazione, la trombina consente la conversione del fibrinogeno in fibrina e la sua inibizione previene la formazione di trombi. Il dabigatran etexilato è un profarmaco che dopo somministrazione orale viene rapidamente convertito in dabigatran mediante idrolisi catalizzata da esterasi nel plasma e nel fegato<sup>1</sup>.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Sono disponibili numerose strategie terapeutiche per somministrazione parenterale per questa indicazione terapeutica, quali l'eparina, le eparine a basso peso molecolare e il fondaparinux. La via di somministrazione del dabigatran è orale e ciò costituisce un vantaggio rispetto alla somministrazione sottocutanea degli altri trattamenti disponibili.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Un primo studio di individuazione della dose è stato condotto in aperto su 314 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione dell'anca<sup>4</sup>. Il dabigatran è stato somministrato alle dosi di 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg due volte al giorno e 150 mg e 300 mg una volta al giorno; il trattamento, iniziato 4-8 ore dopo l'intervento chirurgico, è proseguito per 6-10 giorni. L'incidenza di eventi tromboembolici venosi (VTE), comprendenti embolia polmonare (PE) e trombosi venose profonde (TVP) sintomatiche o asintomatiche, complessivamente pari al 12,4%, è stata massima (20,8%) con la dose più bassa di 12,5 mg per 2/die e minima con le due dosi più alte (300 mg una o 2 volte al giorno); per definizione, lo studio non aveva l'obiettivo di produrre dati di efficacia<sup>4</sup>.

Il secondo studio, randomizzato, in doppio cieco, con enoxaparina come controllo attivo, realizzato su 1.464 pazienti candidati a chirurgia sostitutiva totale dell'anca (n=1.012) e del ginocchio (n=452), è stato impostato per determinare una correlazione dose-risposta<sup>5</sup>. Il dabigatran è stato somministrato alle dosi di 50 mg, 150 mg, 225 mg due volte al giorno o 300 mg una volta al giorno entro 1-4 ore dall'intervento chirurgico, mentre l'enoxaparina (4000 U s.c. una volta al giorno) è stata somministrata la sera prima dell'intervento poi giornalmente; la durata del trattamento è stata di 6-10 giorni. Nei pazienti trattati con dabigatran, l'incidenza degli episodi di VTE è stata del 28,5% (50 mg per 2/die), 17,4% (150 mg per 2/die), 13,1 % (225 mg per 2/die) e 16,6% (300 mg una volta/die) contro il 24% nei 397 pazienti trattati con enoxaparina<sup>5</sup>.

Tre studi randomizzati, in doppio cieco, tutti di "non inferiorità", hanno confrontato il dabigatran orale con l'enoxaparina per via sottocutanea. Il principale criterio di valutazione di efficacia era rappresentato dagli episodi totali di VTE (inclusa la PE, la TVP prossimale e distale, sia sintomatica che asintomatica rilevata tramite venografia) e dalla mortalità per tutte le cause durante il trattamento<sup>6-8</sup>. Nel primo, denominato RE-NOVATE, 3.494 pazienti (età media 64 anni) sottoposti ad artroprotesi totale d'anca sono stati randomizzati per 28-35 giorni a dabigatran etexilato orale 220 mg (n=1.157) o 150 mg (n=1.174) una volta al giorno, iniziando con mezza dose 1-4 ore dopo l'intervento, oppure a enoxaparina sottocute 4000 U una volta al giorno (n=1.162), iniziando la sera prima dell'intervento<sup>6</sup>. La durata mediana del trattamento è stata 33 giorni. Il 24% dei pazienti non è stato valutato per l'outcome principale per la mancanza di dati venografici adeguati (la venografia per contrasto era prevista per la diagnosi di TVP al termine del periodo di trattamento). L'end point composito primario è stato osservato nel 6% del gruppo dabigatran 220 mg, nell'8,6% del gruppo dabigatran 150 mg e nel 6,7% del gruppo enoxaparina. Poiché il limite superiore dell'IC per la differenza assoluta verso enoxaparina era più basso rispetto al margine predefinito di non inferiorità (7,7%), dabigatran è risultato (ad entrambi i dosaggi) non inferiore a enoxaparina. Rispetto all'enoxaparina, dabigatran non ha ridotto né la mortalità totale (0% vs. 0,3%) né le TVP sintomatiche (0,5% e 0,8% vs. 0,1%).

Il secondo studio, RE-MODEL, è stato condotto su 2076 pazienti (età media 68 anni) candidati a sostituzione totale del ginocchio, trattati con dabigatran 220 e 150 mg una volta al giorno (iniziando con metà della dose da 1 a 4 ore dopo l'intervento) o con enoxaparina 4000 U una volta al giorno (iniziando la sera prima

dell'intervento) per 6-10 giorni<sup>7</sup>. La durata mediana del trattamento è stata di 8 giorni con dabigatran, 7 con enoxaparina. L'outcome primario è stato raggiunto dal 36,4% dei pazienti trattati con dabigatran 220 mg, dal 40,5% di quelli trattati con dabigatran 150 mg e dal 37,7% dei pazienti trattati con enoxaparina. In base al criterio di non inferiorità prestabilito (<9,2% di differenza assoluta), le due dosi di dabigatran si sono dimostrate non inferiori a enoxaparina. Al follow up, dopo 3 mesi, l'end point composito di VTE totali e mortalità per tutte le cause è risultato pari a 0,6% con dabigatran 220 mg, 0,4% con dabigatran 150 mg e 0,3% con enoxaparina.

Il terzo studio, RE-MOBILIZE, realizzato su 2.615 pazienti candidati ad un intervento di artroprotesi totale di ginocchio, della durata di 12-15 giorni, era diverso dai due precedenti sia per la dose di eparina impiegata (3000 U due volte al giorno secondo il protocollo canadese, anziché 4000 U al giorno) e il tempo di somministrazione della prima dose (12-24 ore dopo l'intervento anziché il giorno prima), sia per il tempo di somministrazione del dabigatran (6-12 ore dopo l'intervento chirurgico anziché 1-4 ore)<sup>8</sup>. L'end point principale è stato osservato nel 33,7% del gruppo dabigatran 220 mg, nel 31,1% del gruppo dabigatran 150 mg e nel 25,3% del gruppo enoxaparina. Avendo superato il limite prefissato (9,2%) di non inferiorità per la differenza assoluta, dabigatran non si è dimostrato "non inferiore" all'enoxxaparina.

## **Sicurezza**

Nei tre studi verso enoxaparina, non sono emerse differenze statisticamente significative nel rischio emorragico. L'incidenza dei sanguinamenti maggiori (l'outcome di sicurezza) è stata del 2% e 1,3% con dabigatran 220 mg e 150 mg e dell'1,6% con enoxaparina nello studio RE-NOVATE; nei pazienti trattati con dabigatran, due degli eventi emorragici maggiori (gastrointestinale e retroperitoneale) sono risultati fatali<sup>6</sup>. Nello studio RE-MODEL, l'incidenza è risultata dell'1,5% e 1,3% vs. 1,3% con enoxaparina; la mortalità totale pari allo 0,1% sia con dabigatran che con enoxaparina<sup>7</sup>. Nello studio RE-MOBOLIZE, l'incidenza dei sanguinamenti maggiori è stata dello 0,6% per entrambe le dosi di dabigatran e dell'1,4% con enoxaparina<sup>8</sup>.

Eventi coronarici acuti (angina instabile confermata, infarto miocardico e morte cardiaca) si sono verificati in 8 pazienti del gruppo dabigatran 220 mg/die, in 15 nel gruppo dabigatran 150 mg/die e in 13 nel gruppo enoxaparina 4000 U/die<sup>6,7</sup>. Il frequente monitoraggio della funzionalità epatica (imposto dalla storia pregressa riguardante il primo inibitore della trombina, lo ximelagratran, responsabile di numerose reazioni epatiche fatali), ha rilevato aumenti moderati delle transaminasi (oltre 3 volte il limite superiore della normalità) nel 3-5% dei tre gruppi di trattamento, senza differenze tra dabigatran ed enoxaparina<sup>6,7</sup>.

L'effetto anticoagulante del dabigatran, e la frequenza delle emorragie, aumentano in presenza di insufficienza renale e con l'età avanzata. A questo proposito occorre sottolineare come negli studi siano stati arruolati pochi anziani e/o pazienti con insufficienza renale moderata, spesso candidati ad interventi di artroprotesi di anca o di ginocchio. In caso di sovradosaggio, non esiste un antidoto per dabigatran. Nell'eventualità di complicazioni emorragiche, il trattamento deve essere sospeso, mantenendo una adeguata diuresi, e preso in considerazione un trattamento appropriato (es. emostasi chirurgica o trasfusione di plasma fresco congelato).

Alla luce dell'esperienza negativa con il primo inibitore diretto della trombina per somministrazione orale, lo ximelagratran, che ha causato diverse reazioni epatiche fatali, nei due studi la Ditta ha posto particolare attenzione sul monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche degli enzimi epatici. Nei pazienti con i valori uguali al doppio del limite superiore dei valori normali degli enzimi epatici l'uso del dabigatran risulta controindicato. Si precisa, tuttavia, che complessivamente, non vi è stato una maggiore elevazione delle transaminasi associata a dabigatran etexilato se confrontata ad enoxaparina, sia durante il trattamento che durante il follow-up.

## **Interazioni**

I potenti inibitori della glicoproteina-P quali verapamil e macrolidi, qualora co-somministrati, possono aumentare l'esposizione sistemica a dabigatran (e il suo effetto anticoagulante); gli induttori come la rifampicina e l'iperico ne riducono, invece, l'esposizione sistemica<sup>1</sup>. Sono controindicate le associazioni con altri antitrombotici.

## **Costo**

Il trattamento con dabigatran ha un costo superiore del 20% rispetto a quello con enoxaparina.

### Conclusioni

La CRF inserisce il dabigatran in PTR sulla base delle evidenze disponibili (ha dimostrato in 2 studi su 3 la non inferiorità rispetto all'enoaparina in termini di efficacia e sicurezza nel ridurre il rischio di tromboembolia venosa e mortalità per qualsiasi causa) e sulla base della maggiore compliance del trattamento per via orale, senza la necessità di un monitoraggio ematochimico. La CRF fa presente che il dabigatran non sostituisce le eparine a basso peso molecolare nella terapia di prevenzione degli eventi trombotici in chirurgia ortopedica e che le eparine a basso peso molecolare rappresentano il trattamento di scelta per la prevenzione degli eventi trombotici nei pazienti in terapia anticoagulante orale (con fibrillazione atriale, protesi valvolari meccaniche) candidati ad interventi di chirurgia ortopedica.

### Bibliografia

- 1) *Pradaxa*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- 2) 2. Troconiz IF et al. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 148) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:371-82.
- 3) 3. Stangier J et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:555-63.
- 4) 4. Eriksson BI et al. Dose escalating safety study of a novel oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1573-80.
- 5) 5. Eriksson BI et al. for the BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3:103-11.
- 6) 6. Eriksson BL et al. for the RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370:949-56.
- 7) 7. Eriksson BI et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement; the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2178-85.
- 8) 8. Ginsberg JS et al. for the RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 124:1-9.

Documento approvato nella seduta della CRF del 15 Ottobre 2009

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

RIVAROXABAN

Ottobre 2009



## Rivaroxaban

### Indicazioni registrate e meccanismo d'azione

Il rivaroxaban è indicato nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio. Il rivaroxaban è un inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa, con biodisponibilità orale. L'inibizione del Fattore Xa interrompe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione e inibisce sia la formazione di trombina, sia lo sviluppo di trombi. Il rivaroxaban non inibisce la trombina (Fattore II attivato) e non è stato dimostrato alcun effetto sulle piastrine.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per questa indicazione terapeutica sono disponibili numerose strategie terapeutiche per la somministrazione parenterale, quali l'eparina, le eparine a basso peso molecolare e il fondaparinux.

La via di somministrazione del rivaroxaban, come il dabigatran, è orale e ciò può costituire un vantaggio rispetto alla somministrazione sottocutanea degli altri trattamenti disponibili.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il dossier di valutazione clinica del rivaroxaban in chirurgia ortopedica maggiore si compone di 4 studi randomizzati, in doppio cieco, verso enoxaparina, due in interventi di artroprotesi d'anca e 2 di artroprotesi del ginocchio, realizzati nell'ambito del programma RECORD<sup>4-7</sup>. Gli studi RECORD 1, 3, 4 sono stati di "non-inferiorità" e come end point principale hanno utilizzato un criterio composito: incidenza di TEV totali [qualsiasi trombosi venosa profonda (TVP), sintomatica o rilevata tramite venografia, embolia polmonare (EP) non fatale e mortalità totale]. Nello studio RECORD 2 i due gruppi differivano poiché nel braccio di controllo è stata somministrata enoxaparina nella prima parte dello studio e placebo nella seconda, mentre nel gruppo trattato con il rivaroxaban la somministrazione è proseguita per tutto il periodo. Inoltre, la durata di trattamento è stata differente (il rivaroxaban è stato somministrato per 5 settimane mentre l'enoxaparina per 2 settimane). In questo caso, risulta difficile stabilire se i risultati ottenuti siano dovuti al farmaco in studio o alla durata del trattamento, pertanto il CHMP ha considerato lo studio RECORD 2 uno studio di supporto agli studi principali RECORD 1 e RECORD 3.

In caso di "non inferiorità" statistica era previsto un test di "superiorità". Rivaroxaban è stato impiegato alla dose di 10 mg al giorno e iniziato 6-8 ore dopo l'intervento; l'enoxaparina è stata somministrata alla dose di 40 mg una volta al giorno in 3 studi<sup>4-6</sup> e 60 mg al giorno in uno<sup>7</sup>, a partire da 12 ore prima dell'intervento.

#### *Artroprotesi d'anca*

Il primo studio (RECORD 1), condotto su 4541 pazienti, ha confrontato rivaroxaban (10 mg/die) con enoxaparina (40 mg/die), somministrati entrambi per  $35 \pm 4$  giorni<sup>4</sup>. A 36 giorni, l'incidenza di TEV totali, soddisfatta la "non inferiorità", è risultata statisticamente a favore di rivaroxaban: 1,1% *contro* 3,7% con enoxaparina ( $p < 0,001$ , RRR 70%, IC 95%, NNT 38). Tra i due gruppi non sono emerse, però, differenze significative nella percentuale dei decessi (0,3% *vs.* 0,3%), delle embolie polmonari non fatali (0,3% *vs.* 0,1%) e degli eventi tromboembolici sintomatici, comprendenti trombosi venose profonde, prossimali o distali, ed embolie polmonari fatali e non (0,3% *vs.* 0,5%)<sup>4</sup>.

Nel secondo studio (RECORD 2), 2509 pazienti candidati ad un intervento di sostituzione d'anca sono stati randomizzati ad uno schema di profilassi protratto ( $35 \pm 4$  giorni) con rivaroxaban 10 mg/die o ad uno schema di profilassi breve ( $12 \pm 2$  giorni) con enoxaparina 40 mg/die<sup>5</sup>. L'end point composito, valutato a 30-42 giorni, è stato del 2% con rivaroxaban e del 9,3% con enoxaparina ( $p < 0,001$ , RRR 79%, IC 95%, NNT 14), una differenza statisticamente significativa. I decessi hanno avuto una incidenza dello 0,2% *contro* 0,7%, le embolie polmonari 0,1% *contro* 0,5%, le trombosi venose sintomatiche (prossimali o distali, embolie polmonari fatali e non) 0,2% *contro* 1,2%. La differenza tra i due gruppi non ha raggiunto la significatività statistica. I risultati sono di difficile interpretazione stante la diversa durata dei due trattamenti profilattici.

### *Artroprotesi di ginocchio*

I due studi realizzati in pazienti sottoposti a intervento di sostituzione totale di ginocchio hanno arruolato rispettivamente 2531 (RECORD 3)<sup>6</sup> e 3148 pazienti (RECORD 4)<sup>7</sup>. Nel primo studio, l'enoxaparina è stata impiegata alla dose di 40 mg una volta al giorno, nel secondo alla dose di 30 mg due volte al giorno; la durata del trattamento è stata di  $12 \pm 2$  giorni per entrambi i farmaci e la valutazione degli esiti è avvenuta in un periodo compreso tra i 13 e i 17 giorni dopo l'intervento. Nel RECORD 3, l'incidenza di TEV totali è stata 9,6% con rivaroxaban e 18,9% con enoxaparina<sup>6</sup> ( $p < 0,001$ , RRR 49%, IC 95%, NNT 11); nel RECORD 4, 6,9% contro 10,1%<sup>7</sup> ( $p < 0,012$ , RRR 31%, IC 95%, NNT 31). In entrambi gli studi, la differenza nell'end point composito è risultata statisticamente a favore di rivaroxaban. L'analisi di alcuni componenti clinicamente importanti dell'end point mostra come non vi siano differenze significative nel numero dei decessi (0% e 0,2% con rivaroxaban vs. 0,8% e 0,3% con enoxaparina) e nelle embolie polmonari non fatali (0% e 0,5% vs. 0,5% e 0,8%)<sup>6,7</sup>. L'incidenza delle trombosi venose sintomatiche (prossimali o distali, embolie polmonari fatali e non) è stata più bassa con rivaroxaban nel RECORD 3 (0,7% vs. 2,0%,  $p < 0,005$ )<sup>6</sup>, statisticamente non differente nel RECORD 4 (0,7% vs. 1,2%)<sup>7</sup>.

### **Sicurezza**

Negli studi di confronto, la differenza nelle percentuali degli eventi avversi non ha superato l'1%<sup>2</sup>. L'incidenza di emorragie maggiori (l'outcome di sicurezza) non è stata statisticamente significativa tra rivaroxaban ed enoxaparina: 0,3% vs. 0,1% (RECORD 1)<sup>4</sup>, 0,1% vs. 0,1% (RECORD 2)<sup>5</sup>, 0,6% vs. 0,5% (RECORD 3)<sup>6</sup> e 0,7% vs. 0,3% (RECORD 4)<sup>7</sup>. In caso di emorragia grave da sovradosaggio di rivaroxaban non esiste un antidoto che possa antagonizzarne gli effetti farmacodinamici.

L'8,5% dei pazienti trattati con rivaroxaban ha presentato valori di creatinemia superiori alla norma contro il 6,6% dei pazienti trattati con enoxaparina<sup>2</sup>. I casi di iperammoniemia sono risultati anch'essi più frequenti con rivaroxaban (8,5% vs. 6,4%). Secondo il rapporto dell'EMA, la nefrotossicità del rivaroxaban resta da chiarire<sup>2</sup>. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto raccomanda di usare il farmaco con cautela nei pazienti con clearance della creatinina da 15 a 29 ml/min e ne sconsiglia l'uso in pazienti con clearance  $< 15$  ml/min<sup>1</sup>.

Negli studi, 1 paziente su 5 di entrambi i gruppi in trattamento ha presentato effetti indesiderati a carico dello stomaco, in particolare nausea e vomito<sup>2</sup>. La frequenza non appare superiore con rivaroxaban, ma la comparsa di vomito può compromettere la gestione del trattamento per via orale. In effetti il vomito post-operatorio può essere ascrivibile a vari fattori come le procedure di anestesia generale e l'uso di certi anestetici, stress, trauma chirurgico o l'uso peri-operatorio di analgesici oppioidi.

Una secrezione della ferita operatoria è stata osservata nel 2,8% trattati con rivaroxaban e nel 2% di quelli trattati con enoxaparina<sup>2</sup>. Gli eventuali effetti di rivaroxaban sulle complicazioni post-operatorie richiedono un monitoraggio specifico.

Alla luce dell'esperienza negativa con il primo inibitore diretto della trombina per somministrazione orale, lo ximelagatran, che ha causato reazioni epatiche fatali, la Ditta ha posto particolare attenzione sul monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche degli enzimi epatici. Complessivamente, dagli studi condotti non vi è stata una maggiore elevazione delle transaminasi associata al rivaroxaban quando confrontato all'enoxaparina.

### **Interazioni**

Rivaroxaban viene in parte metabolizzato dall'isoenzima CYP3A4 ed è un substrato della proteina di trasporto P<sup>1,2</sup>. Il rischio di interazioni risulta, perciò, potenzialmente elevato. La somministrazione congiunta di potenti inibitori del CYP3A4 e della glicoproteina P (es. antimicotici azolici quali chetoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, inibitori delle proteasi HIV come ritonavir) aumenta la biodisponibilità di rivaroxaban e il rischio emorragico<sup>1</sup>. Per contro, l'uso concomitante con induttori del CYP3A4 e della proteina P (es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital) riduce la biodisponibilità di rivaroxaban e gli effetti farmacodinamici.

### **Costo**

In pazienti sottoposti a ad artroprotesi di anca, la profilassi della durata di 35 giorni con rivaroxaban ha un costo di 163 euro; un analogo trattamento con enoxaparina ha un costo di 100,6 euro nei pazienti a rischio moderato (2.000 UI/die) e 190,7 euro nei pazienti ad alto rischio (4.000 UI/die). La profilassi dopo artroprotesi di ginocchio (12 giorni) ha un costo di 55,9 euro con rivaroxaban e di 34,5 e 65,4 euro con le due dosi di enoxaparina.

### Conclusioni

La CRF inserisce il rivaroxaban in PTR sulla base delle evidenze disponibili con cui ha dimostrato, in studi disegnati di non inferiorità (RECORD 1,3 e 4), una statisticamente significativa superiorità rispetto all'enoxaparina (somministrata sia a 40 mg/die che a 30 mg due volte al giorno) nel ridurre il rischio dell'end point combinato: tromboembolia venosa, embolia polmonare e mortalità per qualsiasi causa, con un simile profilo di sicurezza e sulla base della maggiore compliance del trattamento per via orale, senza la necessità di un monitoraggio ematochimico. La CRF fa presente che il rivaroxaban tuttavia non sostituisce le eparine a basso peso molecolare nella terapia di prevenzione degli eventi trombotici in chirurgia ortopedica e che le eparine a basso peso molecolare rappresentano il trattamento di scelta per la prevenzione degli eventi trombotici nei pazienti in terapia anticoagulante orale (con fibrillazione atriale, protesi valvolari meccaniche) candidati ad interventi di chirurgia ortopedica.

### Bibliografia

1. Xarelto. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Xarelto. Scientific Discussion HC944. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).
3. Fisher WD et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: pooled analysis of two studies. *Thromb Haemost* 2007; 97:931-7.
4. Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765-75.
5. Kakkar AK et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparina for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372:31-9.
6. Lassen MR et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776-86.
7. Turpie AG et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *Lancet* 2009; 373:1673-80.

Documento approvato nella seduta della CRF del 15 Ottobre 2009

## SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO ARGATROBAN

### 1 Farmaco

**Principio attivo:** argatroban (NOVASTAN®), B01AE03

**Forma farmaceutica:** preparazione iniettabile

**Dosaggio:** flacone da 2,5 ml, 100 mg/ml

**Via di somministrazione:** infusione endovenosa

### 2 Indicazioni terapeutiche

#### 2.1 Indicazioni terapeutiche registrate valutate

Anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale (unica indicazione terapeutica autorizzata).

La diagnosi deve essere confermata mediante il test HIPAA (test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente. Tuttavia, tale prova non deve ritardare l'inizio della terapia.

#### 2.2 Tipo di registrazione

Procedura di mutuo riconoscimento, prima commercializzazione in Italia: 09/06/2008.

### 3 Valutazione

#### 3.1 Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco valutato con inquadramento sintetico della patologia di interesse<sup>1</sup>

La trombocitopenia indotta da eparina (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) è una complicanza relativamente rara, ma potenzialmente grave, della sempre più diffusa terapia eparinica.

Vi sono 2 forme di HIT, di tipo I e di tipo II.

La HIT di tipo I è la più comune ed è causata da una aggregazione piastrinica indotta da eparina non frazionata (Unfractionated-Heparin, UFH). Di solito si verifica precocemente (da 1 a 5 giorni dopo l'inizio della terapia) e di solito è transitoria e benigna.

La HIT di tipo II invece è causata dalla formazione di IgG o IgM dirette contro sia l'eparina che il quarto fattore piastrinico (PF4). Di conseguenza si verifica una attivazione piastrinica che può comportare sia trombocitopenia che trombosi. La trombosi può coinvolgere la pelle, le arterie maggiori o le vene. Solitamente, la HIT II insorge da 5 a 12 giorni dopo l'inizio della terapia con eparina non frazionata o anche prima se il paziente aveva già sviluppato anticorpi in occasione di una precedente esposizione ad eparina.

La diagnosi di trombocitopenia indotta da eparina deve essere confermata da un test di attivazione piastrinica dipendente da eparina o un test per anticorpi che reagiscano con i complessi eparina/PF<sub>4</sub>.

Complessivamente, l'incidenza di HIT II va dall'1 al 3% dei pazienti trattati con eparina non frazionata ma è decisamente inferiore nei pazienti trattati con eparine a basso peso molecolare. La piastrinemia è solitamente bassa, solitamente da 20000 a 150000/microlitri. Tuttavia un calo fino al 50% rispetto al baseline può essere preoccupante, anche se la piastrinemia è normale.

E' importante accertare un precedente uso di eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare (Low-Molecular Weight Heparins, LMWH) prima di intraprendere una terapia per una trombosi venosa profonda che potrebbe essere una complicanza trombotica della HIT.

In caso di HIT di tipo II la terapia eparinica deve essere interrotta immediatamente. La protamina non è efficace nei confronti nella risposta immuno-mediata. La piastrinemia di solito ritorna nella norma dopo 4-6 giorni dalla sospensione del trattamento con UFH; tuttavia, in questo lasso di tempo, il rischio di trombosi arteriosa o venosa è elevato e le complicanze potenziali includono la gangrena, l'ictus e la morte.

La trombocitopenia sembra essere meno comune con la UFH porcina rispetto a quella bovina. L'utilizzo di eparina a basso peso molecolare non è raccomandato per la possibile reattività crociata; inoltre, anche l'uso del warfarin andrebbe evitato fino a quando il paziente è sufficientemente scoagulato mediante farmaci alternativi per evitare la precipitazione di trombi arteriosi o venosi o una necrosi cutanea. La trasfusione profilattica di piastrine non è indicata perchè solitamente il sanguinamento non è una

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

---

manifestazione della HIT di tipo II e perché la trasfusione di piastrine potrebbe precipitare una trombosi. In pazienti con il sospetto clinico di una HIT di tipo II anche in assenza di segni clinici di trombosi dovrebbe essere considerata una terapia anticoagulante con un inibitore diretto della trombina (Direct Thrombin Inhibitors, DTI) quali lepirudina, danaparoidi o argatroban.

Argatroban offre diversi aspetti favorevoli nell'ambito del trattamento della HIT ovvero la breve emivita, la rapidità d'azione, l'eliminazione per via epatica ed il legame reversibile alla trombina. Il farmaco è attivo sia sulla trombina libera sia su quella legata al trombo ed ha una relazione dose-risposta prevedibile. Ulteriori vantaggi sono il basso potenziale d'interazioni farmacologiche e l'assenza di cross-reattività con gli anticorpi indotti da eparina.

### 3.2 Trattamento/i disponibili e vantaggi del farmaco rispetto ad esso/i

In pazienti in cui viene fatta diagnosi di HIT o nei quali vi è anche solo un sospetto di HIT, complicata o meno da episodi trombotici, le LG dell'American College of Chest Physicians<sup>2</sup> raccomandano l'uso di un anticoagulante non eparinico (danaparoidi [1B], della lepirudina [1C], di argatroban [1C], fondaparinux [2C] o bivalirudina [2C] piuttosto che il proseguimento dell'utilizzo di eparina frazionata o meno.

Il trattamento di riferimento per la HIT è la lepirudina (già presente in PTR) che presenta anch'essa l'indicazione autorizzata per il trattamento della HIT di tipo II.

Due piccoli studi di confronto retrospettivi, di scarsa qualità metodologica, non hanno mostrato differenze significative in termini di sicurezza ed efficacia fra argatroban e lepirudina<sup>3,4</sup> che tuttavia andrebbero considerati alternativi in quanto mentre lepirudina è escreta per via renale e non può essere utilizzata nei pazienti con insufficienza renale argatroban, viceversa, essendo escreto per via epatica non può essere utilizzato nei pazienti con insufficienza epatica.

### 3.3 Evidenze disponibili per il nuovo farmaco anche sotto l'aspetto della trasferibilità nella pratica clinica

Non sono disponibili RCT e gli unici dati di efficacia si riferiscono a confronti con controlli storici.

Sono presenti 2 studi (ARG-911<sup>5</sup> e ARG-915<sup>6</sup>) condotti complessivamente su 568 pazienti adulti affetti da trombocitopenia indotta da eparina (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) e (trombocitopenia indotta da eparina e sindrome trombotica (heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome, HITTS) effettuati negli Stati Uniti i cui risultati hanno portato all'immissione in commercio del farmaco anche in Europa.

I due studi clinici hanno valutato l'efficacia di argatroban rispetto a controlli storici nella riduzione di un esito composto costituito da morte per tutte le cause, amputazione e nuovi episodi di trombosi.

Le caratteristiche principali dei due studi vengono riassunte di seguito.

Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

Referenza	Studio ARG-911 <sup>5</sup>				
Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti	Risultati	Effetti avversi
pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) o con HIT associata a sindrome trombotica (HITTS,)	argatroban 2 microg/kg al minuto ev aggiustato (fino a 10 microg/kg al minuto per mantenere un aPTT a 2 ore di 1,5-3 rispetto la valore al baseline; tempo medio di trattamento: 6 giorni  - paz. con HIT: 160 - paz. con HITTS: 144  follow-up: 30 gg	terapia abituale al tempo della diagnosi (sospensione eparina e/o terapia anticoagulante orale)  controlli storici (entro i 4 anni precedenti) - paz. con HIT: 147 - paz. con HITTS: 46 trattati con la  follow-up: 37 gg	1°: morte per tutte le cause + amputazione per tutte le cause + nuova trombosi entro 37 giorni dal baseline  2°: - morte per tutte le cause - amputazione per tutte le cause - nuova trombosi - raggiungimento di una adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 del valore al baseline) - risoluzione della trombocitopenia	i pazienti sono stati trattati con argatroban 2 microg/kg al minuto ev (HIT) x 5,3 gg o 1,9 microg/kg al minuto (HITTS) per 5,9 gg  1°: argatroban verso terapia standard riduzione stat signific in paz. con HIT (25,6 vs 38,8%) e non stat signific in paz. con HITTS (43,8 vs 56,5%)  2°: - morte per tutte le cause, nuova trombosi: riduzione non stat sign a favore di argatroban per HIT e HITTS - amputazione per tutte le cause: no differenza per HIT e dato peggiore (non stat signific) per HITTS - adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 del valore al baseline): 83% dei paz. con HIT e nel 94% dei paz. con HITTS, entro 4-5 ore - risoluzione della trombocitopenia: migliore con argatroban	effetti avversi più comuni: diarrea (11% dei pazienti con HIT) e dolore (9% dei pazienti con HITTS)  effetti avversi correlati al trattamento più comuni: rash, emorragia e porpora (pazienti con HIT, 2% ciascuno) e tromboflebite (pazienti con HITTS, 2%)

Referenza	Studio ARG-915 <sup>6</sup>				
Pazienti	Intervento	Controllo	Esiti	Risultati	Effetti avversi
pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT o HITTS)) NB: in parte, la casistica comprende anche i pazienti dello studio ARG-911	argatroban 2microg/kg al minuto ev (fino a 10 microg/kg min <sup>-1</sup> per mantenere un aPTT a 2 ore di 1,5-3 rispetto al baseline; tempo medio di trattamento: fino a risoluzione clinica o anticoagulazione con altri agenti o 14 giorni  - paz. con HIT: 189 - paz. con HITTS: 229 follow-up: 30 gg	terapia abituale al tempo della diagnosi (sospensione eparina e/o terapia anticoagulante orale)  controlli storici - paz. con HIT: 139 - paz. con HITTS: 46 follow-up: 37 gg	1°: morte per tutte le cause + amputazione per tutte le cause + nuova trombosi entro 37 giorni  2°: 1. morte per tutte le cause 2. amputazione per tutte le cause 3. nuova trombosi 4. morte per trombosi  sono stati inoltre registrati: 1. episodi di sanguinamento 2. adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 verso baseline) 3. var concentrazione di piastrine al 3° giorno	i pazienti sono stati trattati con argatroban 1,7/kg al minuto ev (HIT) x 5,1 giorni o 1,9 microg/kg al minuto (HITTS) per 7,1 giorni  esito 1°: differenza stat signific solo per HIT (OR: 0,61, CI95%: 0,39-0,98)  esiti 2°: differenza stat sign a favore di argatroban solo per - morte dovuta a trombosi in pazienti con HITTS - nuovi episodi di trombosi in pazienti con HIT o HITTS	episodi di sanguinamento: nessuna differenza statisticamente significativa rispetto ai controlli per gli episodi maggiori e minori

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

#### 3.4 Eventuali criteri di inclusione ed esclusione dal trattamento con il farmaco valutato

Si ritiene che l'uso di argatroban debba essere destinato ai pazienti con HIT di tipo II e che il suo impiego possa essere complementare a quello di lepirudina (unico principio attivo attualmente disponibile in PTR con la medesima indicazione autorizzata) in quanto argatroban può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale ma non in quelli con insufficienza epatica e lepirudina può essere usato in pazienti con insufficienza epatica ma non in quelli con insufficienza renale.

#### 3.5 Profilo di sicurezza del farmaco

Il programma di valutazione clinica di argatroban è stato molto ampio in quanto fino ad ora sono stati trattati per diverse indicazioni e con differenti dosaggi più di 5000 pazienti e volontari sani.

I dati di sicurezza ottenuti dagli studi sugli altri impieghi clinici sono in linea con quelli ottenuti nei pazienti con HIT di tipo II che derivano prevalentemente dai due studi illustrati precedentemente (studi ARG-911<sup>5</sup> e ARG-915<sup>6</sup>) che hanno coinvolto complessivamente 568 pazienti.

Come è prevedibile, gli effetti avversi più frequenti sono costituite dalle complicazioni emorragiche. Nelle sperimentazioni cliniche condotte su pazienti con HIT di tipo II trattati con argatroban, l'incidenza di emorragie maggiori era di 31/568 (5,5%) e delle emorragie minori era di 221/568 (38,9%). L'incidenza di emorragie maggiori era di quasi tre volte superiore nei pazienti in cui il livello di aPTT era superiore di oltre tre volte quello iniziale rispetto ai pazienti nei quali il valore dell'aPTT rientrava nell'intervallo terapeutico. La dose di argatroban in pazienti con HIT di tipo II deve essere adattata al fine di raggiungere un livello target di aPTT pari a 1,5-3,0 volte quello iniziale con un eccesso non superiore a 100 secondi.

L'incidenza di effetti indesiderati nelle sperimentazioni cliniche (568 pazienti con HIT di tipo II) possibilmente correlati al trattamento con argatroban è presentata nella tabella di seguito (tratta dalla scheda tecnica del prodotto):

Classificazione sistemica organica	Comune ( $\geq 1/100$ , $\leq 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1000$ , $\leq 1/100$ )
Infezioni e infestazioni		Infezioni, infezioni delle vie urinarie
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Disturbi della coagulazione, trombocitopenia, leucopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia, ipoglicemia, iponatriemia
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso		Vertigini, cefalea, sincope, ictus, ipotonia, disturbi del linguaggio
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità
Patologie cardiache		Fibrillazione atriale, tachicardia, arresto cardiaco, infarto del miocardio, aritmia sopraventricolare, effusione pericardica, tachicardia ventricolare, ipertensione, ipotensione
Patologie vascolari	Trombosi venosa profonda, emorragie	trombosi, flebite, tromboflebite, tromboflebite superficiale della gamba, shock, ischemia periferica, embolia periferica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Ipossia, embolia polmonare, dispnea, emorragia polmonare, effusione pleurica, singhiozzo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, stipsi, diarrea, gastrite, emorragia gastrointestinale, melena, disfagia, disturbi a carico della lingua
Patologie epatobiliari		Anomalie della funzione epatica, iperbilirubinemia, insufficienza epatica, epatomegalia, ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Porpora	Rash cutaneo, aumentata sudorazione dermatite bollosa, alopecia, disturbi cutanei, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Debolezza muscolare, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria, insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, dolore, affaticamento, reazioni nel sito di applicazione, reazioni nel sito di somministrazione, edema periferico
Esami diagnostici		Diminuzione dei valori della protrombina e del fattore di coagulazione, aumento del tempo di coagulazione,

### Commissione Provinciale del Farmaco di Modena

		dei valori dell'aspartato aminotransferasi, dell'alanina aminotransferasi, della fosfatasi alcalina ematica e della lattato deidrogenasi ematica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Secrezione dalla ferita

### 3.6 Costi del trattamento valutato e confronto con i costi del trattamento standard

Fonte dei dati: accesso al database Farmadati (banca dati aggiornata al 15/06/2009).

Vengono di seguito presentati i costi (calcolati sulla base del prezzo al pubblico) per argatroban e lepirudina. Si allega inoltre uno specchietto esplicativo su come sono stati effettuati i calcoli dei costi (Allegato 1).

ATC5	principio attivo e via di somm.	prodotto	posologia	prezzo al pubblico/conf (€) e fascia rimborsabilità	costo/die (€)*
B01AE03	argatroban ev	Novastan fl 2,5 100 mg/ml	La dose iniziale per i pazienti adulti senza compromissione epatica con HIT di tipo II deve essere di <b>2 microgrammi/kg/min</b> , da somministrare per infusione continua. La dose va aggiustata sulla base del valore dell'aPTT (che deve essere 1,5-3 volte superiore al valore iniziale). La dose massima consigliata è di 10 microgrammi/kg/min. Sulla base dei risultati degli studi clinici si può considerare che il dosaggio medio sia comunque intorno ai <b>2 microgrammi/kg/min</b> . La durata massima consigliata per il trattamento è di 14 giorni	357,49 H	329,46
B01AE02	lepirudina ev	Refludan 50 mg polv 10 flac	- <b>0,4 mg/kg</b> di peso corporeo per via endovenosa in <b>bolo</b> - seguito da <b>0,15 mg/kg di peso corporeo/ora</b> come infusione endovenosa continua per 2-10 giorni o più a lungo se clinicamente necessario.	662,41 H	1° giorno (bolo + infusione continua ev): 423,94  dal secondo giorno: 381,55

\* per un paziente di 80 kg

### 3.7 Previsione del numero di pazienti da trattare con il farmaco

Effettuare previsioni relativamente al numero di pazienti candidabili al trattamento con argatroban è piuttosto difficile. Si ritiene che il numero di pazienti con HIT di tipo 2 nella Provincia di Modena non superi i 5-6 all'anno (nel 2008 sono stati trattati 4 pazienti).

### 4 Letteratura disponibile/citata

1. Tintinalli's Emergency Medicine Chapter 224. Anticoagulants, Antiplatelet Agents, and Fibrinolytics. Jim Edward Weber, F. Michael Jaggi, Charles V. Pollack, Jr. Edizione online, accesso: 15/06/2009
2. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ, American College of Chest Physician. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):110S-112S. Erratum in: Chest. 2008;134:473.
3. Haas S. Heparin-induced thrombocytopenia type II: a clinically heterogenous hypercoagulable state requiring prompt intervention. Thromb Haemost 2004; 92(Suppl); 42-5.
4. Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM. Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with eparin-induced thrombocytopenia. Pharmacotherapy 2006; 26:461-8.



**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

---

5. Lewis BE, et ARG-911 Study Investigators. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2001;103:1838-43.
6. Lewis BE, et Argatroban-915 Investigators. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003;163:1849-56.

4. Data della Valutazione : 16 giugno 2009

**Commissione Provinciale del Farmaco di Modena**

---

**Allegato 1.** Calcolo del prezzo della terapia con argatroban e con lepirudina

**ARGATROBAN**

dosaggio medio (microgr/kg/min)	2
peso paziente medio (kg)	80
costo 1 confezione (€)	357,49
mg contenuti in una confezione	250
costo /mg (€)	1,43
dosaggio medio giornaliero (mg/die)	230,4
costo medio giornaliero (€)	329,46

**LEPIRUDINA**

bolo iniziale (mg/kg)	0,4
dosaggio medio (mg/kg/ora)	0,15
peso paziente medio (kg)	80
costo 1 confezione (€)	662,41
mg contenuti in una confezione	500
costo/mg (€)	1,32
dosaggio medio giornaliero 1° giorno (mg/die)	320
costo medio giornaliero 1° giorno (€)	423,94
dosaggio medio giornaliero dal 2° giorno (mg/die)	288
costo medio giornaliero dal 2° giorno (€)	381,55

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

ETRAVIRINA

Dicembre 2009

## Etravirina

### Indicazioni registrate

Etravirina è indicata, in associazione a un inibitore della proteasi potenziato e altri antiretrovirali, nel trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), in pazienti adulti precedentemente trattati con antiretrovirali. Questa indicazione si basa sull'analisi dei dati a 48 settimane, derivanti da 2 studi clinici di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in pazienti fortemente pretrattati, con virus recante mutazioni che conferiscono resistenza agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e agli inibitori della proteasi, in cui è stato sperimentato il farmaco in associazione a un regime terapeutico di base ottimizzato (OBR), che includeva darunavir/ritonavir.<sup>9</sup>

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Gli NNRTI di prima generazione (efavirenz e nevirapina) sono farmaci ampiamente studiati. Nei pazienti naive, i regimi contenenti efavirenz + 2 NRTI hanno dimostrato efficacia comparabile ai regimi composti da 2 NRTI + PI. Alla luce di questi risultati efavirenz è raccomandato nelle Linee Guida, sia italiane che internazionali, come trattamento di prima linea. Nevirapina si è dimostrata di efficacia sovrapponibile ad efavirenz, ma viene indicata come trattamento alternativo per i fenomeni tossici riscontrati (tossicità epatica, eruzione cutanea, ipersensibilità), che ne limitano l'uso nelle donne con CD4 < 250/mmc e negli uomini con CD4 < 400/mmc.<sup>(1,2,3)</sup>

Entrambi i farmaci presentano una bassa barriera genetica: è sufficiente anche una sola mutazione per determinare una resistenza di classe. Un numero rilevante di pazienti in fallimento virologico presenta mutazioni per NNRTI di prima generazione e non può quindi utilizzare questa classe di farmaci nella costruzione di una nuova terapia. La disponibilità di un NNRTI di seconda generazione diventa quindi importante per poter applicare strategie terapeutiche che riportino la viremia plasmatica al di sotto dei limiti di rilevanza, obiettivo da perseguire per qualsiasi linea terapeutica.

### Caratteristiche del farmaco

Etravirina è un antivirale che appartiene alla classe terapeutica degli inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI). E' una molecola a struttura diarilpirimidinica che in vitro si è dimostrata attiva sia nei confronti di HIV wild-type che verso virus ricombinanti resistenti agli NNRTI. Etravirina si lega direttamente alla trascrittasi inversa e blocca le attività della DNA polimerasi RNA-dipendente e DNA-dipendente, provocando la distruzione del sito catalitico dell'enzima. Etravirina è metabolizzata dal citocromo P450 CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, a cui segue glucuronidazione dei metaboliti ad opera della UDPGT. La somministrazione contemporanea di farmaci induttori di CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 riduce la concentrazione di etravirina, mentre la somministrazione contemporanea di farmaci inibitori di CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19 aumenta la concentrazione di etravirina. E' quindi raccomandata un'attenta valutazione dei farmaci concomitanti ed una eventuale loro modifica di dosaggio. Etravirina può essere somministrata con tutti i farmaci antiretrovirali ad eccezione di tipranavir; efavirenz, nevirapina, IP non potenziati mentre per il fosamprenavir potrebbe essere necessario una riduzione del dosaggio<sup>(9,8)</sup>.

Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con coinfezione da HCV e/o HBV e nei soggetti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato o renale.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia di etravirina è stata principalmente dimostrata negli studi registrativi DUET 1 e 2, della durata di 24 settimane e di cui oggi sono disponibili i dati a 48 settimane<sup>(6,7,7.1)</sup>. Si tratta di studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati versus placebo<sup>(1,2,3,4)</sup>. La distinzione in 1 e 2 è limitata ai paesi di arruolamento: lo studio 1 comprende pazienti di USA, Argentina, Cile, Francia, Messico, Panama, Porto Rico, Tailandia, lo studio 2 pazienti di Europa, Australia e Nord America.

Gli studi hanno avuto come obiettivo la dimostrazione della efficacia di etravirina vs placebo in pazienti in fallimento virologico, multitrattati, con almeno una mutazione di resistenza verso NNRTI al baseline o nel genotipo storico e 3 o più mutazioni primarie associate all'uso di IP allo screening. All'arruolamento i pazienti ricevevano terapia antivirale che comprendeva darunavir + ritonavir + NRTI (scelta ottimizzata secondo test virologici di resistenza OBT) ± enfuvirtide. Venivano inoltre randomizzati ad assumere etravirina o placebo. L'endpoint primario era la misura della carica virale non rilevabile confermata (<50

copie di HIV-1 RNA/ml) dopo 24 settimane di trattamento. A supporto dell'indicazione richiesta all'EMEA sono stati presentati i dati relativi a 1203 pazienti; studio C206 (DUET-1): ha arruolato 612 soggetti (304 nel gruppo trattato con la etravirina e 308 nel gruppo trattato con placebo); studio C216 (DUET-2): ha arruolato 591 (295 nel gruppo trattato con la etravirina e 296 nel gruppo trattato con placebo). Per l'analisi è stata utilizzata la popolazione ITT. In entrambi gli studi, la percentuale di pazienti che aveva raggiunto una carica virale non rilevabile (< 50 copie di HIV-1 RNA/ml) è stata più alta nel gruppo trattato con l'etravirina rispetto a quello che assumeva il placebo, con una differenza di 17,3 punti percentuali nello studio C206 (38,6% nel gruppo placebo e 55,9% nel gruppo con la etravirina) e di 18,4 nel C216 (43,6% nel gruppo del placebo e 62,0% nel gruppo con l'etravirina). Da evidenziare come la proporzione di soggetti che non sono giunti alla settimana 24 di trattamento a causa degli eventi avversi è stata maggiore per il braccio in terapia con l'etravirina (4,3% and 5,8%) rispetto a quello trattato col placebo (2,3% and 1,4%)<sup>(9)</sup>. I dati combinati dei due trial alla 48° settimana confermano i dati di efficacia e sicurezza evidenziati al momento dell'autorizzazione al commercio. Dei 1203 pazienti (599 assumevano OBT + etravirina e 604 OBT + placebo), raggiungevano viremia al di sotto della rilevabilità (<50 copie/ml) il 60,6% dei soggetti in trattamento con etravirina ed il 39,7% in trattamento con placebo (p<0,0001). Tale risultato era indipendente dall'uso concomitante, de novo o ritrattamento, con enfuvirtide.

I pazienti in terapia etravirina hanno inoltre presentato un incremento significativo dei linfociti CD4 rispetto ai soggetti trattati con placebo: 98 vs. 73 cell/mm<sup>3</sup>, p<0,001.

Etravirina ha dimostrato efficacia nei confronti dei virus che presentavano mutazioni per gli NNRTI di prima generazione, in particolare non risente della presenza della K103N. Ulteriori dati sono necessari per una valutazione conclusiva dell'influenza di K103N quando associata ad altre mutazioni da NNRTI<sup>9</sup>. Il profilo di resistenza di etravirina è ancora oggetto di studio: la risposta virologica pare che sia legata più al peso delle mutazioni che al loro numero, per questo motivo è stato elaborato un sistema di valutazione delle mutazioni pesate che può predire la risposta virologica.

Il CHMP ha sottolineato alcuni aspetti: in entrambi i bracci di trattamento i pazienti hanno ricevuto l'associazione darunavir/ritonavir come terapia di base ottimizzata (OBT), che è una associazione piuttosto insolita dato che la OBT prevede dei componenti pre-definiti. Inoltre, lo studio è stato disegnato con una potenza tale da individuare una differenza del 20% in termini di percentuale di soggetti responders (<50 copie/ml) rispetto al braccio del placebo. Tale disegno è piuttosto impegnativo per la dimostrazione di efficacia dell'etravirina poiché il suo contributo aggiuntivo deve essere dimostrato in combinazione con due antiretrovirali potenti (darunavir/ritonavir ed enfuvirtide).

Per consentire la valutazione del mantenimento della risposta virologica, della comparsa di resistenza e della sicurezza a lungo termine, la durata dello studio è stata estesa da 48 a 96 settimane.

### **Tollerabilità**

La valutazione delle reazioni avverse si basa principalmente sui dati degli studi registrativi DUET 1 e 2. Gli effetti collaterali che sono stati segnalati più frequentemente ( $\geq 10\%$ ) sono stati eruzione cutanea, nausea e diarrea. L'evento che ha portato più frequentemente alla interruzione del trattamento è stata l'eruzione cutanea, che si presenta in genere nella seconda settimana di trattamento, è infrequente dopo la quarta settimana e si autolimita. Un'incidenza  $\geq 2\%$  di alterazioni degli esami di laboratorio di grado 3-4 si ha per AST, ALT, amilasi, lipasi, colesterolo totale, trigliceridi, glucosio, conteggio neutrofili. Negli studi DUET gli eventi a carico del fegato tendevano ad essere più numerosi nei soggetti coinfecti con HBV e/o HCV, il suo impiego è sconsigliato nei soggetti con insufficienza epatica grave.

Nell'agosto 2009 sul sito del FDA è apparsa una nota relativa alla presenza di segnalazioni di casi di reazioni avverse cutanee gravi (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme) nonché di reazioni di ipersensibilità e anche disfunzioni d'organo, inclusa l'insufficienza epatica<sup>(10)</sup>.

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in collaborazione con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMEA), ha emanato il 19/10/2009 una nota informativa importante<sup>(11)</sup> che riporta che sono stati recentemente riportati casi talvolta fatali di sindrome da ipersensibilità grave, inclusi casi di eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS) e casi di necrolisi epidermica tossica (TEN) associati all'uso di etravirina. Data l'importanza clinica di tali reazioni avverse, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di etravirina, sono state incluse le seguenti informazioni relative alle gravi reazioni cutanee e da ipersensibilità.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Costo

Etravirina è in commercio come compresse (120) da 100 mg con classe/regime H OSP2 e un prezzo ExF di 450 euro. Il range di costo/die (calcolato considerando le dosi giornaliere raccomandate in scheda tecnica) per i farmaci antivirali (ATC J05A) varia tra 6,45-43,39 euro e il costo medio per l'ATC J05AE-J05AX è di 11,36 euro (per i singoli principi attivi). Il costo/die per etravirina è 15 euro, mentre per nevirapina è 7,39 e per efavirenz è 8,48 euro.

### Conclusioni

Il farmaco è stato autorizzato con “approvazione condizionata” (rinnovata il 3/08/2009 per un ulteriore anno), cioè devono essere fornite ulteriori prove su questo medicinale prima di potergli attribuire una approvazione definitiva.

Alla luce delle evidenze disponibili, la CRF ritiene che il farmaco debba essere temporaneamente inserito in PTR con RMP, con un attento monitoraggio degli effetti avversi riportati e delle possibili interazioni sia con altri farmaci antiretrovirali che nel mantenimento di terapie concomitanti. La CRF raccomanda che l'utilizzo del farmaco sia supportato dallo studio del profilo di resistenza di HIV, per garantire la costruzione di una terapia di sicura efficacia. La CRF inoltre prevede una rivalutazione dell'inserimento del farmaco in PTR sulla base dell'iter di approvazione EMEA.

### Bibliografia

1. Ministero della Salute - Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV - Indicazioni principali per soggetti adolescenti e adulti - 31marzo 2008
2. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed June 15, 2009.
3. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2008;300:555-570.
4. Madruga JV., Cahn P., Grinsztejn R et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine ) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-1:24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial . Lancet 2007; 370:29-38
5. Lazzarin A., Campbell T, Clotet B.et.al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine ) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-2:24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial . Lancet 2007; 370:39-48
6. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1: week 48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of etravirine (ETR; TMC125) versus placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 790.
7. Johnson M, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2: week 48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 591 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 791.
- 7.1. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM, Schechter M, Peeters M, Picchio G, Vingerhoets J, Woodfall B, De Smedt G; on behalf of the DUET-1, DUET-2 study groups. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. AIDS. 2009 Aug 25 [Epub ahead of print]
- 8 Schiller DS, Youssef-Bessler M Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. Clin Ther. 2009 Apr;31(4):692-704.
- 9 <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/intelence/intelence.htm>
10. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm180579.htm>
11. [http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE\\_FARMACO/registrazione\\_farmaco267.html](http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/registrazione_farmaco267.html)

Documento approvato nella seduta della CRF del 16 dicembre 2009

*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

PALIPERIDONE

Dicembre 2009

## Paliperidone

### Indicazioni registrate e meccanismo d'azione

Il paliperidone è indicato per il trattamento della schizofrenia. Il paliperidone corrisponde al metabolita attivo del risperidone, il quale in vivo viene trasformato in 9-idrossi-risperidone (i.e. paliperidone). Rispetto al risperidone, il paliperidone presenta una maggiore biodisponibilità con monosomministrazione giornaliera. Il paliperidone si lega fortemente ai recettori serotoninergici 5-HT<sub>2</sub> e dopaminergici D<sub>2</sub>, bloccando anche i recettori adrenergici alfa<sub>1</sub>, e, in misura lievemente inferiore, i recettori istaminergici H<sub>1</sub> ed adrenergici alfa<sub>2</sub>.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La schizofrenia è una malattia cronica invalidante che nella maggior parte dei casi richiede trattamenti a lungo termine con farmaci antipsicotici. Il trattamento acuto e di mantenimento della schizofrenia comprende l'utilizzo di farmaci antipsicotici tipici o atipici. Gli agenti antipsicotici classici quali l'aloiperidolo e la clorpromazina bloccano i recettori D<sub>2</sub> e inibiscono la neurotrasmissione dopaminergica. Gli antipsicotici atipici quali clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina agiscono sia sui recettori dopaminergici sia su quelli serotoninergici. Tuttavia, la scelta del farmaco dipende principalmente dal profilo degli effetti collaterali e dal costo del trattamento o dalla anamnesi personale o familiare di una risposta favorevole al farmaco in questione.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia a breve termine del paliperidone è stata valutata in tre sperimentazioni cliniche multicentriche, in doppio cieco, controllate con placebo, in cui sono state utilizzate dosi fisse di principio attivo (6, 9, 12 mg); un altro studio è invece stato condotto con dosi variabili di farmaco in pazienti anziani. Gli studi a dose fissa hanno incluso anche l'olanzapina come comparatore attivo, hanno avuto una durata di 6 settimane, e i soggetti che sono stati inclusi soddisfacevano i criteri DSM-IV per la schizofrenia. Le dosi di paliperidone, differenti nei tre studi, erano comprese tra 3 e 15 mg una volta al giorno.

L'endpoint primario di efficacia era la riduzione del punteggio totale alla scala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). La PANSS valuta la presenza/assenza e il grado di severità dei sintomi positivi, negativi e relativi alla fisiopatologia generale dei pazienti schizofrenici tramite attribuzione di un punteggio da 1 a 7 (1=assente, 7=estremo) per ciascuno dei 30 elementi considerati.

Gli endpoint secondari predefiniti includevano la scala Personal and Social Performance (PSP) e la scala Clinical Global Impression - Severity (CGI-S).

Nell'analisi dell'endpoint primario, il cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale secondo la scala PANSS, è stato statisticamente e significativamente superiore rispetto al placebo ( $p < 0.001$ ), mentre è risultato sovrapponibile a quello ottenuto con l'olanzapina.

Nella analisi che ha preso in esame il numero di soggetti responders, è stato osservato un valore significativamente più alto in tutti i gruppi trattati con paliperidone (56%, 51% e 61% nei gruppi trattati con 6 mg, 9 mg and 12 mg, rispettivamente;  $p < 0.001$  per tutti i dosaggi) rispetto ai soggetti che assumevano placebo (30%).

Per quanto riguarda l'insorgenza di eventi avversi, questi si sono verificati in una più alta percentuale nei soggetti trattati con paliperidone (72%) verso placebo (66%) o verso il gruppo in terapia con 10 mg/die di olanzapina (69%).

La percentuale di interruzioni dovute ad eventi avversi è stata simile per il gruppo trattato con placebo e quello trattato con paliperidone in tutti gli studi.

Le reazioni avverse osservate nei bracci di trattamento sono risultate simili e attribuibili ad un trattamento antipsicotico. L'unica differenza clinicamente rilevante per quanto riguarda le reazioni avverse comuni sia per il paliperidone sia per l'olanzapina riguarda la sonnolenza, segnalata con una maggiore frequenza con l'olanzapina.



## **Conclusioni**

In conclusione, è stato osservato che il paliperidone ha un effetto comparabile a quello dell'olanzapina e significativamente differente dal placebo. Dal momento che il profilo di efficacia e sicurezza di questa nuova molecola è largamente sovrapponibile a quello di altri farmaci già presenti in prontuario, anche dal punto di vista della monosomministrazione giornaliera, la CRF non ritiene necessaria l'introduzione in PTR. La CRF si riserva di rivedere la posizione assunta sul farmaco nel momento in cui saranno disponibili ulteriori dati clinici. Si fa inoltre presente che il risperidone è presente sul mercato come generico e l'introduzione del paliperidone favorirebbe uno switch dal risperidone al paliperidone, prodotti entrambi dalla stessa ditta, senza sostanziali vantaggi clinici.

## **Bibliografia**

1. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/invega/invega.htm>

Documento approvato nella seduta della CRF del 16 dicembre 2009

**Linee guida terapeutiche / 1**

# **Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave**

*con particolare riferimento  
ai farmaci biologici*

**A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare  
sui Farmaci Biologici in Dermatologia  
Regione Emilia-Romagna**

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia RER

### Dermatologi

Giannetti A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)  
Patrizi A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Bologna)  
Virgili A.R. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Ferrara)

### Metodologia e coordinamento

Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
Naldi L. (Centro studi GISED, Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia, Fondazione per la ricerca Ospedale Maggiore, Bergamo)  
De Palma R. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

### Farmacisti

De Rosa M. (Azienda USL di Modena)  
Santachiara S. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)

### Direzione Sanitaria

Petropulakos K. (Azienda USL di Modena)

### Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)  
Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)  
Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)

.....

Linee guida terapeutiche n.1 - Ottobre 2009

© Regione Emilia-Romagna 2009  
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.1. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, ottobre 2009*

## Premessa

Scopo del presente documento è di individuare criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento della psoriasi nell'adulto sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il documento limita l'attenzione al trattamento della psoriasi cronica a placche e non riguarda altre forme di psoriasi come la psoriasi pustolosa, la eritrodermia psoriasica e la psoriasi guttata. Le indicazioni attualmente approvate dei farmaci biologici non prevedono l'utilizzo per tali varianti cliniche.

Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

### I quesiti individuati dal Panel:

<b>1. Come definire la gravità della psoriasi cronica a placche?</b>	pag. 4
<b>2. Quando iniziare un trattamento con farmaci sistemici, con quali farmaci e quali avvertenze?</b>	pag. 5
<ul style="list-style-type: none"><li>• Metotrexate</li><li>• Acitretina</li><li>• Ciclosporina</li><li>• PUVA terapie</li></ul>	
<b>3. Come definire una mancata risposta al trattamento sistemico con farmaci convenzionali o biologici?</b>	pag. 10
<b>4. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici anti-TNF?</b>	pag. 11
<b>5. Quali sono i criteri di scelta tra i farmaci biologici e quale la durata del trattamento?</b>	pag. 12
<b>6. Quali trattamenti in associazione tra i farmaci disponibili sono raccomandabili?</b>	pag. 15
<b>7. Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?</b>	pag. 16
<b>Bibliografia</b>	pag. 17

## Quesito 1 Come definire la gravità della psoriasi cronica a placche?

### DEFINIZIONE

Il giudizio di gravità comporta la valutazione dell'entità delle manifestazioni cliniche e del loro impatto sulla vita del paziente (CHMP 2004, NICE 2006).

Vi è un accordo generale a considerare l'indice **PASI** (*Psoriasis Area and Severity Index*) o la superficie corporea interessata (**BSA**, *Body Surface Area*) come indici di gravità clinica della malattia.

Gli indici di qualità di vita come il **DLQI** (*Dermatology Life Quality Index*) e lo **Skindex29** dovrebbero essere impiegati in combinazione con i due indici più sopra richiamati.

- Viene comunemente definita "**moderatamente grave**" una psoriasi cronica a placche con valori di **BSA>10% o di PASI>10** (valori persistentemente elevati per oltre 6 mesi) e "**grave**" una psoriasi con valori di **BSA>20% o di PASI>20%** (valori persistentemente elevati per oltre 6 mesi)
- In caso di **BSA<10% o PASI<10** e Skindex 29 composite index >20 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali, la psoriasi può essere definita moderatamente grave.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

L'efficacia dei farmaci biologici è stata valutata con PASI, più raramente con BSA talvolta con l'aggiunta di un questionario validato il Patient Global Assessment (PGA).

Tra i test di Qualità della vita il più usato è stato il DLQI o Skindex 29.

Il gruppo di lavoro decide di limitare la valutazione routinaria di gravità al PASI o BSA e allo Skindex 29 in quanto si tratta dello strumento adottato nell'ambito del programma Psocare.

### Indicatori e monitoraggio della raccomandazione

Per ogni paziente trattato con farmaci sistemici, coerentemente con il progetto PSOCARE, è necessario disporre dei seguenti parametri di gravità utilizzati come **indicatori: PASI o BSA e Skindex 29.**

### Modalità di monitoraggio

Sarebbe auspicabile conservare la documentazione relativa ai trattamenti dei pazienti, anche attraverso la stampa periodica della situazione del paziente come registrata in PSOCARE, in coerenza con le regole sulla tenuta della documentazione vigenti nelle Aziende sanitarie.

Le cartelle cliniche o ambulatoriali dovrebbero essere oggetto di verifiche campionarie, da parte delle Direzioni Sanitarie, in una percentuale indicativa attorno al 10% dei trattati.

Le Direzioni sanitarie dovrebbero inoltre favorire audit periodici (semestrali) tra i medici prescrittori.

I centri dovrebbero disporre di un proprio registro e riportare annualmente il totale dei pazienti seguiti e trattati con i vari farmaci disponibili, inclusi anche i pazienti seguiti provenienti da fuori regione.

## Quesito 2

## Quando iniziare un trattamento con farmaci sistemici, con quali farmaci e quali avvertenze?

### RACCOMANDAZIONE

Un trattamento sistemico è da considerare nei casi di psoriasi cronica a placche con PASI >10 o BSA >10% o Skindex 29 composite index >20, quest'ultimo se associato a lesioni al viso o a lesioni palmari, plantari, ungueali o genitali e mancata risposta al trattamento topico, o quando proponibile, al trattamento con UVB NB o bath PUVA.

I farmaci di scelta in caso di mancata risposta al trattamento topico o con UV sono:

- metotrexate,
- acitretina,
- ciclosporina,
- PUVA terapia.

**Il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare il metotrexate come terapia sistemica di prima linea quando possibile.**

La scelta tra i trattamenti nel singolo paziente dipenderà dall'età, dal sesso, dalle eventuali patologie associate e dalla storia di precedenti trattamenti.

### Motivazione e commenti del panel

Il gruppo di lavoro ha discusso se un PASI fra 10 e 20 (psoriasi moderatamente grave) sia sufficiente per iniziare un trattamento sistemico oppure se sia preferibile aumentare tale valore soglia a 20 ovvero ai casi di psoriasi grave. La decisione finale è stata di considerare l'opportunità di un trattamento per PASI >10.

Inoltre si è ritenuto accettabile iniziare un trattamento sistemico in pazienti con PASI <10 a fronte di localizzazioni particolarmente fastidiose ed invalidanti, come lesioni al viso, lesioni palmari plantari ungueali o genitali, se associate ad una compromessa qualità di vita - Skindex 29 composite index >20 (CHMP 2004).

Rispetto alla scelta del singolo farmaco, il gruppo di lavoro ha analizzato le evidenze disponibili e le raccomandazioni delle principali linee guida e ha definito il ruolo in terapia dei farmaci di riferimento.

In particolare il gruppo di lavoro ha concordato sulla opportunità di proporre il metotrexate (MTX) come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche.

### METOTREXATE (MTX)

Il MTX viene impiegato dal 1970 per il trattamento della psoriasi (Weinstein GD 1971). E' attivo sulla psoriasi a placche e sulle forme di

psoriasi pustolosa, eritrodermica e sull'artropatia psoriasica. Altre indicazioni comuni per il MTX sono l'artrite reumatoide ed alcuni tumori, ma con dosaggi affatto differenti. Nella psoriasi una sintesi generale delle modalità di impiego è offerta dalla *tabella 1*. Le controindicazioni al MTX, le sue principali reazioni avverse e le principali interazioni farmacologiche sono illustrate nella *tabella 2*.

### I falsi miti sul MTX e sul suo meccanismo d'azione

Il MTX (acido 4-amino-10-metilfolico) è un analogo dell'acido folico che agisce come suo antagonista attraverso l'inibizione competitiva dell'enzima diidrofolato riduttasi per una maggiore affinità per l'enzima rispetto al substrato naturale, acido diidrofolico. Blocca dunque la conversione dell'acido diidrofolico a tetraidrofolico. Ne consegue l'inibizione della biosintesi della timina e delle basi puriniche

### IL RUOLO IN TERAPIA DEL MTX

Il panel riconoscendo il sottoutilizzo del farmaco nel nostro Paese ne auspica una maggior impiego puntualizzando che il risultato clinico del trattamento dipende dal dosaggio impiegato che può variare da 7,5 mg a 25 mg la settimana, a seconda della risposta iniziale. Un soddisfacente controllo della patologia nel lungo termine può essere ottenuto con le dosi minime efficaci. La via di somministrazione consigliata è quella orale, la via parenterale potrà essere utilizzata nei casi di intolleranza gastrica o in assenza di risposta clinica con la via orale.

La risposta clinica del MTX è graduale; in genere non è evidenziabile prima della 4° settimana e comunque mediamente dalla 4° alla 8° settimana di trattamento. Un valore di PASI<sub>75</sub> è raggiunto da una proporzione pari a circa il 60% dei pazienti a 16 settimane. Si ricorda comunque che con 5 mg/Kg/die di ciclosporina è stato dimostrato un miglioramento del PASI<sub>75</sub> a 4 settimane.

bloccando la formazione del DNA. L'accesso del MTX nella cellula avviene tramite un trasporto attivo attraverso il canale dei folati ridotti. Nella psoriasi il MTX ha una attività antiproliferativa e immunomodulatoria. La massima concentrazione sierica si raggiunge dopo 1-2 ore per via orale e dopo 30-60 minuti per via intramuscolare. Il MTX è eliminato principalmente attraverso il rene.

### Benefici e rischi del MTX

Il MTX è stato introdotto nella terapia della psoriasi all'inizio degli anni 70 in assenza di

**Tabella 2. Metotrexate: controindicazioni, reazioni avverse e principali interazioni farmacologiche**

Controindicazioni assolute
Infezioni gravi, epatopatie gravi, ulcera peptica, insuff. renale (creatinina > 2mg/dl)*, abuso di alcool, sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio, alterazioni ematologiche importanti con piastrinopenia e/o leucopenia, fibrosi polmonare, gravidanza e allattamento. Sia le donne sia gli uomini in età fertile trattati con MTX devono <b>adottare adeguate misure contraccettive</b> . Una volta sospeso il farmaco, la maggior parte delle linee guida propone, sia nell'uomo, sia nella donna, un'attesa di almeno 3 mesi prima di una eventuale gravidanza (American College of Rheumatology Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 1996, update 2002, Visser K 2009)
Reazioni avverse (dose dipendenti)
<b>Frequenti:</b> nausea, malessere generale (limitati per lo più al giorno di assunzione)
<b>Meno frequenti:</b> aumentato rischio di infezioni, aumento delle transaminasi, soppressione midollare, ulcera peptica
<b>Rare:</b> fibrosi epatica
<b>Rare (dose indipendenti):</b> polmonite interstiziale
Interazioni farmacologiche
<b>Da ridotta eliminazione del MTX:</b> colchicina, ciclosporina, salicilati, penicillina, probenecid, sulfamidici
<b>Aumentato rischio di tossicità midollare:</b> sulfamidici, agenti citostatici, etanolo
<b>Interazione con il trasporto plasmatici:</b> barbiturici, sulfamidici, fenitoina
<b>Aumentato rischio di epatotossicità:</b> etanolo, leflunomide, retinoidi, tetracicline
Associazioni farmacologiche nella psoriasi
<b>Ciclosporina:</b> possibile (aumento dell'immunosoppressione)
<b>Esteri dell'acido fumarico:</b> possibile
<b>Anti-TNF alfa:</b> ben documentato il potenziamento dell'effetto terapeutico del MTX
<b>Fototerapia:</b> possibile

\* per valori di creatinina compresi fra 1,5 e 2 mg/dl il paziente deve essere monitorato con cura

**Tabella 1. Metotrexate: sintesi delle modalità di impiego**

Via di somministrazione	È preferibile iniziare con la via orale. Vie di somministrazione disponibili: orale, sottocutanea, intramuscolare
Dosaggio iniziale	5 -10 mg una volta alla settimana
Dosaggio di mantenimento	7,5 -25 mg una volta alla settimana
Risposta clinica	4-8 settimane
Entità della risposta attesa	PASI <sub>75</sub> nel 60% dei pazienti a 16 settimane
Supplementazione di folati	Ancora controverso per modalità e dosaggi. Si può proporre una singola dose di 5 mg di acido folico 24 ore dopo l'assunzione del MTX
Sicurezza in corso di intervento chirurgico	Può essere continuato in modo sicuro nel periodo perioperatorio in occasione di interventi ortopedici elettivi.

studi clinici che rispondano ai criteri metodologici attualmente richiesti per documentarne l'efficacia e la sicurezza. Solo in anni recenti, sono stati condotti studi clinici controllati di utilizzo del farmaco di qualità accettabile (Wilkens RF 1984, Heydendael VM 2003). In un RCT, il MTX è stato confrontato con la ciclosporina a breve termine in 88 pazienti somministrando 15 mg/settimana di MtX e 3 mg/Kg/die di CsA; una riduzione del PASI a 16 settimane del 90% era raggiunta dal 40% dei pazienti in trattamento con MTX e da 33% dei pazienti con ciclosporina; tuttavia, per quanto riguarda il PASI<sub>75</sub>, i pazienti trattati con CsA raggiungevano tale risultato nel 71%, mentre quelli trattati con MtX nel 60% dei casi (Heydendael VM 2003). Un recente studio di confronto fra MTX ed adalimumab che ha mostrato una certa superiorità di adalimumab è stato però criticato per avere adottato un regime a dosaggi lentamente crescenti per il MTX, rispetto ad adalimumab, in modo tale che i pazienti trattati con MTX assumevano dosaggi sub-ottimali del farmaco per circa i 2/3 di durata dello studio (Saurat JH 2008). In una serie non controllata di 113 persone con psoriasi grave, il trattamento di mantenimento con basse dosi di MTX (la dose settimanale non eccedeva i 15 mg) ha fornito un soddisfacente controllo delle lesioni cutanee nell'81% dei pazienti (durata del trattamento medio 8 anni). Quando il trattamento è stato interrotto, il 45% delle persone ha presentato una ricaduta entro 6 mesi (Van Dooren-Greebe RJ 1994). Effetti sinergici del MTX sono stati documentati con la fototerapia e la PUVA terapia

(Asawanonda P 2006, Morison WL 1982). Vi sono dati limitati, sintetizzati in due revisioni sistematiche, che indicano che la combinazione con acido folico riduce le reazioni avverse acute senza influenzare l'efficacia (Ortiz Z 2000, Prey S 2009). Una singola dose di 5 mg di acido folico 24 ore dopo l'assunzione del MTX può essere sufficiente (Prey Br 2009).

La reazione acuta più grave, soprattutto frequente negli anziani, è la soppressione midollare dose-correlata.

A lungo termine, gli eventi avversi clinicamente più rilevanti includono la fibrosi epatica e la tossicità polmonare. Una revisione sistematica ha mostrato che circa il 5% dei pazienti trattati a lungo termine sviluppa una epatopatia cronica (grado istologico IIIB o IV). Il rischio è in relazione alla dose cumulativa ed aumenta con l'abuso di alcool ed il sovrappeso (Whiting-O'Keefe QE 1991). Un limite di questa revisione è la mancanza di un gruppo di controllo non trattato. Una più recente revisione sistematica conclude che il rischio di danno epatico grave associato a MTX è ancora controverso, includendo 2 ulteriori studi più recenti che prevedevano un monitoraggio con biopsia epatica e che non riportano alcun caso di epatopatia grave dopo 4 anni di trattamento (Salliot C 2008).

Le manifestazioni a carico del polmone descritte in associazione con il MTX comprendono polmoniti interstiziali acute o croniche (Cottin V 1996). Si tratta di reazioni dose-indipendenti che possono insorgere anche a distanza di mesi dall'avvio del trattamento; la frequenza stimata è inferiore all'1%.

**Tumori.** E' stato suggerito che persone in trattamento a lungo termine con MTX, possano avere un rischio aumentato di sviluppo di malattie linfoproliferative. In una coorte di pazienti con psoriasi trattati con MTX per un tempo mediano di 7 anni (n=248), il numero era inferiore a quello atteso per tutti i tumori maligni analizzati (Wolfe F 1983).

In una coorte di 18.572 pazienti con artrite reumatoide, il valore del rapporto standardizzato di incidenza (SIR) per i linfomi era pari a 2,9 (IC 95% 1,7-4,9) nei pazienti trattati con farmaci biologici e 1,7 (IC 95% 0,9-3,2) in quelli trattati con MTX (Wolfe F 2004). Nel PUVA Follow-up Study il rischio di linfoma era aumentato di circa 4 volte nei pazienti con storia di PUVA terapia trattati a lungo (oltre 36 mesi) con alte dosi di MTX (Stern RS 2006). Il MTX può incrementare il rischio di sviluppo di tumori cutanei epiteliali (carcinoma spinocellulare e basocellulare) associato all'impiego di ciclosporina e PUVA terapia (Paul CF 2003).

L'impiego di MTX può causare effetti teratogeni sia per l'ovulo sia per gli spermatozoi, morte fetale, embriotossicità e aborto. La

**Tabella 3. Esami raccomandati prima e durante il trattamento con metotrexate (Collin B. 2008)**

Prima di iniziare il trattamento con MTX
Emocromo con formula; enzimi epatici, creatinemia, esame urine, test di gravidanza, dosaggio HBV/ HCV, Rx torace.
In corso di trattamento con MTX
<b>Emocromo con formula.</b> Dopo una settimana dall'avvio, ad ogni incremento di dose, e in fase di mantenimento, ogni 5-8 settimane. Se leucociti < 3.000 mm <sup>3</sup> , neutrofili < 1.000 mm <sup>3</sup> , piastrine < 50.000 mm <sup>3</sup> ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.
<b>Enzimi epatici.</b> Dopo una settimana dall'avvio, ad ogni incremento di dose e, in fase di mantenimento, ogni 5-8 settimane. Se gli enzimi epatici raddoppiano ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.
<b>Creatininemia ed esame urine.</b> Ogni 8-12 settimane
<b>Biopsia epatica.</b> Rimane un'area controversa; può essere considerata dopo la somministrazione di un dosaggio cumulativo di 1,0-1,5 g e in presenza di un innalzamento persistente degli enzimi epatici. Il ruolo del -peptide amino-terminale del procollagene III (PIIINP) è ancora da definire (Lindsay K 2009).

maggior parte delle linee-guida suggeriscono che le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con MTX fino a quando non sia stato escluso uno stato di gravidanza; esse inoltre devono essere esaurientemente informate (tramite la raccolta di un consenso informato) circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con MTX si instauri una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con tale farmaco, la gravidanza deve essere evitata (*vedi tabella 2*).

Una revisione sistematica ha documentato come il MTX non sia associato ad un aumentato rischio di infezioni gravi incluso l'herpes zoster (Salliot C 2008).

Uno studio condotto nell'ambito del registro tedesco dei pazienti con artrite reumatoide in trattamento sistemico ha mostrato un aumentato rischio di herpes zoster nei pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto ai farmaci convenzionali compreso il MTX (Strangfeld A 2009). La revisione sistematica più sopra citata ha, infine, documentato come il MTX possa contribuire a ridurre la mortalità per complicanze cardiovascolari nei pazienti con artrite reumatoide (Salliot C 2008).

### **Perché favorire l'uso del metotrexate**

Esiste attualmente un ampio consenso internazionale sul ruolo del MTX come farmaco di riferimento nel controllo clinico a lungo termine della psoriasi moderata-grave nelle sue varie forme.



In anni recenti, il suo profilo di sicurezza è stato oggetto di nuove analisi che ne hanno ridimensionato i rischi ed in particolare la tossicità epatica ed i rischi infettivi. Il profilo di sicurezza può essere ulteriormente ottimizzato attraverso un adeguato monitoraggio dei pazienti trattati.

Il trattamento a lungo termine con MTX nei pazienti con artrite reumatoide si associa ad una diminuzione della mortalità cardiovascolare. Considerando che le malattie cardiovascolari rappresentano note co-morbidità nella psoriasi (Gisondi P 2009), questo effetto potrebbe essere rilevante per tali pazienti

## ACITRETINA

### IL RUOLO IN TERAPIA

Le stime di efficacia del farmaco nella psoriasi a placche sono variabili (si raggiunge un PASI<sub>75</sub> mediamente nel 25% dei pazienti con 25-35 mg/die (European S3-guidelines 2009) e ciò ne limita l'impiego in monoterapia.

Piccoli studi controllati randomizzati indicano che la combinazione dei retinoidi con PUVA terapia o fototerapia UVB NB può produrre migliori risposte rispetto ai singoli trattamenti, riducendo la dose cumulativa di UV o la dose cumulativa di retinoidi.

La risposta clinica dell'acitretina è evidenziabile inizialmente dopo una media di 6-8 settimane di trattamento.

L'uso clinico nelle donne in età fertile è limitato per la presenza di un elevato e prolungato rischio teratogeno.

### Benefici

Numerosi piccoli studi controllati (Naldi L 2009) documentano tassi di risposta molto variabili nella psoriasi cronica a placche in monoterapia. In combinazione con PUVA terapia o fototerapia UVB NB il farmaco può migliorare la risposta anche a lungo termine riducendo le dosi cumulative di UV o la dose cumulativa di retinoidi. Esistono evidenze che nella psoriasi pustolosa localizzata e/o generalizzata, l'acitretina può essere considerata per iniziare il trattamento (Pang ML 2008).

### Rischi

La maggior parte delle persone trattate con retinoidi sistemici presenta eventi avversi muco-cutanei, come secchezza della pelle, cheilite, e congiuntivite (Stern RS 1995). L'acitretina, in circa la metà dei pazienti trattati, aumenta i trigliceridi e riduce il colesterolo HDL mentre aumenta quello LDL (Stern RS 1995; Vahlquist C 1988). Epatotossicità di modesta entità si osserva in circa l'1% delle

persone trattate. L'acitretina può essere esterificata ad etretinato che è un potente agente teratogeno.

L'impiego dell'acitretina è controindicato in caso di:

- valori di lipidi serici costantemente elevati ed in particolare ipertrigliceridemia.
- **Gravidanza e allattamento** e nelle **donne in età fertile** a meno che non si sottopongano ad un regime contraccettivo efficace durante le 4 settimane prima del trattamento e fino a due anni dopo la sospensione dello stesso. Le donne in età fertile non devono ricevere sangue trasfuso da pazienti in trattamento con acitretina. Questi ultimi non possono donare il sangue durante il trattamento e per un anno dopo la sospensione di questo. Esistono tuttavia dati che ridimensionano i rischi associati alla trasfusione da soggetti trattati con acitretina (Park 2008).

## CICLOSPORINA

### IL RUOLO IN TERAPIA

L'efficacia del farmaco espressa come PASI<sub>75</sub> aumenta proporzionalmente alla dose impiegata (mediamente 50% con 2,5-3 mg/kg al giorno; 75%-90% con 5 mg/kg al giorno).

Due sono gli approcci terapeutici proposti:

**a.** inizio con dosi elevate (5 mg/kg/die) riducendo la dose, una volta raggiunta la risposta, fino alla dose minima terapeutica.

**b.** inizio con dosi basse (3 mg/kg/die) aumentando progressivamente la dose, in caso di mancata risposta, fino ad un massimo di 5 mg/kg/die con incrementi ogni 2-4 settimane di 0,5 -1 mg/kg.

La risposta clinica è rapida; con le dosi elevate è osservabile entro 3-4 settimane. La maggior parte delle persone va incontro a recidive a distanza di poche settimane all'interruzione del trattamento. Il farmaco è nefrotossico e la tossicità dipende dalla dose e dalla durata del trattamento.

Alcuni studi hanno dimostrato che la somministrazione di ciclosporina per **cicli brevi (massimo 12 settimane)** seguiti da una brusca interruzione e ripresa successiva in caso di recidiva, consente un controllo della malattia con una riduzione degli eventi avversi e dei casi di sospensione del trattamento. Uno studio ha evidenziato che nel 65% dei pazienti si è ottenuto un adeguato controllo della malattia con due cicli brevi l'anno (Ho VC 1999).

### Benefici

In numerosi studi clinici controllati la ciclosporina (CsA) ha dimostrato efficacia nel ri-

durre a breve termine l'attività della psoriasi con effetti dose-dipendenti.

### Rischi

Il trattamento con ciclosporina è associato ad effetti sulla pressione arteriosa e sulla funzione renale dose-dipendenti.

Un aumento della pressione arteriosa (pressione diastolica >90mmHg) si osserva dopo 12 settimane nel 20% dei pazienti trattati con 2.5 mg/kg die e nel 25% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die). Un deterioramento della funzione renale (aumento della creatinemia  $\geq 30\%$ ) si osserva nel 5% dei pazienti trattati con 2.5 mg/kg die e nel 10% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die a 12 settimane. Tali effetti aumentano ulteriormente con la durata del trattamento (Griffiths GEM 2000).

Un aumento del rischio di tumori è ben documentato nei pazienti trattati con ciclosporina per la prevenzione del rigetto del trapianto d'organo ed è anche documentato limitatamente ai tumori cutanei epiteliali nei pazienti trattati con ciclosporina per la psoriasi (Paul CF 2003). Il rischio relativo è aumentato di circa due volte nei pazienti trattati col farmaco per una media cumulativa di due anni.

La ciclosporina aumenta il rischio di iperkaliemia, soprattutto nei pazienti con disfunzione renale.

## PUVA TERAPIA

### IL RUOLO IN TERAPIA

La PUVA terapia, costituita dalla associazione di UVA e psoraleni orali (5MOP e 8MOP) per due - quattro sedute alla settimana (Stern RS. NEJM 2007) è molto efficace nel trattamento della psoriasi moderata - grave con una risposta di PASI<sub>75</sub> in oltre il 90% dei pazienti trattati biblico LG europee. Le dosi che permettono di raggiungere tali risultati sono di 0,5- 0,7 mg/kg/dose per gli psoraleni e di 2-3 joule/cm<sup>2</sup> fino a 7 joule/cm<sup>2</sup> a seconda del fototipo per i PUVA. Il principale problema di tossicità della PUVA terapia è rappresentato dalla possibile comparsa di tumori cutanei.

La comparsa dell'effetto si verifica mediamente dopo 6-8 settimane.

A differenza degli altri trattamenti disponibili la PUVA terapia sembra associata a periodi prolungati di remissione clinica alla sospensione del trattamento.

Attualmente gli psoraleni non sono in commercio in Italia come specialità medicinali registrate ma è possibile la loro importazione come farmaci esteri o il reperimento di una formulazione galenica magistrale.

### Benefici

In svariati studi clinici controllati, la PUVA terapia si è dimostrata efficace nell'ottenere la clearance delle lesioni mantenendo effetti prolungati nel tempo. In uno studio clinico che coinvolgeva oltre 1000 pazienti il 48% dei pazienti che otteneva la clearance era libero da malattia dopo 18 mesi dalla sospensione del trattamento (Melski JW 1977).

### Rischi

Il principale problema di tossicità della PUVA terapia è rappresentato dalla comparsa di tumori cutanei (circa un quarto dei pazienti trattati con dosi pari o superiori a 2000 joule/cm<sup>2</sup> sviluppa un primo carcinoma spinocellulare, con un rischio particolarmente elevato nelle persone con fototipo I e II (Stern RS 1998). Una analisi combinata di due studi di coorte che include un totale di 994 persone trattate con bath PUVA esclude un eccesso di rischio per il carcinoma spinocellulare superiore a 3 dopo un follow up medio di 14,7 anni, indicando che la bath PUVA può essere più sicura rispetto alla PUVA terapia convenzionale (Hannuksela-Svahn A 1999).

Nei pazienti che indossano occhiali opachi alle radiazioni UVA per 24 ore dopo l'ingestione di psoralene, il rischio di cataratta associato al farmaco sembra essere trascurabile (Stern RS 2007). Durante il trattamento con PUVA terapia le regioni genitali debbono essere protette. I disturbi neurologici indotti dall'8-MOP sono: insonnia, nervosismo, depressione e cefalea, talvolta emicrania con osmofobia e disturbi della vista.

Rappresentano una controindicazione assoluta al trattamento:

- *la gravidanza*
- *l'insufficienza epatica*
- *tutte le affezioni morbose associate a fotosensibilizzazione come ad esempio porfiria, lupus, diabete, eruzioni di vario tipo provocate o indotte da farmaci*

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Questa raccomandazione può essere monitorata valutando la percentuale di pazienti in trattamento con farmaci convenzionali in ciascun centro della regione ER.

Tale monitoraggio può essere condotto utilizzando i dati del registro PSOCARE. Anche se il registro PSOCARE prevede di registrare solamente i casi incidenti, l'analisi di tali nuovi trattamenti, può servire a fornire indicatori di appropriatezza confrontabili tra centri.

### Quesito 3

## Come definire una mancata risposta al trattamento sistemico con farmaci convenzionali o biologici?

### DEFINIZIONE DI NON RISPOSTA

Obiettivo del trattamento è ottenere la remissione clinica mantenendola nel tempo con un profilo accettabile di tossicità.

Una misura surrogata della remissione clinica è il PASI<sub>75</sub> adottato negli studi clinici come esito principale di efficacia, vale a dire un miglioramento del 75% del PASI dopo un trattamento adeguato per dosi e durata (mediamente dalle 10 alle 16 settimane di trattamento).

L'adozione del 75% rappresenta una quota arbitraria di miglioramento; è stato proposto che anche il 50% di miglioramento sia clinicamente rilevante e possa rappresentare per il singolo paziente una soddisfacente risposta.

Le linee-guida europee suggeriscono che il mancato raggiungimento del PASI<sub>50</sub> dopo un trattamento mediamente di 10-16 settimane è un parametro per considerare un cambio di trattamento.

Inoltre, la strategia terapeutica deve tener conto delle preferenze e soddisfazione del paziente.

#### Motivazione e commenti/considerazioni del panel

I criteri di risposta sopra riportati sono in accordo con gli esiti di efficacia utilizzati negli studi clinici e adottati dalle principali linee guida.

Si ricorda che i vaccini con virus vivi o attenuati sono controindicati in pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive. Sono invece utilizzabili i vaccini inattivati.

#### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Tutti i pazienti in trattamento con farmaci sistemici devono essere controllati dal punto vista clinico almeno ogni 3 mesi.

Ogni cambio di terapia o la comparsa di un evento avverso dovrà essere documentato e motivato anche attraverso la compilazione del registro PSOCARE.

Devono inoltre essere specificate le informazioni relative a PASI, BSA, Skindex-29, o DLQI prima e dopo ogni nuovo trattamento.

**RACCOMANDAZIONE**

Il Gruppo di lavoro concorda che nella psoriasi cronica a placche il trattamento con farmaci anti TNF alfa possa essere considerato quando **tutte** le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- presenza di PASI >10 o BSA >10% oppure BSA<10% o PASI<10 e Skindex-29 composite index >20 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali.
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a PUVA terapia

Il gruppo di lavoro invita inoltre a considerare, quando possibile, l'impiego della acitretina prima di candidare il paziente ad iniziare un trattamento con anti TNF alfa.

Nell'artrite psoriasica la strategia terapeutica dovrà essere pianificata in presenza di una competenza reumatologica.

Le forme di psoriasi differenti dalla psoriasi cronica a placche, in particolare, psoriasi guttata, pustolosa localizzata (inclusa l'acrodermatite continua di Hallopeau) e pustolosa generalizzata, quando non associate a psoriasi a placche, NON hanno una indicazione approvata per l'utilizzo dei farmaci anti TNF alfa; esistendo studi clinici (serie di casi) che ne documentano l'efficacia ne è consentito un uso *off label* secondo le modalità previste. L'impiego nei singoli casi deve essere documentato ed approvato dalle CTL.

**Motivazione e commenti del gruppo di lavoro**

Il Gruppo di lavoro ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci biologici approvate a livello EMEA/AIFA e sulla base delle evidenze disponibili e di un rapporto beneficio rischio incerto, in particolare per trattamenti a lungo termine, ha raccomandato un uso dei farmaci biologici dopo una valutazione di efficacia e tollerabilità di almeno tre dei trattamenti sistemici tradizionali disponibili.

Si è inoltre tenuto conto del fatto che, a differenza dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica la psoriasi non è una malattia evolutiva e che per questi farmaci nella psoriasi è stato documentato un ruolo esclusivamente nella riduzione dei sintomi.

**Pustolosi palmo plantare**

La pustolosi palmo-plantare anche definita come psoriasi pustolosa palmo-plantare viene ritenuta una entità differente dal punto di vista etiopatogenetico e clinico rispetto ad altre forme di psoriasi. La malattia non presenta, a differenza della acrodermatite di Hallopeau, il rischio di una estensione generalizzata. Può rappresentare una componente della sindrome SAPHO e mostra una peculiare associazione con svariate alterazioni oste-

o-articolari, come l'osteomielite multifocale ricorrente.

La pustolosi palmo-plantare è più frequente nella donna ed è fortemente associata con l'abitudine al fumo di sigaretta. Specifiche varianti alleliche dei geni HLA-Cw\*6, HCR\*WWCC e CDSN\*5 sono associate con la psoriasi a placche e con quella guttata ma non con la pustolosi palmo-plantare (Asumalahti K 2003).

**Indicatori di monitoraggio della raccomandazione**

Ogni cambio di terapia dovrà essere documentato e motivato anche attraverso la compilazione del registro PSOCARE. L'anamnesi non è considerata un criterio sufficiente.

Dovrà essere fornita documentazione della mancata risposta o intolleranza ad almeno 3 trattamenti sistemici e/o presenza di specifiche controindicazioni agli stessi.

Per la PUVA terapia valgono anche le possibili controindicazioni logistiche.

## Quesito 5

## Quali sono i criteri di scelta tra i farmaci biologici e quale la durata del trattamento?

### RACCOMANDAZIONE

#### **Il gruppo non ritiene che esistano dati sufficienti di efficacia/sicurezza per raccomandare un trattamento anti TNF rispetto all'altro.**

Infatti, non sono disponibili studi clinici di confronto diretto che forniscano prove definitive della superiorità a lungo termine di un farmaco "biologico" rispetto all'altro per l'indicazione psoriasi a placche moderata-grave. Anche i dati di sicurezza non sembrano fornire indicazioni univoche circa la maggiore sicurezza di un farmaco rispetto all'altro.

Allo stato attuale, i fattori che orientano le scelte iniziali non possono che attenersi alle diverse vie di somministrazione o alla frequenza di trattamento.

Per i pazienti psoriasici con forme particolarmente gravi e infiammatorie, in cui è necessario ottenere una rapida risposta clinica può essere preferibile l'utilizzo dell'infliximab.

Sulla base delle conoscenze disponibili, in caso di mancata risposta ad un farmaco anti TNF alfa, sembra ragionevole proporre lo switch fra i restanti anti TNF alfa. I pochi dati disponibili indicano, infatti, che la mancata risposta ad un anti TNF alfa non necessariamente preclude una mancata risposta ad un altro (Pitarch G 2008).

Recentemente, è stato approvato dall'EMA, per l'impiego nella psoriasi cronica a placche, il farmaco ustekinumab, anticorpo monoclonale diretto contro la frazione p40 dell'IL 12 e 23 (Gottlieb A 2009). Il ruolo di tale farmaco rimane da definire in quanto ustekinumab è stato studiato contro placebo. In uno studio di confronto a breve termine (12 settimane) con etanercept ustekinumab ha dimostrato una certa superiorità (Griffiths C 2008) che non consente un giudizio sull'impatto a lungo termine e sul suo attuale ruolo in terapia.

#### **Il profilo benefici-rischi dei farmaci biologici soprattutto a lungo termine non è completamente definito.**

Ciò vale, in particolare, per eventi avversi rari, ma gravi legati alla immunosoppressione quali rischio di infezioni gravi, di riattivazione di virus lenti, di riattivazione di infezione tubercolare latente, di tumori. Questi rischi vanno confrontati con i benefici attesi che, nella psoriasi, sono sostanzialmente legati, come per gli altri farmaci disponibili, a un miglioramento del quadro clinico senza incidere sull'evoluzione della malattia.

In considerazione di quanto sopra esposto, si ritiene di particolare importanza l'avvio di un processo di condivisione di raccomandazioni e di evidenze scientifiche con le associazioni dei pazienti così da ottenere una maggiore trasparenza e collaborazione tra i diversi stakeholders coinvolti.

### **Motivazione e commenti del gruppo di lavoro**

Tutti i farmaci biologici anti-TNF disponibili sono stati registrati con studi a breve termine (12-24 settimane) contro placebo effettuati prevalentemente in pazienti naïve o dopo un unico insuccesso terapeutico.

Esiste un solo studio comparativo di confronto tra adalimumab e metotrexate (Saurat JH 2008). Nello studio, i pazienti trattati con metotrexate ricevevano dosi sub-ottimali del farmaco per oltre la metà del tempo di durata dello studio, rendendo problematico il confronto tra i due farmaci.

E' inoltre attualmente in corso uno studio di

confronto tra ustekinumab ed etanercept. Nel complesso quindi le evidenze disponibili sono molto limitate e mancano dati di confronto rispetto ai farmaci sistemici convenzionali disponibili.

**Per questo il gruppo di lavoro raccomanda l'uso dei farmaci biologici dopo fallimento, intolleranza o controindicazioni ad almeno 3 dei farmaci sistemici disponibili** e con attivazione del registro al fine di conoscerne meglio il profilo benefici/rischi a lungo termine.

### **Benefici e rischi dei farmaci biologici**

Dei farmaci biologici disponibili per il tratta-

mento della psoriasi cronica a placche, tre sono tutti diretti contro il TNF alfa, uno contro le interleuchine 12/23

- Adalimumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1).
- Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (IgG1k).
- Etanercept è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana.
- Ustekinumab è un anticorpo monoclonale anti IL12/23, completamente umano.

Si tratta di molecole proteiche di grandi dimensioni che non penetrano all'interno della cellula e per tale motivo si distinguono dalla maggior parte dei farmaci convenzionali (piccole molecole che possono facilmente penetrare all'interno della cellula).

In quanto proteine si tratta di molecole immunogene che possono indurre una risposta anticorpale che nel tempo può ridurre l'efficacia.

### Benefici

L'efficacia valutata come PASI<sub>75</sub> è stata raggiunta nei diversi studi clinici registrativi, a titolo indicativo nelle seguenti percentuali:

- 33% dei pazienti trattati con etanercept alla dose di 25 mg/2 volte sett. e 49 % in quelli trattati con 50 mg 2volte/settimana;
- 80% di quelli sottoposti a infusione di infliximab 5 mg/kg;
- 53% dei pazienti trattati con adalimumab 40 mg (ogni 2 settimane) e 80% dei trattati con 40 mg alla settimana.

Si tratta di dati provenienti da studi su popolazioni verosimilmente differenti che non consentono un confronto fra le diverse molecole.

Per quanto riguarda gli anti TNF alfa e a titolo indicativo, si può affermare che infliximab permette di raggiungere una risposta clinica soddisfacente in tempi più brevi (già dopo la 4° settimana). Tale risposta si raggiunge con etanercept entro 12 settimane ed entro un tempo di poco inferiore con adalimumab.

La prosecuzione del trattamento con etanercept per ulteriori 12 settimane aumenta la percentuale dei casi che raggiungono un PASI<sub>75</sub> dal 44% ad oltre il 55%, a seconda della dose somministrata. Dopo l'interruzione del trattamento protratto per 6 mesi il miglioramento clinico si mantiene, in genere, per ulteriori 60-90 giorni.

La prosecuzione della terapia con infliximab fa registrare un calo di efficacia terapeutica verso la 30° - 60° settimana con una risposta PASI<sub>75</sub> nel 50% dei pazienti, che si mantiene però tale anche dopo 102 settimane.

La prosecuzione del trattamento con adalimu-

mab 40 mg ogni 2 settimane per 100 settimane mantiene la risposta di PASI<sub>75</sub> nell' 83% dei casi.

### Rischi

Interferendo con il sistema immunitario i farmaci biologici sopra indicati possono avere effetti su varie funzioni in cui la citochina è coinvolta (processi-infiammatori, difesa dalle infezioni, immuno-sorveglianza antitumorale).

Tali interferenze si possono rendere evidenti in termini di aumentato rischio di eventi (come infezioni e tumori), imponendo per la loro documentazione metodi di osservazione strutturati (registri, studi di coorte).

La definizione dei rischi, come mostrato dalla recente esperienza con il farmaco efalizumab, richiede per questa classe di farmaci un prolungato periodo di osservazione. Per l'efalizumab infatti sono stati segnalati casi di leucoencefalite multifocale progressiva secondaria a riattivazione di una infezione da poliovirus JC con l'incidenza di 1 caso ogni 230 pazienti trattati a partire dal quarto anno di

**Tabella 4.** Farmaci biologici: controindicazioni e reazioni avverse

Controindicazioni assolute
Infezioni acute o croniche dovute a batteri, funghi, virus o parassiti (tubercolosi, HIV, epatite virale cronica B ecc.), tumori solidi (con esclusione dei carcinomi baso e spinocellulare) o ematologici diagnosticati negli ultimi 5 anni, gravidanza e allattamento, malattie demielinizzanti, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA grado III-IV)
Precauzioni d'impiego
Durante il trattamento con i farmaci biologici anti TNF alfa, nelle donne in età fertile si raccomanda di adottare una adeguata contraccezione. Per l'infliximab la contraccezione deve essere prolungata per 6 mesi dopo la sospensione.
Reazioni avverse
Reazioni al sito di iniezione (adalimumab, etanercept) o reazioni anafilattoidi durante l'infusione (infliximab) o malattia da siero, aumento delle transaminasi (infliximab), aumento di peso, aumentato rischio di infezioni anche gravi e da germi opportunisti, lupus farmaco-indotto, aumentato rischio di linfomi, soppressione midollare (piastrinopenia, anemia, leucopenia, neutropenia e pancitopenia)
Esami raccomandati prima di iniziare il trattamento
Emocromo con formula leucocitaria, enzimi epatici, PCR, creatininemia, sedimento urinario, test di gravidanza, HBV/ HCV, HIV, screening per la tubercolosi con Rx torace e test alla tubercolina e/o dosaggio ematico di interferone gamma.

trattamento continuativo (Nijsten T 2009). Anche per farmaci anti TNF alfa sono stati riportati singoli casi di leucoencefalite senza, tuttavia, portare a decisioni regolatorie o specifiche restrizioni. Altre condizioni neuroimmunologiche associate all'impiego dei farmaci biologici sono casi di meningite asettica, mielite trasversa, sindrome di Guillain Barré, sclerosi multipla.

In generale quindi il profilo di beneficio-rischio a lungo termine dei farmaci biologici anti-TNF alfa non è ancora del tutto noto e a fronte di discreti benefici clinici vi sono rischi, seppur rari di gravi infezioni o di gravi eventi da blocco del TNF.

In considerazione delle conoscenze tuttora limitate sul profilo di efficacia e sicurezza, l'impiego ottimale dei farmaci biologici dovrebbe quindi avvenire nell'ambito di programmi strutturati di valutazione della sicurezza come registri clinici e/o studi di coorte.

**Questi farmaci sono comunque controindicati in caso di tubercolosi attiva. In tutti i candidati al trattamento con farmaci biologici andrebbe valutata la presenza di infezione tubercolare latente.**

### **Avvertenze in caso di TB latente**

Esiste consenso che, nel caso in cui si sospetti una infezione tubercolare latente, il trattamento con anti-TNF possa essere ancora considerato associandolo ad un trattamento profilattico.

Il regime proposto è il seguente: isoniazide

iniziato un mese prima dell'avvio del farmaco biologico e proseguito per 9 mesi. La presenza di tubercolosi in fase attiva è invece una controindicazione assoluta al trattamento.

I test alla tubercolina è tuttora il gold standard per lo screening della infezione tubercolare latente. Il dosaggio ematico che valuta la liberazione di IFN-gamma a seguito del contatto di leucociti ematici con antigeni tubercolari specifici (QuantIFERON-TB e T-SPOT.TB) può rappresentare un'alternativa al test alla tubercolina o affiancarsi ad esso in particolare nei soggetti in cui è elevata la probabilità di un test cutaneo falsamente negativo (pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive clinicamente rilevanti o pazienti eritrodermici) (Beglinger C 2007, Diel R 2009). Tali test vanno ripetuti annualmente nei pazienti in trattamento.

Anticorpi antinucleo e anti ds-DNA si possono sviluppare durante il trattamento con anti TNF alfa. Si tratta per lo più di una risposta a breve termine (IgM mediata) che scompare alla sospensione del trattamento.

### **Indicatori di monitoraggio**

Documentazione di mancata o inadeguata risposta ad almeno 3 trattamenti sistemici e/o presenza di specifiche controindicazioni agli stessi.

Documentazione delle motivazioni che hanno portato alla scelta del farmaco biologico.

Compilazione trimestrale di una scheda di monitoraggio clinico e risultati ottenuti espressi come % di raggiungimento di PASI<sub>75</sub> e PASI<sub>50</sub>.

## Quesito 6

## Quali trattamenti in associazione tra i farmaci disponibili sono raccomandabili?

### RACCOMANDAZIONE

Gli anti-TNF alfa sono, in genere, raccomandati per un utilizzo in monoterapia nella psoriasi cronica a placche.

I dati sull'associazione dei farmaci sistemici convenzionali fra loro o con i biologici sono frutto di piccoli studi che non permettono di giungere a raccomandazioni conclusive.

Si raccomanda quindi di non associare due farmaci anti-TNF alfa tra loro.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Le associazioni tra farmaci sistemici convenzionali più usate in dermatologia sono:

- Acitretina + Puva; Acitretina + UVB (Lebwohl M 2001);
- Retinoidi + Mtx (Vanderveen EE 1982)
- CsA+ Mtx (Clark CM 1999, Fraser AD 2005, Aydin C 2006).

Le associazioni tra farmaci biologici non sono previste.

L'associazione maggiormente studiata tra farmaci convenzionali tradizionale e biologici è quella tra MTX e anti TNF alfa. Tale associazione è mutuata dalla reumatologia dove è abitudine associare al MTX, somministrato come farmaco iniziale, un biologico.



**RACCOMANDAZIONE**

Il Panel raccomanda l'esecuzione, in particolare nell'ambito di programmi di ricerca indipendente, di diverse tipologie di studi, quali ad esempio:

1. studi di confronto testa-testa tra differenti trattamenti impiegati nell'induzione della remissione clinica e del mantenimento della remissione a breve-medio termine (valutazioni a 6 mesi-1 anno);
2. studi di strategie terapeutiche a più lungo termine (valutazioni a 2-3 anni) per mantenere la remissione e ridurre i rischi ed i costi connessi ai trattamenti: terapie intermittenti, terapie di combinazione, impiego integrato di strategie farmacologiche e non farmacologiche (interventi educativi, sostegno psicologico, modifiche negli stili di vita);
3. studi predittivi della risposta clinica ed individuazione di fattori prognostici e bio-marker;
4. studi di efficacia in varianti cliniche escluse dalla sperimentazione clinica (es. psoriasi pustolosa, psoriasi guttata, psoriasi ungueale), studi nei bambini ed in sottogruppi di pazienti con rilevanti co-morbidità (es. epatopatie croniche);
5. studi che valutino strategie di comunicazione, rivolti sia ai medici sia ai pazienti, per una maggiore consapevolezza circa l'efficacia ed i rischi dei trattamenti .

## BIBLIOGRAFIA

- Aydin C et al. Mx and csA combination for the treatment of severe PsO. *Clin Dermatol* 2006, 31: 520-524
- Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 Jun; 54 (6): 1013-8
- Asumalahti K et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:627-32
- Baeten D et al. Systematic safety follow-up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003;62:829-34
- Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, Zellweger JP. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(43-44):620-2
- Clark CM et al. Combination treatment with Mtx and CsA for severe recalcitrant PsO. *Brit J Dermatol*. 1999,141,279-282
- CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use . Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. London, 18 November 2004 CHMP/EWP/2454/02
- Collin B, Srinathan SK, Finch TM. Methotrexate: prescribing and monitoring practices among the consultant membership of the British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol*. 2008;158:793-800
- Cottin V, Tebib J, Souquet PJ, Bernard JP, Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933-938
- Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases. *Pneumologie*. 2009;63(6):329-34
- European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70
- Fraser AD et al. A randomised, double-blind, placebo controlled. Multicentral trial of combination therapy with Mtx plus CsA in patients with active PsA. *Ann Rheum Dis* 2005,64 859-864
- Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol*. 2008;158:1345-9
- Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:313
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Fretzin S, Kunyetz R, Kavanaugh A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009; 373:633-40
- Griffiths GEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4:1-125
- Griffiths C et al. A phase 3, multicenter, randomized study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 2008 (abstract)
- Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46
- Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines*. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-31
- Guidelines For Monitoring Drug Therapy In Rheumatoid Arthritis *American College Of Rheumatology Ad Hoc Committee On Clinical Guidelines*. *Arthritis Rheum* 1996;39: 723-731
- Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukala E, et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma

- noma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:497-501
- Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *NEJM* 2003; 349:658-65
  - Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of ciclosporin (Neoral®) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *Br J Dermatol* 1999;141:283-291
  - Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, Yang YC, Chiou CF, Dann F, Stevens SR; Unite Study Group. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:245-53
  - Lebwohl M et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of PsO. *J Am Acad dermatol* 2001, vol.45, 545-553
  - Lindsay K, Fraser AD, Layton A, Goodfield M, Gruss H, Gough A. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:569-72
  - Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis. A cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328-335.
  - Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982 Jan; 6 (1): 46-51
  - Naldi L, Rzany B. Chronic plaque psoriasis. In: *Clinical Evidence*, BMJ Publishing Group 2009
  - NICE guidance to help sufferers of psoriasis and psoriatic arthritis. 2006
  - Nyfors A, Jensen H. Frequency of malignant neoplasms in 248 long-term methotrexate-treated psoriatics. A preliminary study. *Dermatologica* 1983;167:260-261
  - Nijsten T, Sampogna F, Abeni D. Categorization of Skindex-29 scores using mixture analysis. *Dermatology*. 2009;218:151-4
  - Nijsten T, Spuls PI, Naldi L, Stern RS. The Misperception That Clinical Trial Data Reflect Long-term Drug Safety. Lessons Learned From Efalizumab's Withdrawal. *Arch Dermatol*. 2009;145(9):1037-1039
  - Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 1998;25:36-43
  - Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2000; (2): CD000951
  - Pang ML, Murase JE, Koo J. An updated review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:953-64.
  - Park HD, Kim HK, Kim JW, Kim DW, Lee JH, Huh W, Youn JI, Kim HG, Kim YG, Kim MH, Lee SY. Evaluation of the transfusion safety of blood products and determination of plasma concentrations of acitretin and etretinate in patients receiving transfusions. *Transfusion*. 2008;48:2395-400
  - Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;120:211-6.
  - Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V: Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology* 2008;216:312-316.
  - Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2009;160: 622-8
  - Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100-4
  - Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K,

- Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158:558-66
- Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN et al. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis. Results of the etretinate follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:44–52
  - Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5
  - Stern RS. Psoralen and ultraviolet A light therapy for psoriasis *N Engl J Med* 2007;357:682-90
  - Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol*. 2006;142:1132-5
  - Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301:737-44
  - Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmo-plantar pustulosis. *Acta Derm Venereol*. 1988;68:300-5
  - Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J et al. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204–210
  - Vanderveen EE et al. Mtx and Etretinate as concurrent therapies in severe psoriasis *Arch. Dermatol*. 1982 Sep; 118:660-662
  - Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971; 103: 33-8
  - Whiting-O’Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities. *Am J Med* 1991;90:711–716
  - Wilkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376–381
  - Wolf P, Hofer A, Legat FJ, Bretterkieber A, Weger W, Salmhofer W, Kerl H. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol*. 2009;160:186-9
  - Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1740-51



## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490/2011)

*Documento relativo a:*

**IVABRADINA  
E  
PIANO TERAPEUTICO REGIONALE**

Ottobre 2011  
Febbraio 2010

## Ivabradina

### Indicazioni registrate e meccanismo d'azione

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti adulti con normale ritmo sinusale. L'ivabradina è indicata:

- in adulti che non tollerano i beta bloccanti o che presentino controindicazioni all'uso dei beta bloccanti
- o in combinazione con i beta bloccanti in pazienti non adeguatamente controllati con un dosaggio ottimale di beta bloccante e in cui la frequenza cardiaca sia  $> 60$  bpm

Ivabradina è in grado di ridurre la frequenza cardiaca attraverso una inibizione selettiva della corrente pacemaker specifica  $I_f$  che controlla la depolarizzazione spontanea del nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Gli effetti cardiaci sono specifici per il nodo del seno senza effetti sui tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, né sulla contrattilità miocardica o sulla ripolarizzazione ventricolare<sup>1</sup>.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il trattamento dell'angina pectoris stabile prevede l'uso di beta bloccanti, nitroderivati o calcio antagonisti.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Uno studio di *dose-finding* della durata di 2 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo, realizzato su 360 pazienti, ha dimostrato un effetto dose-dipendente dell'ivabradina sui parametri di tolleranza allo sforzo alle dosi impiegate di 2,5 mg, 5 mg e 10 mg due volte al giorno<sup>2</sup>.

#### *Studi a breve termine*

L'efficacia a breve termine dell'ivabradina è stata valutata in quattro studi randomizzati, in doppio cieco, in pazienti adulti con una storia di angina cronica stabile da almeno 3 mesi, senza angina a riposo. Negli studi, la misura di esito principale consisteva nella variazione della durata dell'esercizio misurata in secondi al treadmill o al cicloergometro. Endpoint secondari erano rappresentati dal tempo di comparsa di angina e di angina limitante e dal tempo di comparsa all'ECG di un sottoslivellamento del tratto ST di almeno 1 mm durante il test ergometrico.

Nel primo studio, 939 pazienti sono stati randomizzati a ivabradina 5 mg 2 volte al giorno o ad atenololo 50 mg/die per 4 settimane, poi a ivabradina 7,5 mg (n=300) o 10 mg 2 volte al giorno (n=298) e ad atenololo 100 mg una volta al giorno (n=286) per ulteriori 12 settimane<sup>3</sup>. Al termine dello studio, la durata dell'esercizio fisico è aumentata di 87 e 92 secondi nel gruppo ivabradina (7,5 e 10 mg per 2/die) e 79 secondi nel gruppo atenololo 100 mg rispetto al basale di 595 e 578 secondi. Il margine di "non inferiorità", fissato in 35 secondi di differenza, veniva soddisfatto. L'ivabradina è risultata non inferiore all'atenololo ai due dosaggi e in tutti gli endpoint. Il numero di attacchi anginosi si è ridotto di 2/3 con entrambi i farmaci.

Il secondo studio, condotto su 1.195 pazienti, ha confrontato ivabradina 7,5 mg (n = 400) e 10 mg due volte al giorno (n = 391) con amlodipina 10 mg una volta al giorno (n = 404)<sup>4</sup>. Dopo 3 mesi di trattamento, la durata totale dell'esercizio è aumentata di 28 e 22 secondi nel gruppo ivabradina (7,5 e 10 mg per 2/die) e di 31 secondi nel gruppo amlodipina. Sulla base del margine predefinito di non inferiorità di 30 secondi, l'ivabradina si è dimostrata statisticamente "non inferiore" all'amlodipina. Non inferiore all'amlodipina è risultata anche negli endpoint secondari.

Nel terzo studio, della durata di 3 mesi, condotto su 728 pazienti, l'aggiunta di ivabradina (5 o 7,5 mg 2 volte al giorno) ad una terapia di base con amlodipina (10 mg/die) non si è dimostrata superiore all'aggiunta di placebo nel miglioramento della durata dell'esercizio fisico<sup>5</sup>.

Lo studio ASSOCIATE<sup>7</sup> (randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo) ha testato in pazienti con angina stabile da sforzo, documentata coronaropatia, ritmo sinusale e  $FC \geq 60$  bpm l'aggiunta alla terapia con atenololo 50 mg di ivabradina 5 mg poi incrementata dopo 2 mesi a 7,5 mg. Sono stati randomizzati 889 pazienti con età maggiore di 18 anni ed inferiore a 76 anni con storia clinica di angina da sforzo da almeno 3 mesi e documentata coronaropatia. L'end point primario dello studio era di valutare l'effetto anti-ischemico ed antianginoso dell'ivabradina rispetto al placebo mediante la modifica della durata di esercizio misurata attraverso l'esecuzione di test ergometrico al tempo 0 ed al 4 mese di terapia. Gli end point secondari erano rappresentati dalla variazione di altri criteri del test ergometrico, frequenza cardiaca, doppio prodotto a

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

riposo ed al picco dell'esercizio. Anche il cambiamento della frequenza degli attacchi anginosi e del consumo di nitroderivati s.l. era valutato come end point secondario. Durante il periodo di studio non potevano essere somministrati calcio antagonisti od altri farmaci antianginosi (nitroderivati a lunga durata d'azione, altri beta bloccanti, trimetazidina, molsidomina).

La durata di esercizio al 4 mese (criterio primario di valutazione di efficacia) è stata prolungata nel gruppo di  $24,3 \pm 65,3$  secondi nel gruppo ivabradina rispetto a  $7,7 \pm 63,8$  secondi nel gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). Nel gruppo ivabradina vi era un miglioramento statisticamente significativo (esiti secondari) anche di tutti gli altri criteri del test ergometrico al 4 mese. Il miglioramento dei parametri del test ergometrico erano significativamente migliorati già a 2 mesi (dopo terapia con 5 mg x 2), ma lo erano ulteriormente a 4 mesi (dopo terapia con 7,5 mg x 2). L'incremento della dose di ivabradina a 7,5 mg x 2 al 2 mese è stata possibile nel 90% dei soggetti.

L'ivabradina è stata ben tollerata nello studio: il farmaco è stato sospeso nel 2,9% del gruppo ivabradina rispetto allo 0,9% del gruppo placebo (p NS)

### *Studi a lungo termine*

L'efficacia a lungo termine della ivabradina è stata valutata come misura di esito secondaria in due studi randomizzati, in doppio cieco, della durata di 1 anno<sup>5</sup>.

Il primo ha confrontato ivabradina (10 mg per 2/die) con atenololo (100mg/die) in 318 pazienti e non ha rilevato differenze tra i due farmaci nella frequenza degli attacchi di angina e nell'uso di nitroderivati al bisogno. Nel secondo (n=386), non sono emerse differenze tra due diverse dosi di ivabradina (5 mg 2 volte al giorno e 7,5 mg 2 volte al giorno) negli stessi parametri.

### Controindicazioni

- FC a riposo  $< 60$  bpm
- Infarto miocardio acuto
- Grave ipotensione ( $< 90/50$  mmHg)
- Grave insufficienza epatica
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno striale
- Pazienti affetti da insufficienza cardiaca NYHA III/IV
- Portatori di PM
- Angina instabile
- BAV III grado
- Gravidanza, allattamento

### Principali avvertenze

#### Aritmie cardiache

L'ivabradina non è efficace nel trattamento o nella prevenzione delle aritmie cardiache e perde la sua efficacia quando insorge una tachiaritmia. Non è pertanto consigliata nei pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie che interferiscono con la funzione del nodo del seno.

#### Combinazione con altre terapie antianginose

Non è consigliato l'uso di ivabradina con calcio antagonisti che riducono la frequenza cardiaca come il verapamil o il diltiazem. Non è emerso alcun problema con la combinazione con nitrati e con calcio antagonisti diidropiridinici come l'amlodipina. Non è stata dimostrata efficacia aggiuntiva dell'ivabradina in associazione con i calcio antagonisti diidropiridinici.

#### Insufficienza cardiaca cronica

L'uso di ivabradina è controindicato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica NYHA III/IV. E' necessario prestare attenzione nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, così come nei pazienti con insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA II.

### Sicurezza

*Effetti cardiaci.* Negli studi di confronto diretto, l'incidenza di eventi coronarici gravi è stata più alta con ivabradina rispetto ad atenololo (3,8 % vs. 1,5%) e più bassa con ivabradina rispetto ad amlodipina (1,8% vs.



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

2,5%)<sup>5</sup>. Le aritmie severe sono state più frequenti con ivabradina che con atenololo (1,3% vs. 0,7%) e amlodipina (0,6% vs. 0,2%). La bradicardia sinusale ha avuto una incidenza simile con ivabradina e atenololo (5,7 vs. 5,1%), ma è risultata più frequente nei pazienti trattati con ivabradina rispetto a quelli trattati con amlodipina (8,5% vs. 1,7%)<sup>5</sup>. La scheda tecnica sostiene che l'ivabradina non deve essere somministrata nei pazienti con bradicardia a riposo (<60 battiti al minuto), con malattia del seno, in pazienti portatori di pacemakers, con blocco AV di 3° grado e insufficienza cardiaca grave (NYHA III-IV)<sup>1</sup>.

*Disturbi visivi.* Il 17% dei pazienti trattati con ivabradina ha lamentato la comparsa di disturbi visivi (vs. 3-7% dei gruppi trattati coi farmaci di confronto). Nel 14,5% dei casi si è trattato di fenomeni luminosi (fosfeni), descritti come una aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo<sup>5</sup>. I fosfeni si sono manifestati generalmente entro i primi 2 mesi di terapia e nella maggioranza dei casi (76%) si sono risolti durante il trattamento. Meno dell'1% dei pazienti ha dovuto sospendere il farmaco per questo effetto indesiderato. In animali trattati con ivabradina sono state osservate variazioni reversibili della funzione retinica, da attribuire alla interazione del farmaco con la corrente  $I_h$  attivata per iperpolarizzazione, presente nella retina, omologa con la corrente pacemaker cardiaca  $I_f$ . Uno studio specifico condotto su volontari sani, in doppio cieco, verso placebo, non ha rilevato una influenza negativa dell'ivabradina sulla capacità di guida, ma è difficile estrapolare alle condizioni di guida reale in pazienti più anziani un risultato sperimentale ottenuto con l'aiuto di un simulatore in soggetti giovani in buona salute<sup>5</sup>. Ad oggi non vi è evidenza di un effetto tossico sulla retina, ma non si conoscono gli effetti sulla funzione retinica a lungo termine; i dati sono limitati a trattamenti non superiori ad un anno. L'EMEA ha richiesto alla ditta produttrice studi post-marketing sulla funzione visiva<sup>5</sup>.

### Interazioni

L'ivabradina viene metabolizzata dal citocromo CYP3A4. Secondo la scheda tecnica, l'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 come gli antimicotici azolici, i macrolidi, gli inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) è controindicato (aumentano la concentrazione plasmatica dell'ivabradina di 7-8 volte)<sup>1</sup>. Deve essere anche evitata l'associazione dell'ivabradina con diltiazem o verapamil che sono moderati inibitori del CYP3A4 e riducono la frequenza cardiaca<sup>1</sup>. Un'altra associazione sconsigliata è quella con farmaci che prolungano il QT sia cardiovascolari (es. chinidina, sotalolo, amiodarone) che non (es. pimozide, sertindolo, meflochina)<sup>1</sup>.

### Costo

28 giorni di terapia con ivabradina costano 69.48 euro. Il medesimo trattamento con verapamil costa 8,4 euro (alla dose di 2x120 mg/die), mentre con amlodipina costa 3.74 euro (alla dose di 5 mg/die).

### Conclusioni

Nei pazienti con angina stabile, sulla scorta dei dati disponibili, l'ivabradina ha un profilo beneficio/rischio meno favorevole di quello dell'atenololo. L'ivabradina non è più efficace dell'amlodipina, ha un minor effetto protettivo nei confronti delle gravi aritmie e causa disturbi visivi con sequele a lungo termine ignote. L'aggiunta dell'ivabradina all'amlodipina non migliora la capacità di esercizio rispetto al placebo.

Il miglioramento della capacità di esercizio ottenuto con l'associazione dell'ivabradina al beta bloccante, pur essendo statisticamente significativo è di trascurabile impatto clinico

Nel trattamento di seconda linea, i calcio antagonisti diidropiridinici (amlodipina) e non (verapamil e diltiazem) rimangono le alternative migliori ai beta-bloccanti.

In sintesi si può affermare che l'utilizzo dell'ivabradina nel trattamento dell'angina pectoris stabile, mediante la compilazione del PT allegato al presente documento da parte dei Centri individuati dalla Regione, alla luce dei dati della letteratura e delle raccomandazioni delle linee guida, possa essere considerato di 4° linea:

1° linea:	beta bloccante
2° linea:	se beta bloccante non tollerato monoterapia con calcio antagonista
3° linea:	se beta bloccante in monoterapia non efficace: associare calcio antagonista diidropiridinico
4° linea:	se beta bloccante e/o calcio antagonista non efficaci/non tollerati: associare ivabradina

**Bibliografia**

1. Procorolan. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Borer JS et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an  $I_f$  inhibitor, in stable angina. *Circulation* 2003 ; 107 :817-23.
3. Tardif JC et al. Efficacy of ivabradine, a new selective  $I_f$  inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26:2529-36.
4. Ruzyllo W et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67:393-405.
5. EMEA. Committee for Human medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Corlentor. Scientific Discussion. [www.emea.europa.eu/humandocs/humans/EPAR/corlentor/html](http://www.emea.europa.eu/humandocs/humans/EPAR/corlentor/html).
6. Tardif, J. C., Ponikowski, P. & Kahan, T. Efficacy of the  $I_f$  current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J.* **30**, 540–548 (2009).

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 Ottobre 2011

**Allegato**

## Piano Terapeutico per la prescrizione di ivabradina (da rinnovarsi ogni 12 mesi)

Azienda Sanitaria _____		Unità Operativa del medico prescrittore _____	
Nome e cognome del medico prescrittore _____		tel _____	
Paziente (nome e cognome) _____		Data nascita _____	
Sesso	M      F	Codice Fiscale _____	
Indirizzo _____		Tel. _____	
AUSL di residenza _____		Medico curante _____	

La prescrizione di ivabradina nel trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale è a carico del SSR nelle seguenti condizioni

- pazienti che hanno una controindicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti o ai calcio antagonisti;
- in associazione con betabloccanti in pazienti non adeguatamente controllati con l'uso di betabloccanti al massimo dosaggio utilizzato, o ad esso intolleranti, frequenza cardiaca > 60 bpm e intolleranza o inefficacia al calcioantagonista.

*Il trattamento a base di beta bloccanti va considerato di prima scelta*

### DA COMPILARSI DAL CARDIOLOGO ALLA 1° VISITA

<b>Pregresso IMA:</b> SI      NO	<b>Profilo di rischio:</b>	DIABETE	IPERTENSIONE
<b>Pregressa rivascolarizzazione</b> (PTCA/Bypass)    SI      NO	FUMO	IPERCOLESTEROLEMIA	BMI
<b>Storia di angina stabile da anni:</b> _____		_____ numero	

**Indicare almeno una delle tre condizioni prescrittive:**

#### CONTROINDICAZIONE O INTOLLERANZA AI BETABLOCCANTI

<b>Controindicazioni,</b> specificare _____
<b>Intolleranza,</b> specificare manifestazioni: _____

#### CONTROINDICAZIONE O INTOLLERANZA AI CALCIOANTAGONISTI

<b>Controindicazioni al calcioantagonista</b> , specificare _____
<b>Intolleranza al calcioantagonista,</b> specificare _____

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**IN ASSOCIAZIONE CON BETABLOCCANTI IN PAZIENTI NON ADEGUATAMENTE CONTROLLATI CON L'USO DI  
BETABLOCCANTI AL MASSIMO DOSAGGIO UTILIZZATO, O AD ESSO INTOLLERANTI,  
FREQUENZA CARDIACA > 60 BPM E INTOLLERANZA O INEFFICACIA AL CALCIOANTAGONISTA**

<b>Betabloccante usato</b> ,specificare _____ <b>Dosaggio betabloccante utilizzato</b> ,specificare _____
<b>Betabloccante dosaggio iniziale</b> ,specificare _____
<b>Betabloccante dosaggio massimo raggiunto</b> , specificare _____
<b>Impossibilità utilizzo dosaggio massimo</b> , specificare motivo _____
<b>*Campi obbligatori (selezionare una delle due opzioni sotto riportate)</b> <div style="text-align: center;"><b>controindicato o intollerante a calcio antagonista*</b></div> <b>Controindicazioni al calcio antagonista</b> , specificare* _____
<b>Intolleranza al calcio antagonista</b> , specificare* _____ <div style="text-align: center;"><b>non controllato adeguatamente con calcio antagonista*</b></div> <b>Calcio antagonista usato</b> , specificare* _____
<b>Dosaggio calcio antagonista usato</b> , specificare* _____

PRIMA PRESCRIZIONE

PROSECUZIONE TERAPIA

IVABRADINA 5 MG	IVABRADINA 7,5 MG
DOSE/DIE _____	DURATA PREVISTA DEL TRATTAMENTO _____

**SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO:**

Motivo della sospensione \_\_\_\_\_ Data della sospensione (gg/mm/aaaa) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data (gg/mm/aaaa) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

METILNALTREXONE

Marzo 2010

## Metilnaltrexone

### Indicazioni registrate e meccanismo d'azione

Trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con malattia avanzata che ricevono cure palliative nel caso in cui la risposta alla terapia lassativa usuale non sia sufficiente.

Il metilnaltrexone bromuro (MNTX) è un derivato quaternario del naltrexone registrato con procedura centralizzata europea; l'aggiunta del gruppo metilico al naltrexone ha reso la molecola scarsamente liposolubile, limitandone quindi la diffusione attraverso la barriera ematoencefalica: tali caratteristiche dovrebbero consentire al farmaco di bloccare i recettori periferici  $\mu$  senza interferire con gli effetti analgesici mediati dagli oppioidi a livello centrale e senza indurre sintomi da astinenza.

### Trattamenti di riferimento disponibile per le patologie elencate

La costipazione indotta da oppioidi (*Opioid Induced Constipation* - OIC) riconosce come eziopatogenesi una riduzione della motilità intestinale e delle attività secretorie associate, con conseguente formazione di feci dure e secche [2,3]. L'OIC rappresenta il problema più frequente associato all'uso di oppioidi con stime di incidenza variabili dal 23%[2] fino all'87%[3]. La prevalenza dell'evento avverso nella popolazione oncologica è di difficile stima a causa di una serie di co-fattori legati alla malattia che possono influenzare lo stato delle feci, come ad esempio: scarsa idratazione/alimentazione, mancanza di movimento, iperkaliemia, cause meccaniche, impiego di farmaci quali antidepressivi triciclici, alcaloidi della vinca, antiemetici 5-HT<sub>3</sub> antagonisti ecc. [3,1]. La stipsi, inoltre, è l'unico effetto indesiderato da oppioidi per il quale non si instaura tolleranza [6]. Una corretta gestione clinica della OIC prevede, quando possibile, l'applicazione di alcune semplici regole, riguardanti lo stile di vita, come l'incremento dell'assunzione di liquidi, di cibi ricchi di fibre, l'attività fisica e l'esercizio routinario delle funzioni intestinali.

Secondo quanto attualmente raccomandato dalle principali LG [3-7] sul dolore oncologico, nei pazienti in trattamento con oppioidi, è innanzitutto indicato attuare preventivamente un trattamento farmacologico con lassativi; la pratica clinica suggerisce inoltre di incrementare la dose di lassativi quando vengono aumentate le dosi di oppioidi.

I trattamenti farmacologici disponibili sono:

- l'uso, in prima linea, dell'associazione fra due lassativi (scegliendo di associare quelli con diversi meccanismi d'azione) o di un solo lassativo convenzionale (scegliendo fra lassativi idrofili, emollienti, osmotici e di contatto);
- il ricorso, in seconda linea, a manovre di intervento rettale (dalle supposte rettali agli enteroclistmi, fino allo svuotamento manuale) [1].

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia del metilnaltrexone nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi, è stata valutata in due RCT [8,9]. I due studi hanno arruolato complessivamente 287 pazienti adulti (età media di 68 anni; 51% donne) con malattia in fase terminale e un'aspettativa di vita limitata (da 1 a 6 mesi). Le malattie diagnosticate in prevalenza erano oncologiche (> 59% dei casi), seguite da malattie croniche (BPCO, malattie cardiovascolari, Alzheimer, AIDS) [8,9].

I criteri di inclusione per gli studi erano i seguenti:

- terapia con oppioidi da almeno 2 settimane per lo studio di Thomas [8] o per 3 o più giorni nello studio di Slatkin [9];
- costipazione indotta da oppioidi definita da meno di 3 evacuazioni intestinali nella settimana precedente l'inizio del trattamento con metilnaltrexone (tale criterio è stato applicato solo nello studio di Thomas) o in alternativa da nessuna evacuazione nelle 48 ore precedenti il trattamento;
- regime lassativo stabile da almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio.

Tutti i pazienti continuavano l'uso dei lassativi di base per tutto lo studio.

Lo studio di Slatkin [9] su 154 pazienti, prevedeva una fase in doppio cieco della durata di un giorno in cui venivano confrontate singole somministrazioni per via sottocutanea di due diversi dosaggi di MNTX (0,15 mg/kg e 0,3 mg/kg) vs placebo, seguita da una fase in aperto di 4 settimane in cui il farmaco veniva somministrato al bisogno in aggiunta al regime lassativo stabile e alla dose necessaria; era concessa al massimo una dose ogni 24h.

Per i pazienti *responder* era prevista la possibilità di entrare nella fase di estensione dello studio per altri 3 mesi utilizzando il farmaco con le modalità precedentemente descritte.

Lo studio aveva quale esito primario quello di determinare la % di pazienti che rispondevano alla prima dose di farmaco (0,15 mg/kg o 0,30 mg/kg) entro 4 ore dalla somministrazione rispetto al placebo. Erano inoltre

previsti numerosi esiti secondari, in particolare: la % di risposta lassativa spontanea nelle 24 ore successive alla prima dose, l'impressione di cambiamento clinico globale (misurata tramite scala GCIC), l'interferenza con l'azione farmacologica dell'oppioide in termini di controllo del dolore e di comparsa di sintomi/segni di astinenza (misurata tramite la Scala di Himmelsbach modificata), gli eventi avversi.

Dall'analisi della casistica studiata si può osservare che la dose media giornaliera di oppioide assunta prima di iniziare il trattamento era elevata (rispettivamente nei tre gruppi 207 mg, 188 mg, 150 mg di una dose equivalente di morfina orale). Non è stato invece possibile risalire né alla durata media della stipsi prima di iniziare il trattamento né alla gravità della stipsi stessa (rispetto alle caratteristiche del paziente) prima di iniziare gli oppioidi, ma solo al numero mediano di lassativi assunti nel periodo precedente che è di 2 (range da 0 a 5).

#### Risultati

L'esito primario, cioè la presenza di una evacuazione entro 4 ore dalla prima somministrazione, si è verificata nel 61,7 % con la dose 0,15 mg/kg, nel 58,2% con 0,30 mg/kg g, con una differenza per entrambe rispetto al placebo statisticamente significativa (13,5%). Circa metà dei pazienti *responder* al MTNX ha evacuato entro 30 minuti dalla somministrazione del farmaco, mentre nel gruppo placebo la % era di circa il 10%.

La risposta lassativa spontanea nelle 24 ore successive alla prima dose nei tre gruppi (0,15 mg/kg e 0,3 mg/kg e placebo) era presente rispettivamente nel 68,1% nel 63,6% e 26,9% dei casi.

Gli score di "Impressione di cambiamento globale" (misurata tramite GCIC) dopo la prima somministrazione ha registrato un giudizio di minore difficoltà nell'evacuazione nel 64,4%, 63,5% e 34,0% rispettivamente per i pazienti trattati nei tre gruppi, inoltre non sono state osservate variazioni significative nei punteggi relativi al dolore rispetto al basale. La comparsa di sintomi/segni di astinenza a 24 ore della 1° dose è risultata sovrapponibile al placebo.

Se si valutano i risultati dell'intero studio (doppio cieco, aperto ed "extension" per la durata complessiva di 4 mesi) si evincono i seguenti dati: i pazienti hanno ricevuto un numero mediano di dosi pari a 5 di MNTX in un periodo mediano di 28,5 gg; l'intervallo mediano fra le somministrazioni è stato di 3 gg. La percentuale di risposta lassativa individuale media entro 4 ore dalla somministrazione del farmaco è stata: 55,8% durante le prime due settimane, 61,7% durante la terza e quarta settimana, 58,8% dalla quinta all'ottava settimana, 63,7% oltre l'ottava settimana.

Lo studio di Thomas [8], un RCT in doppio cieco controllato verso placebo, è stato condotto su 133 pazienti trattati con MTNX (0,15 mg/kg sc) o placebo a giorni alterni per due settimane. Se i pazienti avevano presentato meno di 2 evacuazioni entro l'ottavo giorno, il dosaggio di MNTX poteva essere aumentato a 0,3mg/kg nella seconda settimana [10]. Anche per questo studio era prevista una fase di estensione, in aperto per 3 mesi.

Lo studio aveva due esiti primari e cioè determinare la % di pazienti che rispetto al placebo rispondevano alla prime dosi di farmaco entro 4 ore dalla somministrazione e dopo almeno 2 o più delle prime 4 dosi.

Erano inoltre previsti numerosi esiti secondari valutati al 7° e 14° giorno di trattamento in particolare: la % di pazienti con 3 o più evacuazioni la settimana, il tempo per la risposta lassativa, la risposta lassativa spontanea nelle 24 ore successive alla prima dose, l'impressione di cambiamento clinico globale (misurata tramite scala GCIC), l'interferenza con l'azione farmacologica dell'oppioide in termini di controllo del dolore e di comparsa di sintomi/segni di astinenza (misurata tramite la Scala di Himmelsbach modificata), gli eventi avversi.

Dall'analisi della casistica studiata si può osservare che la dose mediana giornaliera di oppioide assunta prima di iniziare il trattamento era elevata (150 mg nel braccio con MNTX, 100 mg nel braccio con placebo di una dose equivalente di morfina orale). Non è stato invece possibile risalire né alla durata media della stipsi prima di iniziare il trattamento né alla gravità della stipsi stessa rispetto alle caratteristiche del paziente prima di iniziare gli oppioidi, lo studio riportava il numero mediano di lassativi assunti nel periodo precedente che è stato di 2 (range da 1 a 5).

#### Risultati

Gli esiti primari, cioè la presenza di una evacuazione entro 4 ore dalla prima somministrazione si è verificata nel 48% dei pazienti nel braccio con MNTX con una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo (15%), mentre La percentuale di pazienti con risposta lassativa dopo almeno 2 o più delle prime 4 dosi è stata del 52% nel braccio MTNX contro l' 8% del placebo.

La % di pazienti con 3 o più evacuazioni spontanee nel corso di una settimana è risultata del 68% nel braccio MTNX vs 45% del placebo.

Il tempo medio per la risposta lassativa dopo la prima dose è stato di 6,3 h nel braccio del MNTX e >48 h nel braccio del placebo.

Gli score di “Impressione di cambiamento globale” (misurata tramite GCIC), misurati ai giorni 7 e 14, mostrano che la maggior parte dei pazienti nel braccio con MNTX esprime un giudizio di miglioramento rispetto al braccio con placebo. La maggioranza di pazienti nel gruppo del placebo definisce invece il proprio stato “immodificato”.

Lo studio non ha mostrato interferenze negative con gli oppiacei in quanto non sono state osservate variazioni significative nei punteggi relativi al dolore rispetto al basale nei pazienti trattati con MTNX rispetto placebo. La comparsa di sintomi/segni di astinenza nel braccio con MNTX è risultata sovrapponibile al placebo.

Nell'estensione in aperto dello studio i pazienti che hanno continuato il trattamento hanno presentato una frequenza di risposta attorno al 50% mantenendo tale risposta sostanzialmente stabile nel tempo.

## Sicurezza

I dati di sicurezza sono limitati. In entrambi gli studi [8,9] la maggioranza delle reazioni avverse era di grado lieve o moderato sia nel gruppo MNTX che nel gruppo placebo. La tabella sottostante riassume in modo cumulativo la frequenza degli eventi avversi rilevati nelle fasi in doppio cieco dei due studi.

Reazione Avversa	Metilnaltrexone (n=165)	Placebo (n=123)
Dolore Addominale	47 (28.5%)	12 (9.8%)
Flatulenza	22 (13.3%)	7 (5.7%)
Nausea	19 (11.5%)	6 (4.9%)
Vertigini	12 (7.3%)	3 (2.4%)
Diarrea	9 (5.5%)	3 (2.4%)

In particolare nello studio di Thomas l'interruzione dovuta a reazioni avverse ha interessato il 6% dei pazienti nel braccio con MNTX e il 7% in quello con placebo e nella fase di estensione, gli eventi avversi più comunemente registrati sono stati: dolori addominali (30%), progressione neoplastica (24%), nausea (21%) e vomito (20%). Gli eventi avversi gravi sono occorsi nel 44% dei pazienti; la maggior parte dei quali è stata attribuita a progressione della malattia.

### Trasferibilità nella pratica clinica

Le evidenze sull'uso del MNTX per via sottocutanea si riferiscono a due soli studi di fase III[8,9], in cui il farmaco si è mostrato significativamente più attivo del placebo nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti, con malattia avanzata, che richiedevano alte dosi di oppioidi maggiori (dose orale mediana giornaliera equivalente di morfina  $\geq 150$  mg).

Vanno sottolineati alcuni aspetti:

- la scarsa numerosità del campione (287 pazienti arruolati);
- breve periodo di osservazione della fase in cieco dello studio (1 giorno nello studio di Slatkin -14 giorni nello studio di Thomas);
- non chiara definizione della casistica studiata (non sono dichiarate né l'entità, né la durata della stipsi); l'unico dato dichiarato è il numero mediano di lassativi impiegati;
- non evidenziate/indagate le interazioni farmacologiche.

Come sottolineato anche da recenti pubblicazioni secondarie sul MNTX[10,11] sono necessari ulteriori studi su un più ampio campione per meglio chiarire:

- il profilo di sicurezza del farmaco, comprese le interazioni farmacologiche con i numerosi farmaci che i pazienti oncologici abitualmente assumono;
- approfondire e confermare il dato circa l'assenza di interferenza sul controllo del dolore;
- definire i fattori predittivi per il successo/fallimento del farmaco in specifici sottogruppi di pazienti.



## Costo

Vengono di seguito presentati i costi (ricavati dal prezzo al pubblico):

ATC V	principio attivo e via di somm.	prodotto	prezzo al pubblico/conf. (fascia rimborsabilità)	prezzo ex-factory
A06AH01	metilnaltrexone bromuro sc	Relistor® 7 fl da 12 mg/0,6 ml	318,28 € (A)	192,85 €

## Conclusioni

Il metilnaltrexone ha dimostrato, nella fase randomizzata degli studi clinici vs placebo, di indurre un'evacuazione in circa 1 paziente su 3 entro 4 ore (limite temporale degli studi). L'effetto è riottenibile in somministrazioni successive e la tollerabilità è buona.

Le evidenze sull'efficacia del metilnaltrexone si riferiscono ad una popolazione di cui non è definibile con chiarezza gravità e durata della stipsi (e quindi la sua reale refrattarietà) e ciò non consente una chiara trasferibilità dei risultati e una definitiva individuazione del suo ruolo in terapia nonostante i dati di superiorità rispetto al placebo.

La Commissione Regionale del Farmaco, nel ribadire l'importanza dell'uso preventivo dei lassativi, utilizzati in modo adeguato, sin dall'inizio della terapia con oppioidi, ritiene che l'uso del metilnaltrexone sia da limitare ai pazienti in trattamento con alte dosi di oppioidi maggiori (equivalente a  $\geq 150$  mg di morfina orale) dopo il fallimento sia di un trattamento lassativo ben condotto (con uno o più farmaci), sia delle manovre rettali quando clinicamente praticabili.

La frequenza delle somministrazioni dovrà essere stabilita caso per caso in rapporto alle caratteristiche dell'alvo del singolo paziente e alle sue condizioni cliniche.

Si ribadisce, inoltre, che il metilnaltrexone è controindicato nei pazienti con occlusione intestinale meccanica o altre condizioni che richiedano un intervento chirurgico all'intestino.

---

## Bibliografia

1. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C et al. European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22(7): 796-807
2. Meuser T et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93:247-57.
3. Cherny N et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19:252-4.
4. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British journal of cancer*. 2001; 84:587-93
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guideline, novembre 2008
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain, 2008
7. European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology*. 2008; 19:ii119-ii121
8. Thomas J et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *New Engl J Med* 2008; 358:2332-43.
9. Slatkin N et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncology* 2009; 7:39-46.
10. Bharucha AE. Methylnaltrexone reduced opioid-induced constipation in patients with terminal illness. *Evid Based Med*. 2008 Dec;13(6):184.
11. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009 4;373(9670):1198-206

Documento approvato nella seduta della CRF del 18 marzo 2010

Linee guida terapeutiche /2

# Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

*con particolare riferimento  
ai farmaci biologici*

A cura del Gruppo multidisciplinare  
sui Farmaci Biologici in Reumatologia  
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia RER

### Reumatologi

Corvetta A. (Azienda USL di Rimini)  
Ferri C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena),  
Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara),  
Macchioni P. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
Malavolta N. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Mascia M.T. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)  
Salvarani C. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
Trotta F. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)

### Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
De Palma R. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)  
Trombetti S. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

### Farmacisti

Pasi E. (Azienda USL di Bologna)

### Direzione Sanitaria

Miselli M. (Azienda Ospedaliera di Modena)

### Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)  
Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)  
Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)

.....

Linee guida terapeutiche n.2 - marzo 2010

© Regione Emilia-Romagna 2010  
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo multidisciplinare sui farmaci biologici in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.2. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, marzo 2010*

## Premessa

Scopo del presente documento è la definizione di criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) nell'adulto sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il documento considera tale patologia anche nella sua fase precoce (*"early rheumatoid arthritis"*).

Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

### I quesiti individuati dal Panel sono:

1. **Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva? Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione? Come definire il grado di attività dell' AR? Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?** pag. 4
2. **Come definire la risposta al trattamento con farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?** pag. 6
3. **Quando iniziare un trattamento con farmaci anti TNF alfa?** pag. 8
4. **Esistono differenze di efficacia fra i farmaci anti TNF alfa, (quali i criteri di scelta nella pratica clinica? Quale ruolo esercitano nella scelta del trattamento, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente)?** pag. 12
5. **Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotrexate, leflunomide, ciclosporina ecc.)?** pag. 18
6. **Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?** pag. 19
7. **Quanti anti TNF alfa si possono fare in successione?** pag. 20
8. **Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti TNF alfa in caso di risposta positiva?** pag. 21
9. **Quale posto in terapia per il rituximab?** pag. 22
10. **Quale posto in terapia per l'abatacept?** pag. 24
11. **Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?** pag. 26
- Bibliografia** pag. 27

## Quesito 1

**Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva?**  
**Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione?**  
**Come definire il grado di attività dell' AR?**  
**Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?**

### DEFINIZIONE

#### **Early rheumatoid arthritis**

Il panel concorda nel definire "**early rheumatoid arthritis**" un quadro clinico di AR definito entro 6 mesi dalla comparsa.

#### **AR aggressiva**

Si parla di **AR aggressiva** se è presente almeno una erosione articolare e/o è presente una elevata attività clinica di malattia.

#### **Erosioni articolari**

La radiografia convenzionale rappresenta il mezzo più diffuso, rapido ed economico per evidenziare le erosioni articolari; in realtà tale tecnica non ne consente, in molti casi, una individuazione precoce.

Viene quindi ribadita l'importanza dello strumento ecografico ed in particolare dell'eco power-doppler, in quanto mezzo certamente più economico della risonanza magnetica e più efficace della radiografia convenzionale per evidenziare precocemente le erosioni e la attività infiammatoria del panno articolare.

Il panel ribadisce che tutte le metodiche diagnostiche sono comunque utili, ma l'ecografia è più sensibile.

La presenza di erosioni (a prescindere dalla tecnica impiegata per la diagnosi) è un importante indice di aggressività.

#### **Grado di attività dell' AR**

La valutazione di attività dell'AR viene routinariamente fatta utilizzando il **DAS (Disease Activity Score)** e precisamente il DAS<sub>28</sub>; in caso la malattia sia predominante negli arti inferiori il gruppo di lavoro propone di adottare il DAS<sub>44</sub>

Per definire il grado di attività dell'AR il gruppo di lavoro decide di adottare i seguenti valori di DAS<sub>28</sub>:

- Remissione per DAS<sub>28</sub> < 2,6
- Bassa attività (low disease activity) DAS<sub>28</sub> ≤ 3,2
- Attività moderata per 3.2 > DAS<sub>28</sub> ≤ 5.1
- Attività elevata per DAS<sub>28</sub> > 5.1

Il calcolo del DAS dovrebbe essere eseguito almeno in 2 occasioni a distanza di 1 mese.

#### **Principali fattori prognostici di gravità dell'AR (fattori prognostici negativi)**

Per quanto riguarda i fattori prognostici che definiscono la gravità della malattia il panel concorda di adottare quelli definiti nella LG dell'ACR 2008 e precisamente:

- AR attiva con elevato numero di articolazioni tumefatte e dolenti
- presenza di erosioni o comunque di progressione radiologica
- livelli elevati di fattore reumatoide, e/o presenza di anticorpi anti peptidi anti citrullinati ciclici
- HAQ score elevato
- presenza di malattia extraarticolare

## Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

È possibile definire il grado di attività dell'AR utilizzando vari indicatori: DAS<sub>28</sub>, SDAI, CDAI, RADA1, RAPID. Il panel decide di adottare il DAS<sub>28</sub> come unico indicatore (Prevoo MLL 1995, Van der Haijde D 2009). Per quanto riguarda la individuazione e l'andamento del danno erosivo articolare la radiografia convenzionale è la tecnica di immagine attualmente più diffusa e standardizzata per definire l'effetto sulla struttura osteo-articolare. Tale metodica è però in grado di valutare solo le erosioni ossee e il restringimento dello spazio articolare, che sono le sequele di una precedente sinovite. La radiografia convenzionale non è in grado di riconoscere le alterazioni dei tessuti molli periarticolari, né ha sufficiente sensibilità per la valutazione delle lesioni erosive precoci (Wakefield R.J 2000). Nonostante le limitazioni suddette, tale metodica (utilizzando uno dei diversi metodi standardizzati e validati di "scoring" del danno articolare) è universalmente disponibile e poco costosa, viene quindi largamente utilizzata nella pratica clinica.

L'esame con ultrasonografia è diventata la metodica di scelta nella valutazione dell'AR perché permette il riconoscimento contemporaneo sia delle lesioni infiammatorie articolari o periarticolari (come ad esempio sinovite, tenosinovite o borsite, versamento articolare) che delle lesioni strutturali erosive ossee con una sensibilità e specificità superiore alla radiografia standard e talvolta equivalente alla risonanza magnetica (Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M 2004, Szkudlarek M, Narvestad E, Court-Payen M 2004, Karim Z 2001, Scheel AK 2006).

Studi clinici hanno inoltre dimostrato che gli ultrasuoni sono molto più sensibili dell'esame clinico nel riconoscere la presenza di alterazioni infiammatorie articolari (Szkudlarek M 2004) e recenti lavori hanno dimostrato che una significativa percentuale di pazienti in apparente remissione clinica (contemporanea assenza di dolore e di tumefazione articolare) in realtà presenta persistente sinovite subclinica riconoscibile con l'esame ultrasonografico (Brown AK 2006, 2008).

Inoltre l'esame con power-doppler permette la valutazione della microvascolarizzazione sinoviale che è diretta espressione dello stato di attività infiammatoria della membrana sinoviale. Ulteriori studi hanno dimostrato come il rischio di sviluppare lesioni erosive articolari sia in diretto rapporto con la presenza di incremento della vascolarizzazione sinoviale riconoscibile solo con determinate metodiche di imaging (risonanza magnetica od ultrasuoni) e non valutabile con l'indagine clinica o radiologica standard (Freeston JE, Wakefield RJ 2009, Naredo E 2008). I più precisi

indicatori di rischio erosivo articolare sono rappresentati dalla ipertrofia sinoviale, dalla presenza e dalla persistenza di positività al power-doppler.

Recenti lavori hanno dimostrato la riproducibilità sia inter che intra-operatore dell'ecografia articolare (Maxime Dougados 2009).

Quindi l'esame ultrasonografico sia per la semplicità di esecuzione e il basso costo (rispetto alla RMN) che per la mancanza di effetti collaterali (assenza di radiazioni) può essere indicato come l'esame da preferire nella valutazione dello stato di attività della artrite reumatoide e nel follow-up strumentale dei pazienti sottoposti a terapia (Brown AK 2007).

La RMN è una metodica di immagine più sensibile rispetto alla radiografia tradizionale per la valutazione del danno articolare e della attività infiammatoria nella AR (Freeston JE, Bird P 2009). Le lesioni osservabili in RMN sono l'enhancement contrastografico sinoviale espressione di sinovite, l'edema osseo espressione di osteite (precursore delle lesioni erosive) e le erosioni ossee stesse. Costo, accessibilità e un sistema di scoring articolare non ancora completamente standardizzato e validato, sono i principali ostacoli che limitano l'applicazione della RMN nella pratica clinica.

## Indicatori e monitoraggio della raccomandazione

Per ogni paziente trattato con farmaci "biologici", è necessario disporre dei seguenti parametri diagnostici:

- grado di attività utilizzando il DAS<sub>28</sub> come indicatore
- numero e tipo di fattori prognostici negativi
- presenza di erosioni

La documentazione ambulatoriale dovrà essere oggetto di verifiche campionarie, da parte delle Direzioni Sanitarie, in una percentuale non inferiore al 20% dei trattati. Le Direzioni sanitarie dovranno inoltre favorire audit periodici (semestrali) tra i medici prescrittori.

I centri dovranno disporre di un proprio sistema di rilevazione e riportare annualmente il totale dei pazienti seguiti e trattati con i vari farmaci disponibili, inclusi anche i pazienti seguiti che provengono da altra regione.

## Quesito 2

## Come definire la risposta al trattamento con i farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?

### DEFINIZIONE

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica e funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di **minimal disease activity** (MDA) e la mancata progressione radiologica della malattia.

In particolare col trattamento ci si propone:

- un miglioramento clinico e funzionale e cioè:
  - il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare ecc.)
  - la riduzione dell'attività di malattia (controllo degli indici di flogosi)
  - il miglioramento della funzione motoria
- un rallentamento o arresto del danno osteo-articolare
- la prevenzione della disabilità

Nell'*early rheumatoid arthritis* l'obiettivo è quello di raggiungere la remissione ( $DAS_{28} < 2.6$ ) o almeno una bassa attività ( $DAS_{28} \leq 3,2$ ).

Nelle forme di lunga durata invece l'obiettivo del MDA può non essere raggiungibile.

Nella pratica clinica corrente, per definire la risposta clinica del singolo paziente, il gruppo di lavoro propone di utilizzare i criteri espressi dalla LG HAS che, oltre ad applicare i criteri EULAR (clinici), considera anche l'effetto sulla struttura osteo-articolare.

La valutazione del risultato dovrà avvenire dopo 12 -24 settimane dall'inizio del trattamento (a seconda della terapia attuata) considerando:

1. **i criteri EULAR** che:

- per tutti i livelli di malattia definisce "**non risposta**" un decremento del  $DAS \leq 0,6$ ;
- se  $DAS_{28} \leq 5,1$  si definisce "**risposta moderata**" un decremento di  $DAS > 0,6$  e  $\leq 1,2$ ;
- se  $DAS_{28}$  è  $> 5,1$  il decremento precedente è considerato come una non risposta; in tal caso per definire la risposta moderata deve prodursi un decremento di  $DAS_{28} > 1,2$ .

Viene definita non risposta anche:

2. una "**risposta non stabile**": (dopo una iniziale risposta clinica, si manifesta un aggravamento persistente dei parametri di attività) osservata in 2 visite eseguite con un intervallo da 1 a 3 mesi.

oppure

3. **impossibilità di ridurre/sospendere la terapia corticosteroidica** di mantenimento a dosaggi tali da rendere accettabile il rapporto beneficio/rischio della terapia.

oppure

4. **efficacia insufficiente sul danno osteo-articolare**. Entro 6 mesi dall'inizio del trattamento si osserva una progressione delle lesioni esistenti o la comparsa di nuove lesioni (in particolare erosioni o riduzione della rima articolare).

### MINIMAL DISEASE ACTIVITY (MDA)

(Wells GA 2005)

Utilizzare l'algoritmo di seguito riportato dovranno essere soddisfatti 5 item su 7

1. punteggio del dolore in un range da 0-10:  $\leq 2$
2. n. articolazioni tumefatte in un range da 0-28:  $\leq 1$
3. n. articolazioni dolenti in un range da 0-28:  $\leq 1$
4. health assessment questionnaire in un range da 0-3:  $\leq 0.5$
5. valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico in un range da 0-10:  $\leq 1.5$
6. valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente in un range da 0-10:  $\leq 2$
7. VES  $< 20$

## Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il panel dopo aver analizzato le definizioni di risposta clinica al trattamento farmacologico adottate dalle varie linee guida (LG) decide di adottare quella contenuta nelle linee Guida dell'Agenzia Nazionale francese (HAS) (Fautrel B 2007).

La maggior parte delle LG infatti utilizza il DAS<sub>28</sub> come unico indicatore; in particolare la maggior parte delle LG utilizzano i criteri EULAR (European League Against Rheumatism) (Vangestel AM 1996, 1998) riassunti nella tabella sottostante.

DAS <sub>44</sub> momento della valutazione	Decrementi di DAS <sub>44</sub> o DAS <sub>28</sub> rispetto al valore basale (prima del trattamento)			DAS <sub>28</sub> momento della valutazione
	>1,2	>0,6 e ≤1,2 -	≤ 0,6	
≤2,4	buona	moderata	non risposta	≤3,2
>2,4 e ≤3,7	moderata	moderata	non risposta	>3,2 e ≤5,1
>3,7	moderata	non risposta	non risposta	>5,1

In realtà il DAS<sub>28</sub> è una misura che non tiene conto della progressione della malattia dal punto di vista radiologico e non valuta la funzionalità articolare quindi non è l'unico parametro da considerare dal punto di vista clinico anche se è l'indice da tutti accettato per misurare l'attività dell'AR ed il dolore percepito dal paziente.

Le LLGG francesi (Vangestel AM 1996, 1998) invece correlano questo anche ad altri parametri clinici espressi nei punti 2, 3 e 4 che il gruppo di lavoro ritiene fondamentale valutare.

La decisione di non utilizzare, nella valutazione di efficacia, i criteri ACR dipende dal fatto che questi sono prevalentemente utilizzati negli studi clinici piuttosto che nella pratica clinica corrente.

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Per ogni trattamento effettuato si dovrà disporre di una valutazione periodica di efficacia del trattamento eseguito utilizzando i criteri concordati in particolare dovranno essere indicati:

- la % di pazienti con early rheumatoid arthritis (con DAS<sub>28</sub> >3.2)
- la % di pazienti che secondo i criteri EULAR vengono definiti non responder
- la % di pazienti che secondo i criteri EULAR vengono definiti con risposta moderata
- la % di pazienti che secondo i criteri della LG HAS presentano una risposta non stabile
- la % di pazienti che secondo i criteri della LG HAS presentano una impossibilità a ridurre/sospendere la terapia corticosteroidea di mantenimento a dosaggi tali da rendere accettabile il rapporto beneficio/rischio della terapia
- la % di pazienti che secondo i criteri della LG HAS presentano una inefficacia sul danno osteo-articolare.



## Quesito 3 Quando iniziare un trattamento con farmaci anti-TNF alfa?

### RACCOMANDAZIONE

Gli anti TNF alfa devono essere riservati **ai pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs**; e fra questi ultimi si dovranno scegliere quelli che hanno dimostrato di ridurre l'infiammazione e di rallentare la progressione delle lesioni osteo-articolari e cioè:

- methotrexate (MTX)
- leflunomide
- sulfasalazina
- ciclosporina
- sali d'oro

In particolare, gli anti TNF alfa devono essere impiegati in presenza di entrambe le condizioni elencate di seguito:

1. **fallimento di almeno un trattamento** (assunto per almeno 3-6 mesi) **con un DMARDs di 1° scelta** (MTX , leflunomide) somministrato da solo o in associazione, alle dosi terapeutiche massime tollerate. In caso di fallimento di un 1° trattamento con altro DMARDs (*sulfasalazina, ciclosporina, sali d'oro*) l'utilizzo dell'anti TNF è giustificato solo dopo aver valutato la risposta ad un trattamento con MTX e/o leflunomide, se non controindicati.
2. **AR in fase attiva** o con **danno strutturale progressivo** definite come:
  - **AR in fase attiva**: [ $DAS_{28} > 5,1$  o  $DAS_{28} > 3,2$  + dipendenza dai corticosteroidi] + evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione.
  - **danno strutturale progressivo**: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari fra una valutazione e la successiva.

**In casi altamente selezionati** (early rheumatoid arthritis con  $DAS > 5,1$  e presenza di fattori prognostici negativi) il trattamento con anti TNF alfa potrà essere prescritto quale prima scelta.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il Gruppo di lavoro ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci anti TNF alfa approvate a livello EMEA/AIFA e sulla base:

- delle evidenze disponibili
- delle raccomandazioni delle principali LG
- di un rapporto beneficio rischio non sempre definito, in particolare per trattamenti a lungo termine,

ne ha raccomandato l'uso dopo una valutazione di efficacia e tollerabilità di MTX o leflunomide somministrati separatamente o in associazione. Le dosi valutate debbono essere quelle efficaci compatibilmente con la tollerabilità; la valutazione dovrà avvenire dopo un congruo periodo di terapia che viene identificato in almeno 3-6 mesi.

Il gruppo di lavoro ha inoltre concordato sulla possibilità di iniziare direttamente il trattamento con anti TNF alfa in caso di presenza di un danno strutturale precoce o grave ed ha identificato, per meglio definire tale danno, alcuni

criteri espressi dalla LG dell'American College of Rheumatology (Saag KG 2008) e precisamente:

- la malattia deve essere insorta da meno di 6 mesi (*early rheumatoid arthritis*)
- deve essere in fase attiva ( $DAS > 5,1$ )
- devono essere presenti almeno 2 fattori prognostici negativi.

Il panel, recependo la raccomandazione del TA NICE (Nice 2007), concorda che la prescrizione di un trattamento con anti TNF alfa debba essere effettuata all'interno di una struttura reumatologica ospedaliera/universitaria con esperienza consolidata sulla patologia e sull'uso dei farmaci biologici.

**All'interno delle singole realtà locali dovrà essere prevista l'elaborazione di protocolli operativi.**

### Benefici dei trattamenti con DMARDs

Dall'ampia letteratura disponibile si può affermare che i benefici della terapia con DMARDs nell'AR sono noti, consolidati e riconosciuti da

tutte le linee guida (Donahue KE 2008, Visser K 2009).

## Rischi dei trattamenti con DMARDs

Il gruppo di lavoro, visionate le schede tecniche italiane dei singoli farmaci e le principali LG internazionali ha individuato le controindicazioni assolute e le principali precauzioni d'uso di ogni singolo farmaco.

## METOTRESSATO (MTX)

### Controindicazioni assolute

- infezioni gravi
- epatopatie gravi
- sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio
- insuff. renale (creatinina >2mg/dl)\*
- alterazioni ematologiche importanti con piastrinopenia e/o leucopenia\*\*
- abuso di alcool
- ulcera peptica
- fibrosi polmonare
- gravidanza e allattamento

L'impiego di MTX può causare effetti teratogeni sia per l'ovulo sia per gli spermatozoi, morte fetale, embriotossicità e aborto.

La maggior parte delle LG suggeriscono che le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con MTX fino a quando non sia stato escluso uno stato di gravidanza; esse inoltre devono essere esaurientemente informate (tramite la raccolta di un consenso informato) circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con MTX si instauri una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con tale farmaco, la gravidanza deve essere evitata. Sia le donne sia gli uomini in età fertile trattati con MTX devono **adottare adeguate misure contraccettive**. Una volta sospeso il farmaco, la maggior parte delle linee guida propone, sia nell'uomo, sia nella donna, un'attesa di almeno 3 mesi prima di una eventuale gravidanza (American College of Rheumatology Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 1996, update 2002, Visser K 2009)

\* per valori di creatinina compresi fra 1,5 e 2 mg/dL il paziente deve essere monitorato con cura

\*\* Se leucociti < 3.000/ mm<sup>3</sup>, neutrofili < 1.000/ mm<sup>3</sup>, piastrine < 50.000/ mm<sup>3</sup> ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.

### Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso del MTX

**Infezioni gravi.** Una revisione sistematica ha documentato come il MTX non sia associato ad un aumentato rischio di infezioni gravi incluso l'herpes zoster (Salliot C 2009). Uno studio condotto nell'ambito del registro tedesco dei pazienti con artrite reumatoide in trattamento sistemico ha mostrato un aumentato rischio di herpes zoster nei pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto ai farmaci convenzionali compreso

il MTX (Strangfeld A 2009). La revisione sistematica più sopra citata ha, infine, documentato come il MTX possa contribuire a ridurre la mortalità per complicanze cardiovascolari nei pazienti con artrite reumatoide (Salliot C 2008).

### Soppressione midollare dose-correlata.

La reazione acuta più grave, in corso di trattamento con MTX, soprattutto frequente negli anziani, è la soppressione midollare dose-correlata.

A lungo termine, gli eventi avversi clinicamente più rilevanti includono la fibrosi epatica e la tossicità polmonare.

**Fibrosi epatica.** Una revisione sistematica ha mostrato che circa il 5% dei pazienti trattati a lungo termine sviluppa una epatopatia cronica (grado istologico IIB o IV). Il rischio è in relazione alla dose cumulativa ed aumenta con l'abuso di alcool e col sovrappeso (Whiting-O'Keefe QE 1991). Limiti di questa revisione sono la mancanza di un gruppo di controllo non trattato e la non perfetta identificazione dei pazienti HCV positivi (il test era stato introdotto da poco).

Una più recente revisione sistematica conclude che l'esistenza di un rischio di danno epatico grave associato a MTX è ancora controversa, includendo 2 ulteriori studi più recenti che prevedevano un monitoraggio con biopsia epatica e che non riportano alcun caso di epatopatia grave dopo 4 anni di trattamento (Salliot C 2009).

L'esecuzione di una biopsia epatica può essere considerata dopo la somministrazione di un dosaggio cumulativo di 1,0 -1,5 g di MTX e in presenza di un innalzamento persistente degli enzimi epatici. Il ruolo del peptide aminoterminale del pro-collagene III (PIIINP) nell'identificazione dei pazienti con danno epatico da MTX è ancora da definire.

**Polmonite interstiziale.** Le manifestazioni a carico del polmone descritte in associazione con il MTX comprendono polmoniti interstiziali acute o croniche (Cottin V 1996). Si tratta di reazioni dose-indipendenti che possono insorgere anche a distanza di mesi dall'avvio del trattamento; la frequenza stimata è inferiore all'1%.

**Tumori.** E' stato suggerito che persone in trattamento a lungo termine con MTX, possano avere un rischio aumentato di sviluppo di malattie linfoproliferative o altre neoplasie.

Recenti dati smentiscono però tale ipotesi; in un ampio studio di coorte su 19.591 pazienti con artrite reumatoide infatti, l'analisi dei pazienti che avevano assunto MTX (non associato ad altri DMARDs) confrontati con quelli che avevano assunto altri DMSRDs mostrava una differenza non statisticamente significativa (OR 1,3 IC 95% 0,6-2,7 p= 0,538) (Wolfe F, Michaud K 2007).

**Sospensione in corso di interventi chirurgici.** Le uniche evidenze disponibili riguardano gli interventi di chirurgia ortopedica elettiva dove sono stati reperiti 4 studi: 2 RCT e 2 studi osservazionali da cui emerge che il MTX somministrato nel periodo perioperatorio si è dimostrato sicuro sia per la comparsa di infezioni post-operatorie sia per la comparsa di flares reumatici. Non esistono studi per gli altri tipi di chirurgia. Il MTX quindi non deve essere sospeso in occasione di interventi elettivi di chirurgia ortopedica (Visser K 2009)

**Utilizzo di vaccini** Durante la terapia con MTX l'immunizzazione con vaccini contenenti virus vivi non è raccomandata.

## LEFLUNOMIDE

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"> <li>- insufficienza epatica</li> <li>- immunodeficienza grave</li> <li>- funzionalità midollare significativamente compromessa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, ad eziologia diversa dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica</li> <li>- infezioni gravi</li> <li>- insufficienza renale da moderata a grave</li> <li>- ipoproteinemia grave, ad es. sindrome nefrosica</li> <li>- gravidanza e allattamento.</li> </ul> <p>Prima di iniziare il trattamento con leflunomide, si raccomanda di escludere una gravidanza; le donne e gli uomini in età feconda debbono adottare adeguate misure contraccettive durante il trattamento con leflunomide, inoltre devono essere esaurientemente informati (tramite la raccolta di un consenso informato). Dopo la sospensione della leflunomide, la gravidanza è controindicata sino a quando le concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo risultino superiori a 0,02 mg/l*.</p> <p>Per accelerare l'eliminazione dei metaboliti attivi è possibile eseguire un washout somministrando carbone vegetale o colestiramina che attraverso il blocco del circolo enteroepatico accelerano la scomparsa dal circolo dei metaboliti attivi.</p>

\* la ditta produttrice, a richiesta fornisce assistenza per l'esecuzione del dosaggio

### Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso della leflunomide

**Disfunzioni epatiche.** Sono stati descritti casi di grave danno epatico (epatite, insufficienza epatica, casi molto rari di necrosi epatica), di cui alcuni letali. Molti di questi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Terapie concomitanti con altri farmaci epatotossici erano frequentemente presenti. Si raccomanda di controllare la funzione epatica

(ALT) mensilmente nei primi 6 mesi di trattamento. L'assunzione di alcool può accentuare la tossicità epatica.

La leflunomide produce un metabolita attivo che ha una lunga emivita, solitamente tra 1 e 4 settimane; si potrebbero quindi manifestare eventi avversi dovuti al farmaco dopo la sua sospensione. È possibile accelerare l'eliminazione del metabolita attivo eseguendo la procedura di washout (vedi riquadro sulle controindicazioni assolute) (EMA public statement March 2001).

## CICLOSPORINA

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"> <li>- gravidanza e allattamento</li> <li>- in associazione a prodotti a base di Hypericum perforatum (presente in molti prodotti da banco a scopo antidepressivo).</li> </ul>

### Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso della ciclosporina

**Pressione arteriosa.** Un aumento della pressione arteriosa (pressione diastolica >90mmHg) si osserva dopo 12 settimane nel 20% dei pazienti trattati con 2.5 mg/kg die e nel 25% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die (Panoulas VF 2007).

**Funzione renale.** Un deterioramento della funzione renale (aumento della creatinemia  $\geq 30\%$ ) si osserva nel 5% dei pazienti trattati con 2.5 mg/kg die e nel 10% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die per 12 settimane. Tali effetti aumentano ulteriormente con la durata del trattamento (Griffiths GEM 2000).

**Tumori.** Un aumento del rischio di tumori è ben documentato nei pazienti trattati con ciclosporina per la prevenzione del rigetto del trapianto d'organo ed è anche documentato limitatamente ai tumori cutanei epiteliali nei pazienti trattati con ciclosporina per la psoriasi (Paul CF 2003). Il rischio relativo è aumentato di circa due volte nei pazienti trattati col farmaco per una media cumulativa di due anni.

**Iperkaliemia.** La ciclosporina aumenta il rischio di iperkaliemia, soprattutto nei pazienti con disfunzione renale.

## SULFASALAZINA

### Controindicazioni assolute

- insufficienza renale grave
- epatopatie gravi
- diatesi emorragica,
- porfiria
- terzo trimestre di gravidanza e durante il periodo di allattamento. I sulfamidici infatti passano la

### Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso della sulfasalazina

**Disfunzioni renali o epatiche.** La sulfasalazina va somministrata con cautela nei pazienti con disfunzioni renali o epatiche.

Pazienti con **deficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi** vanno tenuti sotto stretta osservazione per segni di anemia emolitica. Poiché con l'uso di sulfamidici sono stati descritti casi, talora anche mortali, di **sindrome Stevens-Johnson** (eritema essudativo multiforme) i pazienti trattati devono essere oggetto di attenta osservazione. Se durante il trattamento appare un'eruzione cutanea questo deve essere immediatamente interrotto.

La sulfasalazina può causare una colorazione giallo-arancione dell'urina. È stata anche riscontrata una colorazione simile della cute.

Per la presenza del derivato salicilico, la contemporanea terapia con anticoagulanti richiede un costante controllo medico.

## SALI d'ORO

### Controindicazioni assolute

- insufficienza renale ed epatica
- diatesi emorragica
- malattie infettive gravi
- diabete
- affezioni cardiache
- anemia grave
- precedenti manifestazioni di agranulocitosi.
- affezioni eczematose, lupus eritematoso sistemico
- colite ulcerosa.

### Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso dei sali d'oro

Non può essere esclusa, durante il trattamento, la possibilità che si depositino microscopi-

che particelle d'oro negli occhi.

Prima di iniziare la terapia con sali d'oro, si raccomanda di effettuare un emocromo completo con formula leucocitaria, il dosaggio delle proteine urinarie, la determinazione delle transaminasi e della fosfatasi alcalina. Tali esami dovranno essere ripetuti ad intervalli regolari, in particolare l'esame del quadro ematologico ed il dosaggio delle proteine urinarie devono essere controllati mensilmente durante il primo anno di trattamento e ogni due-tre mesi successivamente.

Onde evitare possibili fenomeni di fotosensibilizzazione i soggetti trattati devono evitare di esporsi al sole.

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Ogni cambio di terapia dovrà essere documentato e motivato, in particolare si dovrà poter rilevare:

- il grado di risposta clinica ai DMARDs utilizzati specificando il DAS<sub>28</sub> raggiunto, la dose di DMARDs impiegata e la durata del trattamento, la persistenza di segni clinici (articolazioni tumefatte e dolenti), strumentali (presenza di erosioni all'ecografia o alla radiografia) o biologici (VES, PCR) di attività di malattia dopo il trattamento con DMARDs o di danno strutturale progressivo.
- l'eventuale presenza di fattori prognostici negativi (elencandoli)
- presenza o comparsa di controindicazioni ai DMARDs
- evento/i avversi e loro entità (secondo la classificazione attualmente adottata dall'EMA) comparsi durante il trattamento con DMARDs
- altro (per motivare la scelta di ogni cambio di terapia).

Parametri da rilevare periodicamente per valutare efficacia e tollerabilità del trattamento:

- DAS<sub>28</sub> (ogni 3 mesi);
- HAQ (ogni 6 mesi);
- danno strutturale (ogni 6-12 mesi per il primo anno di trattamento poi ogni 12-24 mesi);
- eventi avversi.

## Quesito 4

**Esistono differenze di efficacia fra i farmaci anti TNF alfa? Quali i criteri di scelta nella pratica clinica? Quale ruolo esercitano nella scelta del trattamento, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente?**

### RACCOMANDAZIONE

#### **Non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra i tre anti TNF alfa disponibili.**

Il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente:

- **rischio di riattivazione di malattia tubercolare** (in questo caso, secondo gli studi clinici il farmaco anti TNF alfa che si è dimostrato più sicuro è l'etanercept seguito da adalimumab o infliximab).
- **interstiziopatia polmonare** In tale scenario clinico è preferibile utilizzare un anti TNF alfa che non deve essere obbligatoriamente associato al MTX.
- **malattia infiammatoria intestinale** nel caso in cui l'AR si associ ad una malattia infiammatoria intestinale saranno da preferire gli anti TNF alfa che si sono dimostrati efficaci e che presentano l'indicazione registrata per entrambe le patologie ( infliximab ed adalimumab).
- **manifestazioni sistemiche e/o oculari** (uveiti, scleriti): infliximab ed adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze.
- possibile utilizzo in **monoterapia** (da scheda tecnica: etanercept può essere somministrato senza associarlo al MTX, adalimumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza o controindicazione al MTX)
- **via di somministrazione** (la via di somministrazione e.v. sortisce una maggiore rapidità d'azione)

#### **Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

I farmaci biologici attualmente disponibili in Italia per il trattamento dell'AR sono sei di cui 3 anti TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), rituximab, abatacept e anakinra (Furst DE, Keystone CE 2010).

- Adalimumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1).
- Etanercept è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana.
- Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino.
- Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino diretto contro CD20, proteina di membrana specifica per i linfociti B.
- Abatacept è una proteina da DNA di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1).
- Anakinra è un antagonista del recettore per l'interleuchina -1 (IL-1)

Si tratta di molecole proteiche di grandi di-

mensioni che non penetrano all'interno della cellula e per tale motivo si distinguono dalla maggior parte dei farmaci convenzionali.

In quanto proteine sono molecole immunogene che possono indurre una risposta anticorpale che nel tempo può essere causa di una riduzione di l'efficacia.

Adalimumab, etanercept ed infliximab, si sono dimostrati efficaci nel controllare la sintomatologia e le limitazioni funzionali e nel migliorare la prognosi radiologica e la qualità della vita nei pazienti con AR che non rispondono ai farmaci convenzionali (NICE TA 2007, Deighton C 2008, Scott DL 2009, Singh JA 2010).

***Non sono ad oggi disponibili studi clinici sperimentali di confronto fra adalimumab etanercept ed infliximab, che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia.***

Le informazioni disponibili rispetto al confronto fra i tre farmaci derivano esclusivamente da studi osservazionali che presentano risultati non conclusivi.

Non ci sono quindi criteri forti per decidere con quale farmaco anti TNF alfa iniziare il primo trattamento nell'AR.

Sulla base degli studi disponibili ed in particolare dei risultati derivati da un'analisi dei regi-

stri attivati ormai da anni in alcuni paesi (Svizzera, Olanda, Svezia, USA e di studi osservazionali) il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente. In particolare per quanto riguarda:

- la via di somministrazione
- il possibile utilizzo in monoterapia
- la presenza di una interstiziopatia polmonare
- la presenza di una malattia infiammatoria intestinale
- la presenza di manifestazioni sistemiche e/o oculari (uveiti, scleriti)

Per quanto riguarda il ruolo che nella scelta del trattamento hanno, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente, il gruppo di lavoro conviene che le seguenti considerazioni possano avere un peso che potrà essere diverso da paziente a paziente sulla base di specifiche esigenze individuali; in particolare si esprimono le seguenti considerazioni:

I farmaci che consentono una somministrazione sottocute:

- riducono la necessità di permessi dalla attività lavorativa per la somministrazione
- sono distribuibili direttamente dalla farmacia ospedaliera di residenza e quindi necessitano di spostamenti minimi del paziente e/o dei familiari

I farmaci a somministrazione e.v.:

- necessitano della somministrazione in ospedale
- tale modalità consente una maggior sicurezza nella applicazione delle regole di conservazione del farmaco, e una somministrazione corretta per quanto riguarda la posologia, la modalità e i tempi.
- permettono un miglior controllo di eventuali reazioni avverse immediate.

***Si ribadisce comunque che tali considerazioni potranno contribuire alla scelta del trattamento, ma non potranno sostituire il parere del clinico.***

## **Benefici e rischi dei farmaci biologici**

### **Benefici**

Sono 6 i principali RCT in cui è stata valutata l'efficacia (NICE TA 2007) e la tollerabilità dell'**adalimumab** alla dose di 40 mg s.c. ogni due settimane:

- **uno** è stato eseguito su pazienti con early RA aggressiva, naive al trattamento con MTX (studio PREMIER), in cui l'adalimumab si è dimostrato superiore al MTX esclusivamente nella riduzione della progressione ra-

diologica a 2 aa; mentre l'associazione di adalimumab e MTX si è dimostrata superiore al MTX da solo nella capacità di modificare i principali indicatori di attività (ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>) e nella riduzione del danno articolare. Il miglioramento della qualità della vita (HAQ) non ha mai raggiunto la significatività statistica. Al termine dei due anni lo studio è stato continuato in aperto e completato in 354 pazienti con la somministrazione in tutti i gruppi di adalimumab 40 ogni 2 settimane; i risultati sono stati pubblicati solo oralmente ad un congresso e sembrano evidenziare per il gruppo che ha originariamente assunto l'associazione di adalimumab e MTX una minore progressione del danno articolare. ([http://www.drugs.com/clinical\\_trials/humira-stops-joint-damage-5-years-early-6019.html](http://www.drugs.com/clinical_trials/humira-stops-joint-damage-5-years-early-6019.html))

- **quattro** studi sono stati eseguiti su pazienti che non avevano risposto ad un DMARDs (di questi due studi erano vs placebo e 2 verso MTX). Una metanalisi di 5 RCT (durata da 12 a 52 settimane) che comprendeva tali studi mostra una maggiore efficacia di adalimumab rispetto al controllo su ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>70</sub>, HAQ e danno articolare.
- **uno** (studio STAR) in cui l'adalimumab veniva associato in pazienti che comunque assumevano un DMARDs confrontandolo col placebo; l'esito principale era la sicurezza e lo studio non evidenziava differenze negli eventi avversi fra i trattati con adalimumab e i trattati con placebo.

Sono 10 gli RCT (NICE TA 2007) in cui è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di **etanercept** alla dose di 25 mg s.c. 2 volte la settimana:

- **uno** (studio TEMPO) in pazienti con early RA che non avevano risposto a un DMARDs diverso dal MTX e in cui l'etanercept è stato confrontato con placebo, MTX o MTX + etanercept. In tale studio l'etanercept si è dimostrato più efficace del MTX su ACR<sub>20</sub> e Sharp score. Inoltre nel confronto fra etanercept ed etanercept +MTX, l'associazione si è dimostrata superiore per i parametri: ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ e Sharp score.
- **uno** (studio ERA) in pazienti con early RA in cui l'etanercept è stato confrontato con MTX. A 2 anni l'etanercept si è dimostrato più efficace del MTX sull'ACR<sub>20</sub>.
- **otto** studi in pazienti non responder ai DMARDs (di questi tre studi erano vs placebo e 5 in cui l'etanercept era confrontato ad altro trattamento). Una metanalisi degli otto studi ha dimostrato che l'etanercept era più efficace dei controlli su indicatori quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub> e HAQ.
- Negli studi che avevano reclutato pazienti non responders ai DMARDs gli eventi avver-

si sono stati il 4% nel gruppo trattato con etanercept e 5% nel gruppo di controllo.

Sono 9 gli RCT (NICE TA 2007) in cui è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di **infiximab** alla dose di 3 mg/kg a 0, 2, e 6 settimane, poi ogni 8 settimane:

- **Quattro** studi di cui due in pazienti naive con early RA in cui si confrontava infiximab +MTX vs MTX e si dimostrava che l'associazione era superiore al MTX da solo su esiti quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ e lo score di Sharp modificato. Due studi in pazienti non responder a MTX in cui l' infiximab è stato aggiunto e confrontato col placebo; l'infiximab si è dimostrato superiore al placebo su esiti quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ e lo score di Sharp modificato.
- **Due** studi in pazienti con early RA in cui si dimostra che l'aggiunta di infiximab è più efficace del solo MTX su esiti quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ, e Sharp score dopo 1 anno di trattamento.
- **Due** studi in pazienti non responder a MTX in cui si dimostra che infiximab è più efficace del placebo su esiti quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ, e Sharp score.
- **Uno** studio su pazienti con early RA in cui l'esito principale è la valutazione della sicurezza. Gli eventi avversi gravi sono stati il 14% nel gruppo trattato con infiximab + MTX e 11% nel gruppo di trattati con solo MTX.

## Rischi

Interferendo con il sistema immunitario i farmaci biologici possono avere effetti su varie funzioni in cui la citochina è coinvolta (processi infiammatori, difesa dalle infezioni, immunosorveglianza anti-tumorale ecc). Tali interferenze si possono rendere evidenti in termini di aumentato rischio di eventi (come infezioni e tumori), imponendo per la loro documentazione metodi di osservazione strutturati (registri, studi di coorte). In generale il profilo di sicurezza a lungo termine dei farmaci biologici anti-TNF alfa non è ancora del tutto noto e comunque le informazioni di cui disponiamo non consentono di trarre conclusioni definitive; a fronte dei sopra descritti benefici vi sono infatti rischi (rari) di gravi infezioni o di gravi eventi da blocco del TNF (Trotta F, Valentini G 2005).

Il gruppo di lavoro, visionate le schede tecniche italiane degli anti TNF alfa disponibili (adalimumab, etanercept, infiximab) e le principali LG, decide di recepire le controindicazioni assolute riportate nelle LLGG francesi (HAS guideline 2007).

## ADALIMUMAB, ETANERCEPT, INFLIXIMAB

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"><li>- Infezioni acute o croniche in fase attiva dovute a batteri, virus, funghi o parassiti; le patologie principalmente interessate sono tubercolosi, HIV ed epatite cronica B.</li><li>- Tumori (solidi o ematologici) diagnosticati nei precedenti 5 anni con potenzialità di progressione</li><li>- Scompenso cardiaco di classe III o IV (NYHA)</li><li>- Malattie demielinizzanti</li><li>- Donne in gravidanza o in allattamento. Pur non essendovi dati da studi clinici, applicando un principio di cautela il gruppo di lavoro concorda nel considerarli controindicati.</li></ul>
Precauzioni d'impiego
Durante il trattamento con i farmaci biologici anti TNF alfa, nelle donne in età fertile la scheda tecnica suggerisce di adottare una adeguata contraccezione. Per l'infiximab la contraccezione deve essere prolungata per 6 mesi dopo la sospensione. In realtà, in caso di gravidanza non c'è accordo in letteratura sull'opportunità di sospendere subito il trattamento (Ostensen M 2008).
Reazioni avverse
Reazioni al sito di iniezione (adalimumab, etanercept) o reazioni anafilattoidi durante l'infusione (infiximab) o malattia da siero, aumento delle transaminasi (infiximab), soppressione midollare (piastrinopenia, anemia, leucopenia, neutropenia e pancitopenia).
Esami raccomandati prima di iniziare il trattamento
Emocromo con formula leucocitaria, enzimi epatici, PCR, ANA, anti-DNA e Ac. anti-fosfolipidi, creatinemia, sedimento urinario, test di gravidanza, HBV/ HCV, HIV, screening per la tubercolosi con Rx torace e test alla tubercolina e/o dosaggio ematico di interferone gamma.

## Infezioni

Il TNF alfa svolge un ruolo cruciale nei meccanismi di difesa verso le infezioni batteriche e virali, in particolare nel reclutamento di neutrofili, eosinofili e macrofagi nel sito di infezione. Pertanto, il blocco farmacologico radicale e prolungato di tale citochina predispone in linea teorica il paziente ad un generale aumento del rischio di infezioni. In realtà, l'analisi dei principali studi non ha evidenziato un significativo aumento del rischio di infezioni rispetto al gruppo di controllo (Doran MF 2002). Tuttavia, questi dati possono non riflettere in maniera esaustiva la realtà della pratica clinica quotidiana, in quanto i rigorosi criteri di inclusione/esclusione utilizzati nel reclutamento dei pazienti ne limitano la trasferibilità ad una popolazione non selezionata. I dati relativi al rischio

infettivo generale, principalmente desunti da studi epidemiologici e da registri osservazionali, attestano un lieve aumento nella popolazione trattata con anti-TNF alfa rispetto ai pazienti trattati con farmaci DMARD (RR = 1,53 95% CI 1,41-1,65) (Listing J 2005). Tale rischio sembra interessare in particolare le infezioni respiratorie, cutanee ed erpetiche, mentre l'incidenza di infezioni gastrointestinali ed osteoarticolari non differisce tra i due gruppi (Desai SB 2006). Diversamente, per quanto attiene le infezioni gravi che richiedono o prolungano l'ospedalizzazione o che sono causa di decesso, i dati sono contrastanti. Due studi retrospettivi hanno evidenziato un aumento del rischio di infezioni gravi nella popolazione esposta ai farmaci anti-TNF alfa soprattutto nei pazienti trattati con infliximab (Salliot C, Kroesen S 2003); una meta-analisi condotta sui principali studi clinici relativi agli anticorpi monoclonali ha evidenziato un aumento dose-dipendente dell'incidenza di infezioni gravi (Bongartz T 2006). Un'analisi dei registri britannico e svedese al contrario, non mostra un aumento delle infezioni gravi nella popolazione trattata con anti-TNF alfa. (Dixon W 2006, Jacobsen LTH 2005)

### **Infezioni opportunistiche**

Il problema principale, in tale ambito, è rappresentato dalla riattivazione di una tubercolosi latente (TBC). Il TNF alfa svolge un ruolo essenziale nei meccanismi di difesa nei confronti del bacillo tubercolare, in particolare nella formazione e nel mantenimento del granuloma. Anche se negli studi controllati casi di TBC si sono verificati solamente in corso di terapia con gli anticorpi monoclonali (Ellerin T 2003), successivi studi osservazionali hanno completato tale informazione.

Sono stati infatti pubblicati i dati del registro Francese (Tubach F 2007) e i dati del registro Inglese (Dixon WG 2009) sul rischio di tubercolosi in pazienti in terapia anti-TNF. Il rischio di tubercolosi è stato maggiore nei pazienti in terapia con Ab monoclonali rispetto a quelli in terapia con etanercept; nel registro Francese il valore del rapporto standardizzato di incidenza (SIR) per TBC era 29,3 per adalimumab, 18,6 per infliximab e 1,8 per etanercept. Anche nel registro inglese il tasso di TBC nei pazienti con AR era 2-4 volte più alto nei pazienti trattati con infliximab e adalimumab rispetto a quelli trattati con etanercept. Anche i dati riportati nel "Adverse Events Reporting System" ("AERS") della FDA (Keane J 2001, Mohan VP 2001, Wallis RS 2004) hanno messo in luce un'incidenza significativamente aumentata di riattivazione tubercolare nei pazienti trattati con infliximab. La riattivazione si verifica frequentemente nel primo trimestre di trattamento ed è associata, con elevata frequenza, a manifestazioni atipiche, sovente extrapolmo-

nari e disseminate. Due recenti studi forniscono stime del problema molto vicine alla realtà clinica quotidiana, in quanto condotti dopo la standardizzazione delle procedure di screening per la TBC latente. Nel lavoro di Wolfe et al (Wolfe F, Michaud K, Anderson J 2004), è stato riportato un significativo aumento del rischio di TBC nei pazienti trattati con infliximab, pari a 61,9 casi per 100.000, significativamente superiore sia al rischio stimato nella popolazione generale (5,8-6,4 casi per 100.000), sia a quello dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con farmaci DMARD tradizionali (6,2 casi per 100.000).

***La presenza di tubercolosi in fase attiva è comunque una controindicazione assoluta al trattamento con un farmaco anti TNF.***

### **Avvertenze in caso di infezione tubercolare latente**

Esiste consenso che, nel caso in cui si sospetti una infezione tubercolare latente, il trattamento con anti-TNF possa essere ancora considerato associandolo ad un trattamento profilattico.

Il regime proposto è il seguente: isoniazide iniziato un mese prima dell'avvio del farmaco biologico e proseguito per 9 mesi. In effetti, il numero di casi di infezione tubercolare in corso di terapia con infliximab è significativamente diminuito in Spagna dopo l'emanazione di linee guida per lo screening della TBC latente in tali pazienti (Gomez-Reino JJ 2003).

I test alla tubercolina è tuttora il gold standard per lo screening della infezione tubercolare latente. Il dosaggio ematico che valuta la liberazione di IFN-gamma a seguito del contatto di leucociti ematici con antigeni tubercolari specifici (QuantIFERON-TB e T-SPOT.TB) può rappresentare un'alternativa al test alla tubercolina o affiancarsi ad esso in particolare nei soggetti in cui è elevata la probabilità di un test cutaneo falsamente negativo (pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive clinicamente rilevanti o pazienti eritrodermici) (Beglinger C 2007, Diel R 2009). Tali test vanno ripetuti annualmente nei pazienti in trattamento.

In corso di terapia con biologici è stato anche segnalato il possibile sviluppo di altre infezioni opportunistiche, specie quelle il cui contenimento è fortemente condizionato dalla formazione del granuloma (Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma) e di malattie infettive minori o più rare (Ellerin T 2003, Baghai M 2001, Chan AT 2002, Lee JH 2002, Slifman NR 2003, De Rosa FG 2003, La Montagna G 2005). Inoltre, vi è il rischio che un'infezione, una volta instaurata, diventi rapidamente sistemica con possibile esito infausto (Baghai M 2001). L'attenta valutazione dei fattori di rischio



d'infezione in generale ed il monitoraggio del paziente per cogliere i primi segni di allarme sono fondamentali.

### **Tumori solidi ed ematologici**

In corso di terapia con ciascuno dei farmaci anti-TNF alfa è stato riportato lo sviluppo di linfomi, prevalentemente di tipo non-Hodgkin (Weinblatt ME 2003, Geborek P 2002, Brown SL 2002, Kremer JM 2003), così come di rari casi di aplasia midollare e di citopenie (Marchesoni A 2003, Kuruvilla J 2003). Il rischio di sviluppare neoplasie (linfomi, in particolare) è notoriamente aumentato nei pazienti con artrite reumatoide ed appare correlato sia con la attività della malattia che con l'uso di farmaci immunosoppressivi (Wolfe F 2004). L'insieme dei dati attualmente disponibili sembra attestare un rischio aumentato nella popolazione esposta agli antagonisti del TNF alfa rispetto alla popolazione generale, ma non rispetto ai pazienti con artrite reumatoide ed analogo attività di malattia (Symmons DP 2004, Van Vollenhoven RF 2004). Tuttavia, lo studio di Geborek ha evidenziato un rischio di linfoma dieci volte superiore nei pazienti trattati con infliximab o etanercept rispetto alla popolazione di controllo, e cinque volte superiore rispetto ai pazienti trattati con farmaci tradizionali, con un incremento persistente anche dopo correzione per attività di malattia (Geborek P 2005). Al contrario, in uno studio su 19.592 pazienti affetti da artrite reumatoide, gli autori non hanno riscontrato un rischio addizionale di linfomi nei pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto alla popolazione trattata con farmaci DMARD tradizionali (Wolfe F, Michaud K 2007). Una recentissima pubblicazione dei dati provenienti dal registro Svedese che ha valutato il rischio a breve e a medio termine di neoplasia in pazienti con AR in terapia con agenti biologici anti-TNF alfa mostra che su 6366 pazienti con AR seguiti tra il gennaio 1999 e luglio 2006 nei primi 6 anni dopo l'inizio della terapia anti-TNF alfa non si è osservato alcun incrementato del rischio globale di neoplasia, né il rischio è aumentato con la durata dell'esposizione (Askling J 2009). La variabilità dei risultati ottenuti dipende da vari fattori, in particolare i dati derivanti dagli studi clinici sono influenzati dalla loro numerosità, e durata e dalla selezione della casistica. Le meta-analisi avviano alla numerosità del campione, ma non alla selezione della casistica, in particolare per quanto riguarda i gruppi di controllo; i dati da registro presentano i limiti degli studi osservazionali (Dixon W 2006).

La conflittualità di tali risultati dimostra quindi che, allo stato attuale, non è possibile alcuna conclusione definitiva. Ciò nondimeno, in attesa di ulteriori studi osservazionali "long term", è necessaria un'attenta sorveglianza clinica nei

pazienti in trattamento continuativo con farmaci antagonisti del TNF alfa.

Per quanto riguarda il rischio di tumori solidi, due iniziali studi condotti da autori svedesi concordavano nel non rilevare un aumento del rischio nella popolazione trattata con anti-TNF alfa rispetto alla popolazione generale (Askling J 2005); tali conclusioni inoltre collimavano con i risultati dei trials clinici e con gli iniziali "report" della agenzia regolatoria americana FDA, nei quali non veniva riportato alcun rischio aggiuntivo di neoplasie. Inoltre la tipologia delle neoplasie segnalate non differiva tra le diverse popolazioni trattate, fatta eccezione per un significativo incremento dei tumori della pelle (non-melanomatosi) nei pazienti trattati con antagonisti del TNF alfa nello studio di Askling.

A tale proposito, lo studio di Chakravarty confermava la presenza di un lieve aumento del rischio (OR = 1,24) di tumori cutanei non-melanomatosi nei pazienti con artrite reumatoide trattati con farmaci anti-TNF alfa (Chakravarty EF 2005).

Nel 2006, una meta-analisi dei principali trial clinici randomizzati è stata condotta per valutare l'incidenza di infezioni gravi e di neoplasie nella popolazione trattata con i due anticorpi monoclonali (etanercept non è stato incluso) (Bongartz T 2006). I risultati dello studio, oggetto di numerose critiche (Wolfe F Michaud K 2007), hanno evidenziato un aumento dose-dipendente del rischio di neoplasie triplicato (OR = 3,3; 95% CI, 1,3-9,1) nella popolazione trattata con anti-TNF alfa, in particolare nel sottogruppo esposto al dosaggio superiore (es. infliximab >6 mg/kg ogni 8 settimane) (Bongartz T 2006). Più recentemente, uno studio osservazionale condotto su 13.000 pazienti affetti da artrite reumatoide ha confermato il significativo incremento del rischio di tumori della pelle non-melanomatosi (OR = 1,5; 95% CI 1,2-1,8) e di melanoma (OR = 2,3; 95% CI 0,9-5,4) nei pazienti trattati con farmaci biologici, ma non il rischio di altre neoplasie e di linfomi (Wolfe F 2007).

### **Scompenso cardiaco congestizio**

Lo scompenso cardiaco congestizio di classe NYHA III o IV costituisce una controindicazione assoluta alla utilizzazione degli antagonisti del TNF alfa per il sostanziale pericolo di peggioramento del quadro e di aumentato rischio di morte del paziente (Chakravarty EF 2003, Mann DL 2002, Kwon HJ 2003).

Tale informazione deriva principalmente dai risultati degli studi "RECOVER/RENAISSANCE" (etanercept) e "ATTACH" (infliximab), nei quali i due farmaci erano stati impiegati in pazienti affetti da scompenso cardiaco classe NYHA III-IV, nell'ipotesi che elevati livelli di TNF alfa correlassero inversamente con la funzione inotropica cardiaca

(Chakravarty EF 2003, Mann DL 2002). Entrambi gli studi sono stati prematuramente interrotti per la mancata riduzione della mortalità e per la presenza di un trend verso una peggiore prognosi nei pazienti trattati con anti-TNF $\alpha$ , in particolare utilizzando infliximab ad alto dosaggio (10 mg/kg). Inoltre, sia con etanercept che con infliximab sono stati successivamente riportati casi di scompenso cardiaco congestizio esordito ex-novo, in assenza di fattori di rischio identificabili, spesso in soggetti di età inferiore ai 50 anni (Kwon HJ 2003). Tuttavia, un recente studio focalizzato su tale problematica, pur evidenziando un aumento del rischio di scompenso cardiaco tra i pazienti affetti da artrite reumatoide rispetto alla popolazione di controllo (artrosi), non ha riscontrato un incremento nell'incidenza dei casi di scompenso cardiaco tra i pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto a quella registrata in pazienti trattati con DMARDs tradizionali (Wolfe F, Michaud K. 2004). Inoltre, i dati di sicurezza del registro svedese hanno evidenziato un'incidenza inferiore di eventi cardio-vascolari (infarto acuto, stroke) nei pazienti trattati con infliximab o etanercept rispetto alla popolazione non trattata (Curtis JR 2007).

### **Malattie demielinizzanti**

Un possibile evento avverso in corso di trattamento con farmaci anti-TNF alfa è rappresentato dalla comparsa e/o riaccensione di malattie demielinizzanti (sclerosi multipla, neurite ottica, mielite trasversa, sindrome di Guillain-Barré, polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante). Tali manifestazioni, inizialmente descritte soprattutto con etanercept (Mohan N, Edwards ET 2001), sono state riportate con tutti i farmaci antagonisti del TNF alfa, ma la numerosità dei casi non sembra eccedere la frequenza attesa di tali malattie nella popolazione generale. Particolarmente a rischio di sviluppo di tali manifestazioni sembrerebbero essere i pazienti affetti da patologia infiammatoria intestinale (Gupta G 2001). Tutti i casi sinora segnalati hanno presentato una stretta correlazione temporale con l'inizio della terapia con anti-TNF alfa, la cui sospensione ha determinato la risoluzione parziale o com-

pleta del quadro neurologico nella totalità dei pazienti (Desai SB 2006). Inoltre, la ricomparsa delle manifestazioni neurologiche dopo reintroduzione di etanercept è stata evidenziata in un caso (Mohan N, Edwards ET 2001). Pertanto, pur non potendo escludere la casuale comparsa delle due patologie nello stesso paziente, è verosimile che il trattamento con farmaci anti-TNF alfa possa dar luogo alla slatentizzazione di una patologia demielinizzante la cui presenza in anamnesi è da considerare come criterio di esclusione al trattamento.

### **Immunogenicità**

Anticorpi antinucleo, antifosfolipidi e anti DNA si possono sviluppare durante il trattamento con anti TNF alfa. Si tratta per lo più di una risposta a breve termine (IgM mediata) che solitamente scompare alla sospensione del trattamento (Collamer AN 2008).

In considerazione delle conoscenze tuttora limitate sul profilo di efficacia e sicurezza, l'impiego ottimale dei farmaci biologici anti TNF alfa dovrebbe avvenire nell'ambito di programmi strutturati di valutazione post-marketing (registri clinici e/o studi di coorte).

**Utilizzo di vaccini.** Non ci sono dati disponibili sulla risposta a vaccinazioni con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti sottoposti a terapia con anti-TNF alfa. Si raccomanda pertanto di non somministrare vaccini vivi in corso di trattamento con anti TNF alfa.

### **Indicatori di monitoraggio della raccomandazione**

La scelta dello specifico principio attivo dovrà essere motivata in rapporto alle condizioni sopra definite .

Compilazione trimestrale di una scheda di monitoraggio clinico che evidenzii i risultati ottenuti con ciascun anti TNF utilizzato; i risultati dovranno essere espressi come:

- DAS<sub>28</sub> (ogni 3 mesi);
- HAQ (ogni 6 mesi);
- Danno strutturale (ogni 6-12 mesi per il primo anno di trattamento poi ogni 12-24 mesi);
- eventi avversi.

## Quesito 5

### Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotrexate, leflunomide, ciclosporina ecc.)?

#### RACCOMANDAZIONE

L'efficacia degli anti TNF (su sintomi, limitazioni funzionali e progressione radiologica) è maggiore se associati al MTX senza un rilevante aumento degli eventi avversi; l'associazione con MTX sembra inoltre ridurre l'incidenza dei casi di sospensione del trattamento (studi osservazionali).

Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto all'efficacia dell'associazione fra anti TNF alfa e gli altri DMARDs.

Il farmaco anti TNF alfa potrà comunque essere associato al DMARDs in corso al momento in cui si rendesse necessaria l'associazione.

#### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Esistono alcuni studi sperimentali e 2 studi osservazionali prospettici ben descritti in una revisione sistematica (*Donahue KE 2008*) che hanno valutato l'efficacia dell'associazione fra un farmaco biologico e un DMARDs tradizionale e che hanno dimostrato che adalimumab, etanercept, infliximab, o rituximab associati a MTX presentano risultati superiori al farmaco biologico da solo.

In particolare in un RCT il gruppo che riceveva MTX + adalimumab raggiungeva un ACR<sub>50</sub> nel 59% rispetto al solo adalimumab in cui l'ACR<sub>50</sub> era del 37%. In un altro studio i pazienti che assumevano etanercept + MTX raggiungevano la remissione nel 35% vs 16% nel gruppo col solo etanercept. In entrambi gli studi citati l'associazione fra biologici e MTX induceva un miglioramento della capacità funzionale e della qualità della vita superiore rispetto al biologico da solo. In uno studio su pazienti naive con Early RA aggressiva l'associazione ha indotto un ACR<sub>50</sub> migliore rispetto alla monoterapia.

In un altro studio nei pazienti che assumevano infliximab+MTX si osserva una migliore abilità funzionale a 12 mesi rispetto al controllo anche se la differenza a favore dell'associazione era modesta. Un followup a 2 anni dimostrava inoltre una minore progressione radiologica nel gruppo trattato con l'associazione anche se l'attività di malattia era sovrapponibile fra i due gruppi. Anche gli eventi avversi non differivano nel gruppo di associazione rispetto al controllo a 2 anni.

Due studi in cui si confrontava adalimumab + MTX vs MTX o infliximab+MTX vs MTX in pazienti naive con early arthritis aggressiva l'associazione produceva risultati clinici e radiologici migliori rispetto al MTX da solo (ACR<sub>50</sub> 59% vs 43% nel gruppo adalimumab e remissione clinica nel 31% vs. 21% nel gruppo infliximab 6 mg e 31% vs. 15% nel gruppo infliximab 3 mg). In entrambi gli studi si osserva inoltre un più consistente miglioramento della

capacità funzionale e della qualità della vita nei gruppi trattati con l'associazione. La frequenza degli eventi avversi è simile nei due gruppi.

In un unico studio l'associazione di etanercept + sulfasalazina non ha invece dimostrato migliori risultati rispetto all'etanercept da solo rispetto all'efficacia. Il gruppo trattato con l'associazione ha però presentato una maggior frequenza di infezioni (31% vs. 13%) e di altri eventi avversi (72% vs. 29%) rispetto alla sulfasalazina da sola.

L'efficacia dell'associazione fra leflunomide ed un farmaco biologico non deriva da studi sperimentali, ma da studi osservazionali precisamente dall'analisi dei registri. Un'analisi del registro svizzero (Finckh A 2009) dal 1996 al 2006 ha esaminato i risultati clinici in 1218 pazienti trattati con una associazione; nel 69% dei casi al biologico era associato il MTX, nel 21% la leflunomide, nel 10% dei casi veniva associato un altro DMARDs tradizionale.

Pur nella difficoltà di confrontare gruppi realmente simili, non sono state evidenziate differenze rilevanti nei gruppi di associazione confrontati rispetto alla progressione del danno radiologico, la disabilità o l'attività dell'AR.

Dal registro tedesco (Strangfeld A 2009) (1769 paz trattati con una associazione fra un biologico e un DMARDs tradizionale, 1375 associavano il MTX e 394 la leflunomide) emerge che i pazienti trattati con la leflunomide erano in media più anziani e con una maggiore attività di malattia (in particolare il gruppo trattato con l'associazione leflunomide+infliximab). Anche in questo caso pur con i limiti di confrontabilità dei gruppi non sono emerse differenze sostanziali di efficacia; il gruppo che ha assunto la leflunomide ha però avuto una percentuale più elevata di sospensione del trattamento.

#### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Indicare la associazione scelta o motivare l'eventuale mancato utilizzo dell'associazione.

## Quesito 6

## Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?

### RACCOMANDAZIONE

Il panel raccomanda di **NON** associare fra loro i farmaci biologici attualmente disponibili; gli studi eseguiti dimostrano infatti una maggiore incidenza di eventi avversi in assenza di maggiore efficacia clinica.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Attualmente non ci sono dati consolidati a favore dell'associazione fra 2 farmaci biologici; uno studio che confrontava l'associazione di etanercept + anakinra (Genovese MC 2004) non ha dimostrato la superiorità dell'associazione rispetto al solo etanercept evidenziandone però un netto aumento degli eventi avversi. (14.8% vs. 2.5%)

In un altro studio (Weinblatt M, Combe B 2006) in cui si valutava la sicurezza di abatacept associato ad anakinra, adalimumab, etanercept, o infliximab si conferma una maggior frequenza di eventi avversi per l'associazione.

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

L'indicatore è l'evento sentinella della presenza di una associazione fra farmaci biologici.

## Quesito 7 Quanti anti TNF alfa si possono fare in successione?

### RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro concorda che in caso di mancata risposta clinica (fallimento del primo anti TNF alfa) si potrà procedere alla somministrazione di un secondo anti TNF alfa. Non ci sono criteri per la scelta del 2° anti TNF alfa. Si concorda inoltre che in caso di insuccesso non è giustificato un ulteriore switch.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Quando si rende necessaria la sospensione del trattamento con il primo anti TNF alfa è giustificato il tentativo terapeutico con una molecola analoga (first time switch), sia nel caso di fallimento per inefficacia, sia per effetti collaterali (Wick MC 2005, Van Vollenhoven R, Harju A 2003).

Nessuno studio randomizzato controllato in realtà ha valutato la efficacia di un secondo anti-TNF alfa, utilizzato in caso di inefficacia del primo, nell'inibire la progressione radiologica del danno articolare.

Gli studi osservazionali e di registro ad oggi disponibili dimostrano che la percentuale di fallimento del 2° anti TNF alfa è inferiore a quella del 1° trattamento e in genere non supera il 15%; anche la durata media del 2° trattamento con anti TNF alfa è significativamente superiore a quella del primo (Hjardem E 2007).

Le variabili che sembrano predire l'efficacia del 2° trattamento sono la giovane età, la minore disabilità all'HAQ e valori elevati di DAS<sub>28</sub>.

C'è una maggiore probabilità di risposta favorevole in caso di sospensione per la comparsa di eventi avversi piuttosto che per inefficacia. (Furst DE 2007, Hyrich KL 2007, Karlsson JA 2008).

Le condizioni che determinano la necessità di uno switch per inefficacia della risposta clinica sono quelle stabilite al quesito 2.

La perdita di efficacia deve essere verificata in due controlli successivi a distanza di due mesi. Si deve inoltre verificare l'effettivo utilizzo del farmaco al dosaggio pieno e tenere in considerazione le eventuali sospensioni momentanee a seguito di eventi infettivi e/o interventi chirurgici.

Prima della sostituzione dell'anti TNF alfa occorre considerare:

- l'incremento posologico del farmaco se previsto in scheda tecnica
- l'associazione con un DMARDs a dosaggio congruo e/o la sostituzione con un altro DMARDs.

In caso di reazione allergica grave al 1° anti TNF alfa non è controindicato l'utilizzo di un farmaco analogo purché ciò avvenga sotto stretta sorveglianza clinica.

È opportuno un congruo periodo di sospensione prima dello switch.

Lo switch al 2° anti TNF alfa in caso di comparsa di effetti collaterali gravi (sepsi, infezioni opportunistiche gravi, malattia demielinizante, neoplasia) è controindicato.

Non esiste un ordine prestabilito per l'utilizzo degli anti TNF alfa e per lo switch al 2° trattamento. Gli studi osservazionali di registro indicano che lo switch più praticato è il passaggio da infliximab ad etanercept e da infliximab ad adalimumab, ma tutte le opzioni sono state utilizzate e sono possibili (Karlsson JA 2008).

È consigliato il passaggio dalla molecola anti-recettoriale (etanercept) agli anticorpi monoclonali in caso di uveite.

L'inefficacia di un anticorpo monoclonale e di un farmaco anti recettoriale predice usualmente il 3° fallimento e pertanto il 2° switch non è giustificato (Solau-Gervais E 2006, Karlsson JA 2008).

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

La scelta del 2° trattamento deve essere giustificata. I parametri di monitoraggio clinico che mostrano i risultati ottenuti col primo trattamento dovranno essere espressi come:

- DAS<sub>28</sub>
- HAQ
- Danno strutturale
- eventi avversi

Si dovrà inoltre specificare la motivazione clinica che ha portato al passaggio ad un altro trattamento: e precisamente i casi di fallimento primario e i casi di fallimento secondario (per la comparsa di eventi avversi o la perdita di efficacia nel tempo).

L'eventuale presenza di un secondo switch dovrà essere indicata e giustificata.

## Quesito 8

## Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti TNF alfa in caso di risposta positiva?

### RACCOMANDAZIONE

La valutazione di efficacia del trattamento con anti TNF alfa deve essere eseguita entro 6 mesi dall'inizio dello stesso.

In caso di risposta positiva il trattamento sarà continuato.

In caso di remissione prolungata (paziente clinicamente stabile a due controlli successivi a distanza di 6 mesi e in terapia stabile) la riduzione della dose (all'interno delle dosi registrate) o la sospensione del trattamento potranno essere considerate.

Non esistono ad oggi criteri condivisi per decidere la modalità di sospensione del trattamento in caso di remissione prolungata.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Non ci sono ad oggi dati solidi per stabilire se un anti TNF alfa può essere sospeso nei "responder" al trattamento. La risposta potrebbe venire da alcuni studi indipendenti in corso.

I dati derivati dal registro inglese (Hyrich KL, Watson KD 2008) suggeriscono che i pazienti che sospendono il trattamento non hanno gli stessi risultati di quelli che continuano; ma i dati derivati dagli studi osservazionali sono di difficile interpretazione.

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Numero e % di pazienti in cui l'anti TNF alfa viene sospeso per la presenza di una remissione prolungata.
- Numero e % di pazienti in cui il dosaggio dell'anti TNF alfa viene ridotto per la presenza di una remissione prolungata.
- Numero e % di pazienti in cui il trattamento rimane sospeso per remissione completa.

## Quesito 9 Quale posto in terapia per il rituximab?

### RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro, concorda che il rituximab, in combinazione col MTX, rappresenta l'opzione terapeutica in presenza di **tutte** le seguenti condizioni:

- AR attiva\* (vedi definizione a pag. 8)
- fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs
- fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti TNF alfa

*\*Alcuni dati depongono per una maggiore efficacia del rituximab in presenza di positività del fattore reumatoide.*

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Le raccomandazioni del documento di TA del Nice (NICE TA August 2007) sull'utilizzo del rituximab nella terapia della artrite reumatoide sono le seguenti: "rituximab in combinazione al metotressato è una opzione terapeutica raccomandata nella terapia della artrite reumatoide attiva grave per i pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza agli altri farmaci antireumatici in grado di modificare la malattia, con inclusione del trattamento con almeno un inibitore del TNF alfa."

### Benefici e rischi del rituximab

#### Benefici

Diversi studi osservazionali hanno suggerito che l'efficacia di un successivo trattamento anti-TNF dipende dal motivo della sospensione del primo trattamento (sospensione primaria o sospensione secondaria per la comparsa di eventi avversi o la perdita di efficacia nel tempo).

In uno studio multicentrico, doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (REFLEX) in pazienti con inadeguata risposta ad uno o più agenti anti-TNF alfa, il rituximab (2 infusioni di 1 gr a distanza di 2 settimane) associato a MTX si è dimostrato più efficace del placebo associato al MTX alla 24<sup>a</sup> settimana di trattamento (Cohen SB 2006). Una risposta ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>50</sub> era ottenuta rispettivamente nel 51% e 27% dei pazienti trattati con rituximab rispetto al 18% e 5% dei pazienti trattati con placebo.

Nei pazienti trattati con rituximab si osservava un trend verso una ridotta progressione radiologica del danno articolare. Il raggiungimento di una buona risposta EULAR alla settimana 24 era mantenuto o migliorato da cicli ripetuti di rituximab. L'efficacia di tale farmaco era inoltre superiore nei pazienti con inadeguata risposta ad un singolo anti-TNF

alfa quando comparata ai pazienti con inefficacia a due o più anti-TNF alfa. Limite di questo studio è il non aver comparato rituximab ad un comparatore rilevante (leflunomide o secondo o terzo agente anti-TNF alfa).

Nell'estensione in aperto dello studio precedente il rituximab ha dimostrato di essere in grado di rallentare l'evoluzione radiologica nei pazienti (in terapia con MTX) con inadeguata risposta/intolleranza agli inibitori del TNF alfa (Keystone E 2009). Anche se nessun studio randomizzato, doppio cieco, testa a testa è stato condotto in una popolazione di pazienti con inadeguata risposta agli anti-TNF alfa, i dati provenienti dagli studi osservazionali hanno evidenziato che il trattamento con rituximab è più efficace del passaggio ad un altro agente anti-TNF alfa nei pazienti con artrite reumatoide attiva e inadeguata risposta ad almeno un agente anti-TNF.

Finckh et al. hanno osservato una riduzione media del DAS<sub>28</sub> di -1,61 (95% CI: -1,97 - 1,25) nei pazienti in trattamento con rituximab rispetto ad una riduzione di -0,98 (95% CI: -1,33 -0,62) nei pazienti in terapia con altro anti-TNF alfa al sesto mese di trattamento (Finckh A 2007).

I dati del registro svizzero hanno evidenziato che l'efficacia della terapia con rituximab rispetto a quella con altro anti-TNF alfa (misurata come miglioramento del DAS<sub>28</sub>) in pazienti che sospendevano la precedente terapia anti-TNF alfa dipendeva dal motivo della sospensione. In caso di sospensione per inefficacia il miglioramento del DAS<sub>28</sub> a 6 mesi era significativamente superiore a quello di una altra terapia anti-TNF alfa (-1,34 verso -0,93, p = 0,03), mentre in caso di sospensione per altre cause (in particolare effetti collaterali) non vi erano differenze tra le due terapie.

Il ritrattamento con un 2° ciclo di rituximab non è efficace in pazienti che non mostrano miglioramento clinico dopo il primo ciclo di

terapia (Finckh A, Ciurea A 2009).  
Il gruppo di lavoro considerate le raccomandazioni del NICE, i risultati degli studi osservazionali e degli RCTs concorda che il rituximab in associazione al MTX rappresenti un'opzione terapeutica in pazienti con AR attiva in caso di inefficacia o intolleranza al trattamento con almeno un inibitore del TNF alfa.

## Rischi

Le controindicazioni assolute al trattamento con rituximab sono le seguenti:

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"><li>- Infezioni attive gravi (ad es. tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche, infezione da HBV)</li><li>- pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. ipogammaglobulinemia o laddove i valori di CD4 o CD8 sono molto bassi)</li><li>- scompenso cardiaco grave (classe IV New York Heart Association) o malattia cardiaca grave e non controllabile.</li></ul>

## Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso del rituximab

**Reazioni infusionali.** Il rituximab è associato a reazioni infusionali, che possono essere correlate al rilascio di citochine e/o di altri mediatori chimici. Per le misure di prevenzione si rimanda in scheda tecnica. La premedicazione con glucocorticoidi endovena riduce significativamente l'incidenza e la severità di questi eventi avversi.

Alla prima infusione di rituximab sono state descritte reazioni infusionali in circa il 35% dei trattati; tale percentuale si riduce con le somministrazioni successive. La somministrazione di corticosteroidi ev si è dimostrata efficace nel ridurre la frequenza e la gravità delle reazioni da infusione (Smolen J S, Keystone EC 2007).

**Malattie cardiache.** Non ci sono dati relativi alla sicurezza di rituximab nei pazienti con scompenso cardiaco moderato (classe III NYHA) o malattia cardiaca grave e non controllabile. Nei pazienti trattati con rituximab, si è osservato che condizioni preesistenti di ischemia cardiaca, quali l'angina pectoris, sono divenute sintomatiche, così come fibrillazione e flutter atriale. Durante l'infusione di rituximab si può verificare ipotensione, è pertanto opportuno un attento monitoraggio dei valori pressori.

**Infezioni.** Prima di iniziare un ciclo di trattamento con rituximab, i pazienti devono essere valutati per qualsiasi rischio potenziale di infezioni.

In realtà dagli studi non sembra emergere un aumento di infezioni gravi nei pazienti trattati con rituximab (C Salliot, M Dougados 2009).

Casi molto rari di riattivazione dell'epatite B sono stati riportati in soggetti che hanno ricevuto rituximab incluse segnalazioni di epatite fulminante ad esito fatale. La maggior parte di questi soggetti riceveva, in realtà, anche chemioterapia citotossica. Il trattamento con rituximab è comunque controindicato nei pazienti con epatite B attiva (Smolen JS, Keystone EC 2007).

Casi molto rari di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) sono stati riportati in seguito all'impiego di rituximab per il trattamento dell'artrite reumatoide e di patologie autoimmuni inclusi il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e la vasculite. Questi casi hanno coinvolto pazienti con più fattori di rischio per la PML, inclusi la patologia di base e la terapia immunosoppressiva a lungo termine o la chemioterapia.

**Utilizzo di vaccini** La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi in corso di terapia con rituximab non è stata studiata. Perciò la vaccinazione con vaccini con virus vivo è controindicata durante la terapia con rituximab.

I pazienti trattati con tale farmaco possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo (inattivato o da ingegneria genetica). Comunque, le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono essere ridotte. In uno studio randomizzato, pazienti con artrite reumatoide trattati con rituximab e MTX hanno avuto percentuali di risposta sovrapponibili a quelle dei pazienti che hanno ricevuto solo MTX; comunque le risposte ai vari vaccini possono essere ridotte. Se vengono richieste vaccinazioni con virus non vivo durante la terapia con rituximab, queste devono essere completate almeno 4 settimane prima dell'inizio del successivo ciclo (Bingham CO 3rd 2010).

**Neoplasie.** Sulla base dell'esperienza limitata con rituximab nei pazienti affetti da artrite reumatoide non si può escludere, al momento, un possibile rischio di sviluppo di tumori solidi, sebbene i dati attuali non sembrano suggerire un incremento di tale rischio. (Khraishi M 2009).

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Numero e % di pazienti in trattamento con rituximab
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo il fallimento/la non tollerabilità di 1 anti TNF alfa
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo fallimento/la non tollerabilità di 2 anti TNF alfa.



## Quesito 10 Quale posto in terapia per l'abatacept?

### RACCOMANDAZIONE

Il Panel concorda che l'Abatacept, in combinazione col MTX rappresenta una opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva (vedi definizione a pag. 8)
- Fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs
- Fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti TNF alfa

Non essendo disponibili studi di confronto fra abatacept e rituximab o fra abatacept e anti TNF alfa il confronto con tali farmaci può avvenire solo in modo indiretto. Analogamente a quanto raccomandato dal TA del NICE nella definizione del suo posto in terapia nel singolo caso clinico si dovrà considerare anche il rapporto costo beneficio.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

La maggior parte degli studi disponibili sia per rituximab sia per abatacept confrontano il principio attivo col placebo; il numero di pazienti studiati (per efficacia e sicurezza) e quindi il numero di evidenze, sono maggiori per il rituximab.

Non sono ad oggi disponibili studi di confronto diretto fra rituximab e abatacept. Dopo il fallimento di un primo trattamento con un anti TNF alfa la scelta della strategia terapeutica dovrà quindi essere decisa caso per caso considerando le caratteristiche del singolo paziente.

### Benefici e rischi dell'abatacept

#### Benefici

È stata recentemente pubblicata una revisione della letteratura (Maxwell L 2009) che ha individuato 7 studi randomizzati controllati (2908 pazienti) in cui l'abatacept solitamente in associazione con un DMARDs (in un solo studio di piccole dimensioni l'abatacept era associato all'etanercept) è stato confrontato col placebo. Un unico studio a tre bracci ha confrontato l'abatacept e infliximab verso placebo; la numerosità del campione non ha consentito un confronto diretto fra i due farmaci biologici.

La revisione mostra una probabilità doppia dell'abatacept rispetto al placebo di raggiungere un ACR<sub>50</sub> dopo un anno di trattamento. Il gruppo trattato con abatacept presenta un maggior numero di infezioni rispetto al placebo; l'associazione con etanercept aumenta la frequenza degli eventi avversi. La revisione conclude per una efficacia e sicurezza del farmaco e sulla inopportunità di associarlo ad altro farmaco biologico; tale giudizio però è basato su pochi studi di piccole dimensioni e breve durata.

Il numero e le dimensioni degli studi che valutano efficacia e sicurezza del rituximab è maggiore.

Uno studio condotto su pazienti MTX-naive con "early reumatoid arthritis (<2 anni) ha dimostrata l'efficacia, sicurezza e tollerabilità dell'Abatacept associato all'MTX nei confronti dell'MTX da solo (Becker JC 2009).

### Abatacept vs Rituximab

Non essendo disponibili studi di confronto diretto fra i due farmaci i criteri sui quali basare la scelta dell'uno rispetto all'altro possono solo basarsi su confronti indiretti (Smolen JS 2007, Singh JA 2010) e su considerazioni cliniche. Come raccomandato dal TA NICE (NICE April 2008) nella definizione del suo posto in terapia nel singolo caso clinico si dovrà considerare anche il rapporto costo beneficio.

Gli scenari clinici in cui abatacept può essere considerato sono due:

- risposta inadeguata dopo 12-16 settimane dall'inizio del trattamento con rituximab (risposta inferiore ad ACR<sub>20</sub> e/o considerevole attività residua di malattia - DAS 28 > 3.2 - ) o peggioramento (incremento del DAS 28 > 0,6) dopo una iniziale risposta
- intolleranza: ipersensibilità al rituximab, neutropenia indotta dal rituximab.

### Rischi

Le controindicazioni assolute al trattamento con abatacept sono le seguenti:

#### Controindicazioni assolute

Infezioni gravi ed incontrollate come sepsi e infezioni opportunistiche

## **Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso dell'abatacept**

**Infezioni.** Sono state riportate gravi infezioni, incluse sepsi e polmonite, con l'uso di abatacept

Gli studi pilota controllati con placebo attualmente disponibili non hanno mostrato un aumento della tubercolosi. Tuttavia, i pazienti devono essere valutati per uno stato di tubercolosi latente prima di iniziare il trattamento con abatacept.

Le terapie con farmaci biologici in generale sono state associate ad una possibile riattivazione dell'epatite B (Salliot C 2005).

**Neoplasie.** Negli studi clinici controllati la frequenza di neoplasie nei pazienti trattati con abatacept e in quelli trattati con placebo sono state rispettivamente dell'1,4% e dell'1,1%.

Per quanto riguarda la segnalazione di un possibile incremento di neoplasie correlato al trattamento con Abatacept l'ultimo studio pubblicato ha concluso che la prevalenza di neoplasie è sovrapponibile a quella della popolazione affetta da artrite reumatoide con prognosi severa (Khraishi M 2009, Simon TA 2009).

**Reazioni autoimmuni.** Teoricamente il trattamento con abatacept potrebbe aumentare il rischio di processi autoimmuni. Negli studi clinici controllati con placebo, il trattamento con abatacept non ha portato ad un aumento dalla formazione di autoanticorpi, come anticorpi antinucleari e anticorpi anti dsDNA.

**Vaccinazioni.** I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. Non sono disponibili dati sufficienti sugli effetti delle vaccinazioni con vaccini attenuati nei pazienti che ricevono abatacept (HAS guideline 2007).

## **Indicatori di monitoraggio della raccomandazione**

- Numero e % di pazienti in trattamento con abatacept
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo il fallimento/la non tollerabilità di 1 anti TNF alfa.
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo fallimento/la non tollerabilità di 2 anti TNF alfa.
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo il fallimento/la non tollerabilità di rituximab.

## **Quesito 11** Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

### **RACCOMANDAZIONE**

Il gruppo di lavoro raccomanda l'esecuzione, in particolare nell'ambito di programmi di ricerca indipendente, di diverse tipologie di studi, quali ad esempio:

1. studi di confronto testa-testa tra differenti trattamenti impiegati nell'induzione della remissione clinica e del mantenimento della remissione a breve-medio termine (valutazioni a 6 mesi-1 anno);
2. studi di strategie terapeutiche a più lungo termine (valutazioni a 2-3 anni) per mantenere la remissione e ridurre i rischi ed i costi connessi ai trattamenti; in particolare, uno studio per valutare la persistenza della risposta terapeutica/remissione nei pazienti dopo la sospensione del biologico, in corso della sola terapia di mantenimento con DMARDs;
3. studi predittivi della risposta clinica ed individuazione di fattori prognostici e biomarker;
4. studi di efficacia in varianti cliniche escluse dalla sperimentazione clinica;
5. studi che valutino strategie di comunicazione, rivolti sia ai medici sia ai pazienti, per una maggiore consapevolezza circa l'efficacia ed i rischi dei trattamenti .

## BIBLIOGRAFIA

- Askling J, Foreb CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct;64(10):1421-6.
- Askling J, Van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Foreb CM, Baecklund E, Dackhammar C, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Dahlqvist SR, Saxne T, Klareskog L. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor therapy. Does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009 60,11, 3180–3189.
- Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:653-6.
- Becker JC, Covucci A, Helfrick R, Bathon Gomez-Reino J, Grassi W, Haraoui B, Shergy W, Park SH, Genant H, Peterfy C, Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P: Clinical efficacy and safety of abatacept in rheumatoid methotrexate-naïve patients with early Arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68;1870-1877;
- Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, Zellweger JP. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(43-44):620-2.
- Bingham III CO, Looney JO, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kelman A. Immunization Responses in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Rituximab. *Results From a Controlled Clinical Trial Arthritis Rheum.* 2010; 62, (1) 64–74
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295:2275-85.
- Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3151-8
- Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec; 54(12):3761-73.
- Brown AK, Roberts TE, Wakefield RJ, Karim Z, Hensor E, O'Connor PJ, Emery P. The challenges of integrating ultrasonography into routine rheumatology practice: addressing the needs of clinical rheumatologists. *Rheumatology (Oxford).* 2007 May; 46(5):821-9.
- Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct; 58(10):2958-67.
- Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol.* 2005;32:2130-5.
- Chan AT, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 47-8.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al for the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and

- safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
- Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Bat-tafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008; 59 :996-1001.
  - Cottin V, Tebib J, Souquet PJ, Bernard JP, Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 199-6;109:933–938.
  - Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, Burgess M, Xie A, Braun MM. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonist. *Rheumatology* 2007;46:1688-93.
  - Deighton C, Hyrich K. International guidelines on access to biologic therapy: why the differences and which is best? *Nature Reviews Rheumatology* 2008; 4, 520–521.
  - De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Del-laripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24: 477-82.
  - Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:757-90.
  - Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases. *Pneumologie.* 2009;63(6):329-34
  - Dixon W, Watson K, Hyrich K et al. The incidence of serious infections is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF drugs compared to those treated with traditional DMARDs: results from a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (supplement): S738 (abstract).
  - Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):111.
  - Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008;148:124-34.
  - Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2287-93.
  - Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3013-22.
  - EMEA public statement on leflunomide – pancytopenia and serious hepatic reactions. March 2001. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Arava/561101en.pdf>
  - Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loët X, Goupille P, Guillemin F, Ravaud P, Cantagrel A, Dougados M, Puéchal X, Sibilia J, Soubrier M, Mariette X, Combe B. Club Rhumatismes et Inflammation; Société Française de Rhumatologie. *Joint Bone Spine.* 2007 Dec; 74 (6):627-37.
  - Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:1417-23.
  - Finckh A, Dehler S, Gabay C on behalf of the SCQM doctors. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study *Ann Rheum Dis* 2009;68:33–39
  - Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis.* 2009 May 15.
  - Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis.* 2009 Apr 27.

- Freeston JE, Bird P, Conaghan PG. The role of MRI in rheumatoid arthritis: research and clinical issue. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:95-101.
- Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):893-9.
- Furst DE, Keystone CE, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, Kalden JR, Braun J, Bresnihan B, Burmester GR, De Benedetti F, Doerner T, Emery P, Gibofsky A, Kavanaugh A, Kirkham B, Schiff M H, Sieper J, Singer N, Van Riel PLCM, Weinblatt ME, Weisman MH, Winthrop K. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009; *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 1):i2-i29.
- Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 793-8.
- Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, Olsson H, Jacobsson LT. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:699-703.
- Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, Bekker P; 20000223 Study Group. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(5):1412-9
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2122-7.
- Griffiths GEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4:1-125.
- Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2005;129:819-26.
- HAS guideline 2007 Polyarthrite rhumatoïde: prise en charge en phase d'état. <http://www.has-sante.fr>
- Hjardem E, Østergaard M, Pødenphant J, Tarp U, Andersen LS, Bing J, Peen E, Lindegaard HM, Ringsdal VS, Rødgaard A, Skøt J, Hansen A, Mogensen HH, Unkerskov J, Hetland ML. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1184-9.
- Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP and Silman AJ for the British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:13-20.
- Hyrich KL, Watson KD, Isenberg D. Symmons DPM on behalf of the BSR Biologics Register: The British Society for Rheumatology Biologics Register: 6 years on. *Rheumatology* 2008; 47:1441-1443
- Jacobsen LTH, Turesson C, Gulfe A et al. No increase in severe infections and rheumatoid arthritis patients treated with TNF blockers. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (supplement): S341 (abstract).
- Karim Z, Wakefield RJ, Conaghan PG et al. The impact of ultrasonography on diagnosis and management of patients with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2932-2933.
- Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Apr;47(4):507-13
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD,

- Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098-104.
- Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:216-21.
  - Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36 Suppl 82:25-32.
  - Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Jackson CG, Atkins KM, Feng A, Burge DJ. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1493-9.
  - Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti TNF alpha therapy. *Rheumatology.* 2003; 42:617-21.
  - Kuruvilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S, Naiman SC. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol.* 2003; 71: 396-8.
  - Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 807-11.
  - La Montagna G, Valentini G. Listeria monocytogenes meningitis in a patient undergoing etanercept treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:121.
  - Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, Wise RP, Brown SL, Udall JN Jr, Braun MM. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2565-70.
  - Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J, Schneider M, Zink A. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3403-12
  - Mann DL, McMurray JJ. Presentation of results of the REINASSANCE, RECOVER and RENEWAL studies Heart failure 2002, Meeting. Oslo, Norway, 8-11 June 2002.
  - Marchesoni A, Arreghini M, Panni B, Battafarano N, Uziel L. Life-threatening reversible bone marrow toxicity in a rheumatoid arthritis patient switched from leflunomide to infliximab. *Rheumatology.* 2003; 42: 193-4.
  - Maxime Dougados et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems of synovitis and comparison to clinical examination: Results from a prospective multi-center study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* published online 9 Sep 2009.
  - Maxwell L, Singh JA: Abatacept for rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2009
  - Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, Tsai MM, Flynn JL, Chan J. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun.* 2001;69:1847-55.
  - Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2862-9.
  - NICE TA (October 2007) Adalimumab, etanercept and onfliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance 130: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA130guidance.pdf>
  - NICE TA (August 2007) Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance 126: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA126guidance.pdf>
  - NICE TA (April 2008) Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance 141: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA141guidance.pdf>
  - Naredo E, Moller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler Ultrasonographic Monitoring of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:2248–56.

- Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valeini G, Meroni P, Gordon C, Brucato A, Tincani A. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008;47 (suppl3): iii28-31.
- Panoulas VF, K. Douglas MJ, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglo A, Nightingale P, Kita MD, Tselios AL, Metsios GS, Elisaf MS, Kitas GD. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46 (9):1477-1482.
- Paul CF, Ho VC, McGeown C et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120:211-6.
- Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA van Riel PLC. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum* 1995, 38 (1) 44-48
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762-84.
- Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A et al. The risk of serious infection is higher in daily practice than in clinical trials for RA patients receiving TNF blockers : a systematic retrospective study of 707 patients. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (supplement): S340 (abstract).
- Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100-4.
- C Salliot, M Dougados, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
- Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S et al. Prospective long term follow-up imaging study comparing radiography, ultrasonography and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 595-600.
- Scott DL, Cope A. New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6) 767-769.
- Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, Hochberg MC, Qi K, Suissa S. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68;1819-1826
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review) Issue 1, 2010.
- Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 319-24.
- Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Bredveld F C, Betteridge N, Burmester G R, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien Tk, Martin-mola E, Pavelka K; Working Group On The Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-5.
- Smolen JS. What is the place of recently approved T cell-targeted and B cell-targeted therapies in the treatment of rheumatoid arthritis? Lessons from global clinical trials. *J Rheumatol* 2007; 34 Suppl 79:15-20
- Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Sep;45(9):1121-4
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009;301:737-44.
- Szkudlarek M, Narvestad E, Court-Payen M et al. Ultrasonography of the RA finger joints is more sensitive than conventional radiography



for detection of erosions without loss of specificity, with MRI as a reference method. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 82–83.

- Trotta F, Valentini G. Sicurezza dei farmaci biologici anti-TNF alfa Safety of anti-TNFa biological drugs; *Reumatismo*, 2005; 57 - 4 (Suppl. 1):34-39.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, Pallot-Prades B, Poupin S, Sacchi A, Chichemanian RM, Bretagne S, Emilie D, Lemann M, Lorthololary O, Mariette X for the Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group Risk of Tuberculosis. Is Higher With Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than With Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy. The Three-Year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry; *Arthritis Rheum.* 2007; 60, 7,1884–1894.
- Vangestel AM, Prevoo MLL, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van De Putte LBA, Van Rielplcm: Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
- Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1703-6.
- Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2103–2112.
- Vangestel AM, Haagsma CJ, Vanriel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845- 50.
- Van der Haijde D, Ostergaard M. Assessment of disease activity and damage in inflammatory arthritis. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases* 2009; 182-201.
- Van Vollenhoven RF. Benefits and risks of biological agents: lymphomas. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22( Suppl 35): S122-5.
- Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1195-8.
- Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bijlsma JW, Boumpas DT, Canhao H, Edwards CJ, Hamuryudan V, Kvien TK, Leeb BF, Martin-Mola EM, Mielants H, Müller-Ladner U, Murphy G, Østergaard M, Pereira IA, Ramos-Remus C, Valentini G, Zochling J, Dougados M. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1086-93.
- Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2762–2770.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1261-5.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 35-45.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
- Wells GA, Boers M, Shea B, Brooks PM, Simon LS, Strand CV, Aletaha D, Anderson JJ, Bombardier C, Dougados M, Emery P, Felson DT, Fransen J, Furst DE, Hazes JM, Johnson KR, Kirwan JR, Landewé RB, Lassere MN, Michaud K, Suarez-Almazor M, Silman AJ, Smolen JS, Van der Heijde DM, van Riel PL, Wolfe F, Tugwell PS. *J Rheumatol.* 2005 Oct; 32(10):2016-24.

- Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities. *Am J Med* 1991;90:711–716.
- Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klarreskog L, van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;34(5):353-8.
- Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:372-9.
- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.
- Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004 ; 116:305-11.
- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1433-9.
- Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2886-95.
- Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinuber U, Tony H-P, Dockhorn R, Listing J, Zink A: Comparative effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide: *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856–1862.

## **Criteri di scelta**

**sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (nilotinib e dasatinib)**

**nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a imatinib**

A cura del Gruppo Ematologi-GReFO  
della Regione Emilia-Romagna  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

**Raccomandazioni d'uso n. 6**

**2010**

## **Criteria di scelta sugli inibitori delle tirosino Kinasi di seconda generazione (Nilotinib e dasatinib) nei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC), Philadelphia positiva (Ph+), BCR-ABL positiva, resistenti o intolleranti a imatinib**

Gli ematologi regionali convocati dalla Regione Emilia-Romagna a confrontarsi con il gruppo GReFO per stilare un documento di valutazione comparativa fra nilotinib e dasatinib, dopo una sintesi delle evidenze presentate dal Prof. Bacarani, hanno formulato le seguenti raccomandazioni sul ruolo in seconda linea dei due farmaci e sugli ambiti di sovrapponibilità terapeutica.

### **Contesto attuale**

La leucemia mieloide cronica (LMC), colpisce ogni anno 1-2 persone ogni 100.000 abitanti. Costituisce il 15-20% circa di tutte le leucemie dell'adulto e può insorgere in entrambi i sessi, sebbene sia leggermente più frequente nell'uomo che nella donna. La malattia può manifestarsi a ogni età, ma è rara sotto i 10 anni e solo il 10% dei casi interessa soggetti di età compresa tra 5 e 20 anni. L'età media alla diagnosi è di 45-55 anni.

Nella grande maggioranza dei casi, la LMC sembra sia dovuta alla traslocazione reciproca di segmenti di genoma tra i cromosomi 9 e 22, con formazione del cosiddetto cromosoma Philadelphia (Ph), corrispondente a un cromosoma 22 in cui si è creato il gene di fusione BCR-ABL. Questo gene codifica per una proteina che rende "immortali" i blasti ed è quindi importante sia nella patogenesi della LMC sia nella sua espressione clinica.

Il trattamento standard della LMC Ph+ prevede l'utilizzo di Imatinib in prima linea e solo in caso di resistenza, intolleranza/tossicità il passaggio ad un altro inibitore della TK (dasatinib o nilotinib)

Dasatinib (DAS) e Nilotinib (NIL) sono entrambi registrati per la terapia dei pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) Philadelphia positiva (Ph+) BCR-ABL positiva, resistenti all'Imatinib (IMA).

### **Indicazioni registrate**

#### Dasatinib:

SPRYCEL è indicato per il trattamento di adulti con Leucemia Mieloide Cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato.

SPRYCEL è anche indicato per il trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) ed LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

#### Nilotinib:

Tasigna è indicato per il trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC in crisi blastica.

L'intolleranza all'IMA non è chiaramente definita, sia per quanto riguarda la dose di IMA (meno di 400, 400 o più di 400 mg/die) sia per quanto riguarda il numero, la frequenza, la durata, la gravità ed il tipo di eventi avversi. Lo studio IRIS a 7 anni ha mostrato una interruzione per tossicità dell'8% su un totale di 553 pazienti trattati con Imatinib. (O'BRIEN et al, ASH 2008, Blood 2008; 112(11): 76, Abstract 186 (1).

La resistenza all'IMA è definita dai criteri proposti da European LeukemiaNet nel 2006 (2), rivisti e aggiornati nel 2009 (3) (Tabella 1).

A 3 mesi	Risposta ematologica meno che completa
A 6 mesi	Nessuna risposta citogenetica (Ph+ > 95%)
A 12 mesi	Risposta citogenetica meno che parziale (Ph+ > 35%)
A 18 mesi	Risposta citogenetica meno che completa (Ph+ <sup>3</sup> 1%)
In ogni momento	Perdita della risposta ematologica completa
	Perdita della risposta citogenetica completa
	Mutazioni di BCR-ABL scarsamente sensibili all'IMA
	Comparsa di alterazioni cromosomiche clonali nelle cellule Ph+

**TABELLA 1:** Criteri di "fallimento o resistenza all'Imatinib, secondo European LeukemiaNet (3)

In caso di resistenza o fallimento dell'IMA, prima di decidere se passare a un inibitore delle tirosino kinasi (TKI) di seconda generazione (DAS o NIL), si dovrebbe sempre procedere a uno studio citogenetico, molecolare quantitativo (determinazione della quantità di trascritto BCR-ABL con RT-Q-PCR) e molecolare qualitativo (analisi mutazionale), non solo perché l'analisi mutazionale può essere utile a scegliere tra DAS e NIL, ma anche perché questi dati sono indispensabili per programmare la terapia e per monitorarne i risultati (in pratica per prevedere o decidere se il paziente deve essere "preparato" ad un trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche) (2-11).

### **LA SCELTA DEL TKI DI SECONDA GENERAZIONE (DAS O NIL)**

Gli studi fase 2 che hanno portato alla registrazione dei due farmaci per la terapia di seconda linea della LMC in fase cronica e in fase accelerata non sono identici ma sono simili, sono stati eseguiti nei medesimi centri e sono stati pubblicati nelle medesime riviste, spesso con i medesimi autori (12-19). Questo consente tutt'al più un confronto indiretto.

Non sono disponibili studi che confrontino direttamente DAS vs NIL, né per quanto riguarda l'efficacia né per quanto riguarda la tossicità.

### **CRITERI DI EFFICACIA**

Con entrambi i farmaci le risposte citogenetiche complete sono del 35-45% nei pazienti resistenti e del 60-70% nei pazienti intolleranti, in fase cronica. Sono meno della metà in fase accelerata.

Con entrambi i farmaci le risposte complete appaiono stabili, con meno del 20% di ricadute nei primi due anni (le osservazioni sono attualmente limitate a due anni) (12-19).

Con entrambi i farmaci, le risposte complete sono significativamente condizionate dalla presenza di alcune mutazioni puntiformi del dominio chinasi di BCR-ABL, poiché la concentrazione di farmaco necessaria per l'inibizione in vitro è largamente superiore alla concentrazione di farmaco raggiungibile in vivo. Le mutazioni "resistenti" a DAS o NIL o a

entrambi, sono elencate nella Tabella 2.

- MUTAZIONI L248V, E255K, T315I, F317V	DAS E NIL SONO EGUALMENTE INEFFICACI
- MUTAZIONI V299L, T315A, F317L	NIL PIU' EFFICACE
- MUTAZIONI Y253H, E255V	DAS PIU' EFFICACE

**TABELLA 2:** efficacia di dasatinib e nilotinib sulla base delle mutazioni puntiformi del dominio chinasi di BCR/ABL, dopo fallimento a imatinib.

**Al di fuori delle mutazioni elencate nella Tabella 2 non vi sono elementi noti che possano orientare la scelta fra l'uno e l'altro TKI, in ordine all'efficacia**

### CRITERI DI TOSSICITA' (12-19)

Gli effetti tossici o eventi avversi che richiedono il passaggio dall'IMA a un TKI di seconda generazione e che possono guidare alla scelta di DAS e NIL sono di seguito riportati.

In caso di leucopenia, piastrinopenia o più raramente di anemia, può essere preferibile usare il NIL, perché la tossicità ematologica del DAS appare essere maggiore, essendo il DAS un inibitore di molte TK, in particolare della Src Kinasi.

	Dasatinib				Nilotinib
	HOCHHAUS BLOOD 2007 (16) LEUKEMIA 2008 (17)	KANTARJIAN BLOOD 2007 (12)	SHAH JCO 2008 (18)		KANTARJIAN BLOOD 2007 (15)
Dose	70x2	70x2	70x2	100x1	400x2
N° Pazienti	387	101	167	166	280
NEUTROPENIA, grado 1-4	NR	NR	74%	63%	NR
NEUTROPENIA, grado 3-4	49%	61%	42%	39%	29%
PIASTRINOPENIA, grado 1-4	NR	NR	74%	60%	NR
PIASTRINOPENIA, grado 3-4	48%	56%	37%	22%	29%
ANEMIA, grado 1-4	NR	NR	93%	89%	NR
ANEMIA, grado 3-4	21%	23%	16%	10%	NR

Tab.3: tossicità ematologica per dasatinib e nilotinib riportata negli studi in fase cronica della LMC

	DASATINIB	NILOTINIB
	KANTARJIAN BLOOD 2009 (19)	LECOUTRE, BLOOD 2008 (14)
Dose	70x2	400x2
N° Pazienti	159	119
NEUTROPENIA, grado 1-4	89%	NR
NEUTROPENIA, grado 3-4	69%	21%
PIASTRINOPENIA, grado 1-4	93%	NR
PIASTRINOPENIA, grado 3-4	67%	35%
ANEMIA, grado 1-4	99%	NR
ANEMIA, grado 3-4	43%	13%

Tab. 4: tossicità ematologica per dasatinib e nilotinib riportata negli studi in fase accelerata della LMC.

Di seguito si riporta il profilo di tossicità ematologica dei due farmaci come riportato nell'EPAR, distinto per fase della LMC, accelerata e cronica.

	<b>LMC-CP n=318 %</b>	<b>LMC-AP n=120 %</b>
	<b>Grado 3-4</b>	<b>Grado 3-4</b>
<b>Parametri ematologici</b>		
<b>Mielosoppressione</b>		
- Neutropenia	28%	37%
- Trombocitopenia	28%	37%
- Anemia	8%	23%
<b>Parametri biochimici</b>		
- Creatinina elevata	<1%	0%
- Lipasi elevata	15%	17%
- SGOT (AST) elevata	1%	<1%
- SGPT (ALT) elevata	4%	2%
- Ipfosfatemia	10%	10%
- Bilirubina elevata (totale)	9%	10%

Tab.5: profilo di tossicità (compresa quella ematologica) per **Nilotinib**, riportato da EPAR

	<b>Fase Cronica<sup>a</sup> (n= 1.150)</b>	<b>Fase Accelerata (n= 502)</b>	<b>Fase Mieloide Blastica (n= 280)</b>	<b>Fase Linfoide Blastica e LLA Ph+ (n= 250)</b>
	<b>Percentuale (%) dei pazienti</b>			
<b>Parametri Ematologici</b>				
Neutropenia	47	69	80	78
Trombocitopenia	41	72	81	78
Anemia	19	55	75	46

<sup>a</sup> I dati della Fase Cronica includono pazienti trattati con qualunque dose di SPRYCEL.

CTC Gradi: neutropenia (Grado 3  $\geq 0,5-1,0 \times 10^9/l$ , Grado 4  $< 0,5 \times 10^9/l$ ); trombocitopenia (Grado 3  $\geq 10-50 \times 10^9/l$ , Grado 4  $< 10 \times 10^9/l$ ); anemia (emoglobina Grado 3  $\geq 65-80$  g/l, Grado 4  $< 65$  g/l).

Tab. 6: tossicità ematologica per **dasatinib**, riportato da EPAR

Nelle tabelle successive si riporta il profilo di tossicità non ematologica di nilotinib e dasatinib distinto per fase accelerata e cronica della LMC come riportato negli studi clinici.

	DASATINIB				NILOTINIB
	HOCHHAUS BLOOD 2007 (16) LEUKEMIA 2008 (17)	KANTARJIAN BLOOD 2007 (12)	SHAH JCO 2008 (18)		KANTARJIAN BLOOD 2007 (15)
Dose	70x2	70x2	70x2	100x1	400x2
N° Pazienti	387	101	167	166	280
EDEMA PERIFERICO, grado 1-4	18%	10%	10%	14%	NR
EDEMA PERIFERICO, grado 3-4	0	0	0	0	0
EDEMA FACCIALE / PERIORBITARIO, grado 1-4	NR	34%	14%	NR	NR
EDEMA FACCIALE / PERIORBITARIO, grado 3-4	NR	5%	0	0	0
EDEMA GENERALIZZATO / RITENZIONE IDRICA, grado 1-4	NR	NR	28%	21%	NR
EDEMA GENERALIZZATO / RITENZIONE IDRICA, grado 3-4	NR	NR	4%	1%	0
VERSAMENTO PLEURICO, grado 1-4	27%	17%	16%	7%	1%
VERSAMENTO PLEURICO, grado 3-4	6%	4%	1%	1%	0
VERSAMENTO PERICARDICO, grado 1-4	18%	10%	10%	14%	NR
VERSAMENTO PERICARDICO, grado 3-4	0	0	0	0	0
EDEMA POLMONARE, SCOMPENSO CARDIACO, grado 1-4	30%	21%	14%	10%	NR
EDEMA POLMONARE, SCOMPENSO CARDIACO, grado 3-4	5%	4%	5%	1%	0
QTC ≥ 500 MSEC	NR	NR	NR	NR	1%

Tab. 7: Sintesi degli eventi avversi non ematologici nella **fase cronica della LMC**.

	DASATINIB	NILOTINIB
	KANTARJIAN BLOOD 2009 (19)	LECOUTRE, BLOOD 2008 (14)
Dose	70x2	400x2
N° Pazienti	159	119
EDEMA PERIFERICO, grado 1-4	20%	5
EDEMA PERIFERICO, grado 3-4	0	0
EDEMA FACCIALE / PERIORBITARIO, grado 1-4	NR	NR
EDEMA FACCIALE / PERIORBITARIO, grado 3-4	NR	0
EDEMA GENERALIZZATO / RITENZIONE IDRICA, grado 1-4	15%	NR
EDEMA GENERALIZZATO / RITENZIONE IDRICA, grado 3-4	5%	0
VERSAMENTO PLEURICO, grado 1-4	39%	NR
VERSAMENTO PLEURICO, grado 3-4	6%	0
VERSAMENTO PERICARDICO, grado 1-4	NR	NR
VERSAMENTO PERICARDICO, grado 3-4	NR	NR
EDEMA POLMONARE, SCOMPENSO CARDIACO, grado 1-4	NR	NR
EDEMA POLMONARE, SCOMPENSO CARDIACO, grado 3-4	NR	NR
QTC ≥ 500 MSEC	NR	0

Tab. 8: Sintesi degli eventi avversi non ematologici nella **fase accelerata della LMC**.



Nelle tabelle successive si riporta la tossicità non ematologica per nilotinib e dasatinib come riportato nell' EPAR.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa	Tutti i gradi	Grado 3-4	Fase cronica Grado 3-4	Fase accelerata Grado 3-4
			%	%	%	%
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Cefalea	15	1	2	<1
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Nausea	19	<1	<1	<1
	Molto comune	Stipsi	11	0	0	0
	Molto comune	Diarrea	10	2	2	<1
	Comune	Vomito	9	<1	<1	0
	Comune	Dolore addominale	5	<1	<1	<1
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Eruzione cutanea	26	1	<1	0
	Molto comune	Prurito	22	<1	<1	0
	Comune	Alopecia	7	0	0	0
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Comune	Mialgia	8	<1	<1	<1
	Comune	Artralgia	6	<1	<1	0
	Comune	Spasmi muscolari	6	0	0	0
	Comune	Dolore osseo	6	<1	<1	0
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Comune	Anoressia	5	0	0	0
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Stanchezza	16	<1	<1	<1
	Comune	Astenia	6	0	0	0
	Comune	Edema periferico	5	0	0	0

Tab.9: tossicità non ematologica per nilotinib con frequenza > 5% riscontrata in 438 pazienti trattati con nilotinib.

	100 mg una volta al giorno n = 165		140 mg una volta al giorno n = 163		50 mg due volte al giorno n = 167		70 mg due volte al giorno n = 167	
	Ogni Grado	Grado 3/4	Ogni Grado	Grado 3/4	Ogni Grado	Grado 3/4	Ogni Grado	Grado 3/4
<b>Termine Preferito</b>	<b>Percentuale (%) di Pazienti</b>							
<b>Diarrea</b>	25	1	29	4	31	2	27	4
<b>Ritenzione di liquidi</b>	30	4	40	7	35	5	38	10
Edema Superficiale	17	0	17	1	18	0	19	1
Versamento Pleurico	14	2	25	5	23	4	23	5
Edema Generalizzato	3	0	5	0	0	0	<1	0
Insufficienza cardiaca congestizia/ disfunzione cardiaca	0	0	4	1	1	1	5	2
Versamento Pericardico	2	1	6	2	5	2	2	1
Edema Polmonare	0	0	0	0	1	1	3	1
Ipertensione Polmonare	0	0	<1	0	1	0	1	1
<b>Emorragie</b>								
Sanguinamento gastrointestinale	2	1	2	0	5	3	4	2

Tab.10: tossicità non ematologica per dasatinib, riportata da EPAR

Anche in caso di ritenzione idrica, edemi ed insufficienza cardiaca, può essere preferibile usare il NIL poiché il DAS può essere più spesso responsabile di ritenzione idrica, edemi e versamenti pleurici o pericardici.

In caso invece di alterazioni cardiache elettriche procurate dall'IM e di tossicità epatica in senso lato (AST, ALT, bilirubina), può essere preferibile usare il DAS, perché il NIL può determinare più frequentemente un allungamento del QTc e un aumento di AST, ALT e bilirubina.

### **CRITERI LEGATI A COMORBIDITA' E TERAPIE CONCOMITANTI**

Tenendo conto degli effetti tossici o eventi avversi segnalati negli studi finora pubblicati, l'utilizzo del DAS o del NIL dovrebbe essere orientato dallo stato di salute del paziente, in rapporto a specifiche comorbidità e dall'assunzione cronica di altri farmaci ai quali non si può rinunciare (Tabella 11).

---

<b>NILOTINIB preferibile, in caso di</b> PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE GRAVE PRECEDENTI PATOLOGIE PLEURO- PERICARDICHE MALATTIE AUTOIMMUNI MALATTIE EMORRAGICHE FARMACI ANTIAGGREGANTI	<b>DASATINIB preferibile, in caso di</b> QTc LUNGO DIABETE MELLITO MAL CONTROLLATO PATOLOGIA PANCREATICA PATOLOGIA EPATICA FARMACI CHE PROLUNGANO IL QTc
--	---

---

**TABELLA 11:** Elenco delle condizioni di salute (comorbidità) che possono orientare la scelta di DAS o NIL.

**Al di fuori degli effetti tossici o eventi avversi all'IMA elencati nelle Tabelle 3-11 non vi sono dati che possano orientare la scelta fra nilotinib e dasatinib.**

### **RACCOMANDAZIONI CONCLUSIVE**

Nello studio Iris (1) 553 pazienti (100%) venivano assegnati ad Imatinib, dopo 7 anni di trattamento il 60% continuava Imatinib ed il 40% interrompeva il trattamento per i seguenti motivi: 8% per tossicità, 15% per resistenza e per altre cause 17%.

Nei casi di resistenza all'imatinib la scelta tra DAS e NIL dovrebbe essere sempre guidata dai risultati dell'analisi mutazionale riportati nella Tabella 2.

Nella metà dei pazienti che interrompono il trattamento con IMA per gli effetti tossici la scelta fra DAS e NIL può essere ragionevolmente fatta sulla base del profilo di tossicità/sicurezza dei due farmaci.

Infine, la scelta fra DAS e NIL può essere cautelativamente guidata dalla presenza di comorbidità. Questo riguarda circa il 10% di tutti i casi, resistenti e intolleranti.

Complessivamente, se si considera che su 100 casi che richiedono la sospensione dell'IMA, si può prevedere che per circa 35 pazienti su 100 esistono motivi noti ragionevoli per scegliere DAS o NIL, mentre per i rimanenti 65 pazienti su 100 non esistono motivazioni per una scelta a favore dell'uno o dell'altro inibitore della TK.

## Sospensione del trattamento con imatinib (100%)

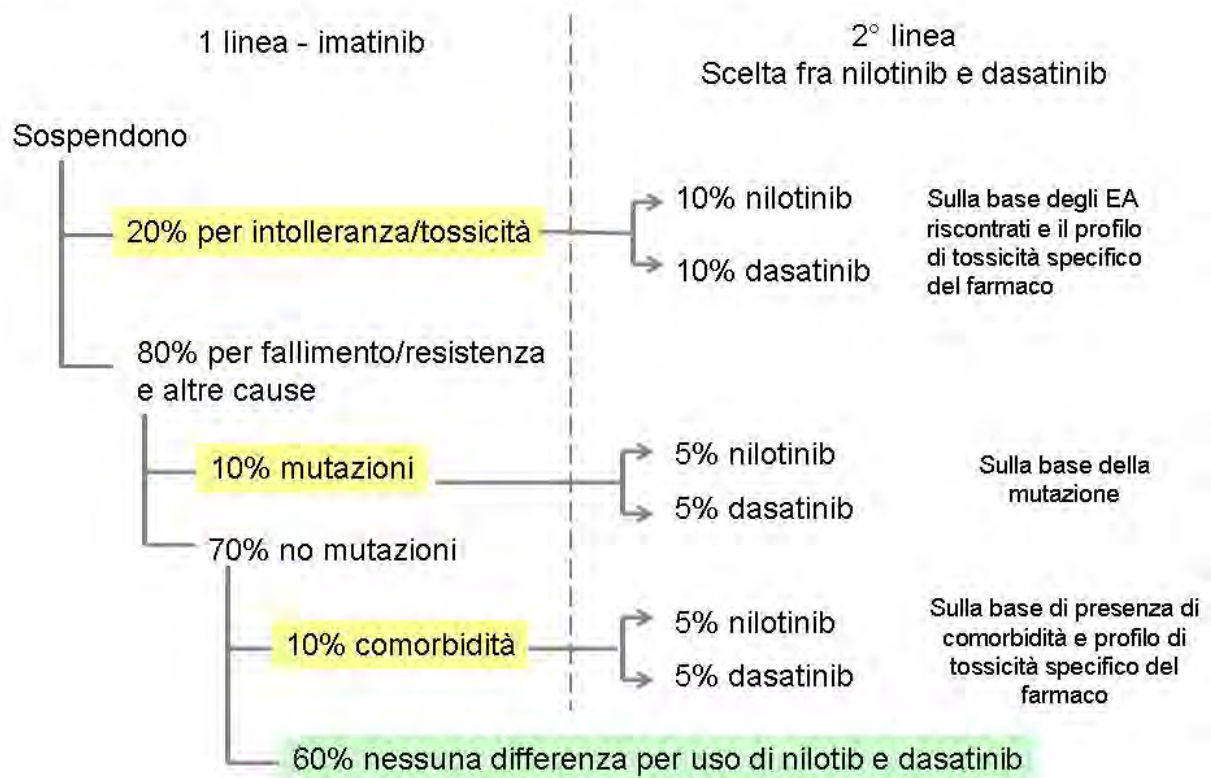


Fig. 1: Flow-chart per la definizione della quota di sovrapposibilità d'uso fra nilotinib e dasatinib; le percentuali riportate sono calcolate sulla base dei dati di resistenza e tossicità riportati nello studio IRIS (1 - O'brien et al, ASH 2008) e sono da considerarsi orientative con una variabilità intorno al 5-10%.

## BIBLIOGRAFIA

1. O'brien et al, ASH 2008, Blood 2008; 112(11): 76, Abstract 186.
2. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006; 108: 1809-1820.
3. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009;27(35):6041-51.
4. Marin D, Milojkovic D, Bua M, et al. The use of dasatinib in chronic myeloid leukemia: some practical considerations. Cl. Leuk. 2007 ;1 (4): 229-233.
5. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Blood. 2007;110(8):2828-37.
6. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. Haematologica. 2008;93(2):161-9.
7. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R et al. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2009;23(10):1698-707.
8. Hughes T, Saglio G, Branford S et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. J Clin Oncol. 2009;27(25):4204-10.
9. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Response definition and European Leukemianet management recommendations. Best Practice & Research Clinical Haematology 2009 ; 22 : 331-341.
10. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, et al. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. Leukemia. 2009. [Epub ahead of print]
11. Mauro MJ. Appropriate sequencing of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia: when to change? A perspective in 2009. Curr Opin Hematol. 2009;16(2):135-9.
12. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. Blood. 2007;109(12):5143-50.
13. Guilhot F, Apperley J, Kim DW et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood. 2007;109(10):4143-50.
14. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood. 2008;111(4):1834-9.
15. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood. 2007;110(10):3540-6.
16. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. Blood. 2007;109(6):2303-9.

17. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008;22(6):1200-6.
18. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008;26(19):3204-12.
19. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009;113(25):6322-9.
20. EPAR. Dossier EMA. Tasigna-H-C-798-II-26. 22/12/2009
21. EPAR. Dossier EMA. Sprycel-H-C-709-II-17. 28/07/2009

*Documento PTR n.99*

**Raccomandazioni d'uso**

**Tumore mammario metastatico  
(I linea di terapia)**

**Bevacizumab**

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

**Raccomandazioni d'uso n. 5/2010**

**Rev. luglio 2011**

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

*per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based*

---

## Indice

<b>Composizione del Gruppo GREFO</b>	pag. 3
<b>Premessa</b>	pag. 4
<b>Sintesi Raccomandazione</b>	pag. 5
Indicazioni registrate	pag. 6
<b>Metodologia seguita</b>	pag. 6
Contesto attuale e Linee Guida disponibili	pag. 7
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab	pag. 7
<b>Raccomandazione del Panel in esteso</b>	pag. 8
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: trastuzumab	pag. 8
Valutazione della qualità delle evidenze	pag. 9
Conclusioni sulla qualità delle evidenze	pag. 10
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 14
Motivazione e commenti/considerazioni del Panel	pag. 14
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 15
Informazioni da fornire al paziente	pag. 15
<b>Bibliografia</b>	pag. 16

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

## Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Raccomandazioni d'uso n. 5 - luglio 2010

Raccomandazioni sottoposte a rivalutazione del Panel nel marzo 2011 alla luce delle modifiche apportate dalle agenzie regolatorie Europea ed Americana (dicembre 2010).

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.



### Premessa

Il presente documento sull'utilizzo di bevacizumab nella terapia di prima linea carcinoma mammario, metastatico o non operabile, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Tumore mammario metastatico - I linea di terapia

### Bevacizumab (AVASTIN®)

#### Sintesi Raccomandazione

##### Quesito clinico

Nei pazienti con tumore mammario metastatico è raccomandabile la chemioterapia di prima linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel?

##### Raccomandazione

Nei pazienti con tumore mammario metastatico la chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel **NON** deve essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti e dovrebbe essere limitata ad una sottopopolazione di pazienti HER2 negativi e recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia.

*(Raccomandazione negativa forte, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto)*

*Indicatore:* Sulla base della raccomandazione formulata il Panel prevede un utilizzo di bevacizumab, in aggiunta a paclitaxel, inferiore al 5% dei pazienti affetti da tumore mammario metastatico in prima linea.

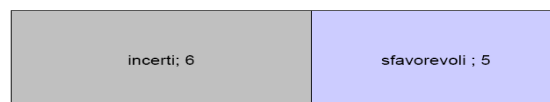
##### La qualità delle evidenze

è stata giudicata **MODERATA** per motivi di *incoerenza tra gli studi disponibili* in termini di entità del beneficio dimostrato sulla PFS. Seppur l'aumento della PFS con bevacizumab, è risultato statisticamente significativo in tutti gli studi, l'entità della differenza è stata di circa 6 mesi (5.9 mesi) nello studio in aperto (Miller NEJM 2007 ) e di circa due mesi (1.9 mesi) nello studio in cieco (AVADO, JCO 2008).

##### Il bilancio Beneficio/Rischio

è stato considerato **INCERTO**. Oltre all'incoerenza tra gli studi in termini di entità del beneficio (PFS), il Panel ha rilevato che In nessuno studio l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia ha comportato un aumento della sopravvivenza globale. La tossicità farmaco-specifica si è mostrata in linea con quella registrata negli studi precedenti (incidenza maggiore di eventi nel gruppo bevacizumab: ipertensione, proteinuria).

Bilancio benefici/rischi



Forza della raccomandazione



##### **RACCOMANDAZIONE → NEGATIVA FORTE**

La raccomandazione è stata definita dal Panel come negativa forte (vedi votazione a fianco)

### Indicazioni registrate EMA/AIFA:

Avastin (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.

**Avastin in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.**

Avastin, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare.

Avastin in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

**Nota:** a dicembre 2010 le agenzie regolatorie (EMA e FDA) hanno diffuso un comunicato sul profilo di sicurezza del bevacizumab nel trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico; l'EMA ha ritirato l'indicazione del farmaco quando associato a docetaxel (perché i dati a supporto non mostravano più un profilo beneficio/rischio favorevole), la FDA invece, a fronte dei benefici modesti mostrati complessivamente dal farmaco ne ha ritirato l'indicazione, nel trattamento del carcinoma mammario metastatico, indipendentemente dallo schema chemioterapico di associazione.

### Metodologia seguita

Nella produzione delle raccomandazioni si è utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni. Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa e molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo. Se i singoli outcome essenziali presentano giudizi di qualità diversi tra loro, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi noti e degli eventuali problemi di trasferibilità e fattibilità, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della forza della raccomandazione.

Di seguito si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione delle raccomandazioni.

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcome rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili
4. Valutazione della qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

## 1. Contesto attuale e Linee Guida disponibili

In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne è di 139/100.000/anno e la mortalità è di 32/100.000/anno. Tale incidenza è in aumento, più evidente al Nord, ma la mortalità è in calo su tutto il territorio. Il tumore duttale invasivo o infiltrante rappresenta il tipo istologico più comune e comprende dal 70 all'80% di tutti i casi, seguito dal carcinoma lobulare. Il tumore della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinicopatologiche possono presentare un percorso clinico diverso. I fattori a oggi validati che si sono dimostrati importanti dal punto di vista prognostico ed utili dal punto di vista predittivo per il trattamento sono: le dimensioni del tumore, lo stato dei linfonodi ascellari, il grading istologico, il tipo istologico, lo stato dei recettori ormonali, l'età della paziente (<35 aa: prognosi peggiore) e la sovraespressione di HER2 (presente in ~ 20-30% dei tumori mammari). La quasi totalità delle pazienti a cui viene diagnosticato un tumore della mammella può andare incontro ad un trattamento radicale, dal momento che solo il 7% risulta metastatico all'esordio. Però nell'arco dei 10 anni successivi ~ il 30% delle pazienti con linfonodi ascellari negativi alla diagnosi (N-) ed il 70% di quelle con linfonodi ascellari positivi (N+) presenteranno una ripresa di malattia.

Allo stato attuale delle conoscenze il trattamento della malattia metastatica è essenzialmente palliativo, con poche pazienti lungo sopravvivenuti (<20% a 5 anni, 2-3% a 10 anni). In presenza di recettori ormonali positivi e malattia poco aggressiva (es. solo metastasi ossee) il trattamento di prima scelta può essere l'ormonoterapia (premenopausa: LhRha, Tamoxifene; postmenopausa: inibitori dell'aromatasi, fulvestrant). Qualora la malattia si manifesti più aggressivamente con metastasi viscerali multiple o "life-threatening", in pazienti giovani con metastasi viscerali, o con recettori ormonali negativi, la prima scelta può essere la polichemioterapia (a base di antracicline, taxani ed alcaloidi della vinca) più attiva della monochemioterapia, anche se un aumento delle risposte obiettive raramente si traduce in un miglioramento della sopravvivenza globale, che viene influenzata dai trattamenti attuati alla progressione nelle linee successive.

L'angiogenesi è un fenomeno alla base della crescita e della metastatizzazione di tutti i tumori solidi. Come per altre neoplasie, anche nei tumori della mammella aumentati livelli di VEGF (vascular endothelial growth factor) sono stati associati a una peggior prognosi, indipendentemente dallo stato linfonodale. Pertanto il blocco dell'angiogenesi è alla base di molte strategie terapeutiche attualmente in corso di studio, che comprendono differenti modalità di somministrazione dei chemioterapici, l'utilizzo di anticorpi monoclonali come il bevacizumab o di piccole molecole in grado di bloccare la trasduzione intracellulare mediata da VEGF (sorafenib, sunitinib).

Le linee guida sul tumore della mammella più aggiornate al momento sono quelle NCCN (marzo 2009) ed ESMO (2009). Le LG italiane AIOM (aggiornate a ottobre 2009) hanno come riferimento quelle europee ESMO. Le LG americane ASCO e canadesi del Cancer Care Ontario non risultano aggiornate. Il NICE al momento non si è espresso sul Bevacizumab in prima linea nel MBC dal momento che lo Sponsor non ha ancora sottoposto la documentazione richiesta.

## 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV
- Qualità della vita

Outcomes di tossicità specifici per il Bevacizumab

- Eventi trombotici
- Sanguinamenti
- Ipertensione
- Proteinuria

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

### 3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili:

Gli studi registrativi sono due, uno americano (E2100; Miller, NEJM 2007), l'unico pubblicato, l'altro europeo, BO17708 (AVADO; Miles, JCO 2008), al momento disponibile solo come abstract. Inoltre all'ultimo ASCO (2009) è stato presentato come abstract un terzo studio di fase III (RIBBON-1; Robert, JCO 2009) sulla stessa tipologia di pazienti, i cui risultati si dimostrano in linea con quelli dei due precedenti trial.

Lo studio E2100 è uno studio randomizzato, in aperto, di fase III, che include 722 pazienti con neoplasia mammaria recidivata localmente o metastatica, HER2- (o HER2+ ma già trattate con trastuzumab) non precedentemente trattate con chemioterapia per la malattia avanzata. E' uno studio di superiorità in aperto a due bracci, in cui si confronta bevacizumab alla dose di 10 mg/kg ai gg 1 e 15 vs nessun trattamento in aggiunta al paclitaxel (90 mg/m<sup>2</sup> ai gg 1, 8, 15 ogni 28). Nello studio E2100 è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo con bevacizumab in termini di progressione libera da malattia (PFS), con un guadagno di 5.9 mesi (11.8 vs 5.9 mesi, P<0.001). Lo studio non ha mostrato differenze, statisticamente significative, in termini di sopravvivenza globale (26.7 mesi vs 25.2 mesi, P=0.16).

L'aggiunta di bevacizumab al solo paclitaxel in somministrazione settimanale non ha modificato la tossicità ematologica, gastrointestinale e muscoloscheletrica, mentre si è verificato un aumento nei gradi 3 e 4 di neuropatia (23.6% vs 17.6%, P= 0.03) e fatigue (8.5% vs 4.9%, P=0.04). L'ipertensione e la proteinuria sono risultate le più comuni tossicità correlate al farmaco: la prima ben controllabile con la terapia farmacologica e che ha richiesto l'interruzione del trattamento in un unico paziente, la seconda di rado clinicamente rilevante. Rari, inoltre, sono stati gli eventi emorragici e tromboembolici. Un aumento statisticamente significativo si è registrato, invece, per gli eventi ischemici cerebrovascolari (1.9% vs 0.0%, P=0.02) e per la cefalea (2.2% vs 0.0%, P=0.008).

### Studi non ancora pubblicati (presentazioni a congressi in abstract)

Lo studio AVADO è un RCT di fase III, che include 736 pazienti con neoplasia mammaria recidivata localmente o metastatica, HER2- non precedentemente trattate con chemioterapia per la malattia avanzata. E' uno studio di superiorità in doppio cieco, a tre bracci, in cui si confrontano bevacizumab 15 mg/kg, bevacizumab 7,5 mg/kg vs placebo in aggiunta al docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) ogni 21 gg. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo principale dimostrando un aumento statisticamente significativo della PFS a favore di entrambi i bracci con bevacizumab: 8.8 mesi per docetaxel-bevacizumab a 15 mg/kg vs 8.0 mesi per docetaxel da solo (HR 0.61, P<0.0001) e 8.7 mesi per docetaxel-bevacizumab a 7.5 mg/kg (HR 0.69, P=0.0035). Anche in questo studio la OS non è risultata statisticamente significativa. I dati aggiornati presentati all'EMA nel luglio 2009 (data cut-off settembre 2008) a scopo registrativo, hanno confermato l'aumento statisticamente significativo della PFS a favore della dose maggiore di bevacizumab 15 mg/kg con un incremento del valore assoluto da 8,2 a 10,1 mesi ( $\Delta$  1,9 mesi) rispetto al placebo, sempre senza però modificare la OS. I pazienti sottoposti al trattamento sperimentale andarono incontro ad una maggior percentuale di eventi tossici rispetto a quelli trattati con docetaxel e placebo (75% in Bev 7,5 mg/kg + Doc e 78% con Bev 15 mg/kg + Doc vs 60% con PI+ Doc). La maggior parte di questi è da attribuirsi al taxano, mentre tra gli eventi correlati al Bevacizumab, di maggior incidenza sono stati i sanguinamenti (epistassi) e l'ipertensione (3,2% con la dose più alta di Bev vs 1,3% con il PI).

Lo studio RIBBON-1 è un RCT di fase III, che ha arruolato 1.237 pazienti con neoplasia mammaria recidivata localmente o metastatica, HER2-, non precedentemente trattate con chemioterapia per la malattia avanzata. E' uno studio di superiorità, in doppio cieco, in cui si confrontano diversi regimi chemioterapici a cui viene aggiunto bevacizumab 15 mg/kg ogni 3 settimane o placebo (rapporto 2:1). I regimi chemioterapici scelti sono stati capecitabina, taxano o chemioterapia a base di antracicline. I dati sulla OS non sono statisticamente significativi, gli autori giustificano il risultato in quanto al momento è stato raggiunto solo il 33% degli eventi, mentre la PFS è risultata statisticamente significativa a favore dell'aggiunta di bevacizumab a qualunque regime chemioterapico scelto, sia dopo valutazione degli sperimentatori che dopo valutazione indipendente: B-CAP vs PI-CAP 8,6 vs 5,7 mesi (p=0.0097) B-T-Ant vs PI-T-Ant 9,2 vs 8,0 mesi (p=0,0054).

Studio/Autori/ Titolo	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
<b>Miller et Al N Engl J Med 2007.</b> Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> ) ai gg 1, 8 e 15 + <b>bevacizumab</b> (10 mg/Kg) ai gg 1 e 15 ogni 28 gg	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> ) ai gg 1, 8 e 15  ogni 28 gg	Progression Free Survival	Overall survival Tasso di risposta obiettiva
<b>AVADO abstract ASCO, JCO 2008</b> Randomized, double blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer	<u>Braccio 1:</u> <b>docetaxel</b> (100 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> (7.5 mg/Kg)  <u>Braccio 2:</u> <b>docetaxel</b> (100 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>bevacizumab</b> (15 mg/Kg) ogni 21 gg	<b>docetaxel</b> (100 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>Pb</b>  ogni 21 gg	Progression Free Survival	Overall survival Tasso di risposta obiettiva
<b>RIBBON-1 Abstract ASCO, JCO 2009.</b> Trial di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo sulla chemioterapia di prima linea del tumore mammario metastatico o recidivato localmente con o senza bevacizumab	<b>Chemioterapia + bevacizumab</b> (15 mg/Kg)  ogni 21 gg	<b>Chemioterapia + placebo</b>  ogni 21 gg	Progression Free Survival	Overall survival Tasso di risposta obiettiva

Studi disponibili per bevacizumab nel tumore mammario metastatico

#### 4. Valutazione della qualità delle evidenze:

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

##### - valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Lo studio di Miller et al (NEJM 2007) è stato condotto in aperto su esiti come la Progression Free Survival (PFS) e l' Overall Response Rate (ORR), successivamente, su richiesta della FDA, è stata effettuata una rivalutazione dei risultati da un panel indipendente. Gli esiti dell' analisi indipendente per PFS e ORR sono risultati sovrapponibili a quelli riportati nell'analisi originaria (Gray, JCO 2009).

Il comparator utilizzato nello studio è stato il taxolo in monoterapia settimanale (ai gg 1, 8, 15 ogni 28 gg, definito come lo standard nella prima linea di trattamento per il tumore mammario metastatico o localmente avanzato).

##### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

###### • **Coerenza tra studi**

Lo studio pubblicato è uno: Miller et Al (NEJM 2007). Gli altri studi clinici, al momento, sono disponibili solo come abstract. Si osserva incoerenza in termini dell'entità del beneficio, in quanto lo studio di Miller et Al (NEJM 2007), in aperto, mostra una differenza in termini di PFS di 5.9 mesi a favore del braccio con bevacizumab rispetto a paclitaxel da solo, mentre le differenze in PFS osservate nello studio AVADO, in cieco, sono rispettivamente di 0.8 e 0.7 mesi per i bracci con i due dosaggi di bevacizumab rispetto a placebo, valore che nell'analisi aggiornata presentata all'EMA a luglio 2009 (con cut-off al settembre 2008) diventa di 1.9 mesi per il dosaggio più alto (15 mg/kg).

###### • **Trasferibilità nella pratica clinica**

Non sembrano esserci difficoltà a trasferire i risultati nella pratica clinica per quel che riguarda la tipologia di pazienti, in particolare in riferimento all'età. Lo studio MO19391 (ASCO 2009; abs 1032) ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di bevacizumab+chemioterapia in prima linea nelle pazienti anziane (<65 aa vs ≥65aa) affette da carcinoma mammario metastatico. L'associazione è risultata fattibile con efficacia simile nei due gruppi. L'ipertensione è l'unico evento avverso di grado III dovuto a bevacizumab riportato più frequentemente nella coorte di pazienti anziane rispetto a quella delle pazienti più giovani. L'incidenza di tossicità farmaco specifiche si è mostrata in linea con quella registrata negli studi precedenti.

Sulla base, invece, delle caratteristiche della malattia, entrambi gli studi registrativi non prevedono analisi per sottogruppi, pertanto non è possibile delineare un tipo di tumore che rispetto ad un altro, possa giovare dall'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia. Per quello che riguarda lo stato di HER2, lo studio di Miller comprende anche una piccola quota di pazienti con malattia HER2+ ma già andata in progressione ad un precedente trattamento con trastuzumab (1,4% HER2+ e 6,2% HER2 non noto nel braccio paclitaxel-bevacizumab) mentre lo studio AVADO esclude la malattia HER2+. Pertanto questo setting di pazienti non è adeguatamente rappresentato e i dati di efficacia di bevacizumab non possono essere direttamente trasferiti in questo gruppo di pazienti.

- **Stime imprecise:** nulla da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione**

Lo studio AVADO non è ancora stato pubblicato. I benefici riportati nel trial appaiono di scarso significato clinico anche se statisticamente significativi (miglioramento in PFS di 1,9 mesi), con l'aggiunta di bevacizumab 15 mg/kg a docetaxel rispetto a docetaxel più placebo. Inoltre lo studio non è potenziato per ottenere un risultato in sopravvivenza.

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

La qualità delle evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente: **MODERATA**

Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato di **un punto:**

- per motivi di **incoerenza tra gli studi disponibili** in termini di **entità del beneficio** dimostrato sulla PFS.

Seppur l'aumento della PFS con bevacizumab, è risultato statisticamente significativo in tutti gli studi, l'entità della differenza è stata di circa 6 mesi (5.9 mesi) nello studio in aperto (Miller NEJM 2007) e di circa due mesi (1.9 mesi) nello studio in cieco (AVADO, JCO 2008) vale a dire in un range che va dalla buona o discreta rilevanza clinica alla dubbia rilevanza. Anche nello studio Ribbon 1 le differenze osservate in termini di PFS a favore del braccio con bevacizumab sono state di 2.9 mesi quando associato a capecitabina e di 1.2 mesi quando associato a antraciclina e taxano.

Il panel ha valutato come vi fosse eterogeneità dei risultati in termini di rilevanza clinica tra i diversi studi o bracci di trattamento.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

## per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab.1 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore mammario metastatico (Miller et Al. *N Engl J Med* 2007)

Ref. Miller K.D, et Al. <i>N Engl J Med</i> 2007;357:2666-76 - EPAR studio E2100		Popolazione studio	Dati Registro Tumori Modena-anno 2006	Intervento	Controllo	Durata prevista:	Criteria GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio		N° pazienti (673 inclusi nell'analisi ITT)		n. pz (347)	n. pz (326)	fino a progressione di malattia o a comparsa di eventi tossici intollerabili	
RCT (in aperto) di confronto fra due schemi terapeutici, stratificato per: - intervallo libero da malattia (<= 24 mesi vs > =24 mesi) - numero di localizzazioni metastatiche (< vs >= 3) - precedente chemioterapia adiuvante (si vs no) - stato dei recettori estrogenici (positivo vs negativo vs non noto)		In pazienti con carcinoma mammario metastatico, PS 0-1, confermato istologicamente o citologicamente, senza precedente chemioterapia per la malattia metastatica.  Età mediana → 56 e 55 aa PS status: 1 → ND	Età mediana: 62.3 PS status: 1 → ND Stadio IV → ND	<b>paclitaxel</b> (90 mg/m <sup>2</sup> ) ai gg 1, 8 e 15 + <b>bevacizumab</b> (10 mg/Kg) ai gg 1 e 15  ciclo ogni 28 gg	<b>paclitaxel</b> 90 mg/m <sup>2</sup> ai gg 1, 8 e 15  ciclo ogni 28 gg	Nei paz. del gruppo con Beva viene prolungato il trattamento con Beva in monoterapia fino a progressione di malattia o a comparsa di eventi avversi intollerabili.  Follow-up mediano: 41.6 e 43.5 mesi nei due gruppi	<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input checked="" type="checkbox"/> problemi di validità <input checked="" type="checkbox"/> incoerenza tra studi: <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
<b>BENEFICI</b>							
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)							
				Sopravvivenza libera da progressione - PFS (95%CI)			
Tutti i pazienti				<b>Paclitaxel + bevacizumab</b>	<b>Paclitaxel</b>	Relativo (95%CI)	assoluto
				11.8 mes	5.9 mesi	HR= 0.60 (p<0.001)	5.9 mesi
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)							
Tutti i pazienti				OS - Mediana (95%CI)		relativo	assoluto
				26.7 mesi	25.2 mesi	HR= 0.88 p = 0.16	NS
				Tasso di sopravvivenza a 12 mesi			
				81.2%	73.4%	p=0.01	7.8%
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)							
Tutti i pazienti (n. pazienti 347 vs 326)				36.9%	21.2%	P<0.001	15.7%
Nei pazienti con lesioni misurabili (n. paz: 492 in totale)				49.2%	25.2%	P<0.001	24%
PFS							
sottogruppi		Stato recettoriale	ER- PR-	PFS in mesi		Relativo (95%CI)	assoluto
			ER+ PR-	8.8	4.6	HR=0.53 (0.40-0.70)	4.2 mesi
			ER+ PR+	12.6	9.3	HR=0.53 (0.58-1.33)	NS
		Età	27-49	14.4	8.0	HR=0.54 (0.44-0.70)	6.4 mesi
			50-64	12.5	5.5	HR=0.50 (0.38-0.67)	7 mesi
			65-85	11.3	6.7	HR=0.56 (0.44-0.72)	4.6 mesi
		Metastasi solo ossee	SI	11.9	7.9	HR=0.77 (0.54-1.09)	NS
			NO	19.7	13.0	HR=0.61 (0.33-1.11)	NS
				11.3	5.7	HR=0.57 (0.48-0.68)	5.6 mesi
Durata mediana del trattamento				mesi			
				7.1	5.1		

Tab. 2 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore mammario metastatico (Miller et Al. *N Engl J Med* 2007)

	Popolazione	Intervento	Controllo	
		n. pz 365	n. pz 346	
popolazione di sicurezza: 711 pazienti		paclitaxel (90 mg/m <sup>2</sup> ) ai gg 1, 8 e 15 + bevacizumab (10 mg/m <sup>2</sup> ) ai gg 1 e 15	paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> ai gg 1, 8 e 15	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>				
		Eventi di grado 3		Incidenza %
Ematologici	Neutropenia	0	0.3	NS
	Anemia	0.3	0	NS
	Trombocitopenia	0	0	NS
	Neutropenia febbrile	0.5	0	NS
	Emorragia	0.5	0	NS
		Eventi di grado 3		Incidenza %
Non ematologici	Infezioni	8.8	2.9	<0.001
	neuropatia	23.0	17.1	p=0.05
	astenia	8.8	4.6	p=0.04
	ipertensione	14.5	0	<0.001
	ischemia cerebrovascolare	0.8	0	p=0.02
	proteinuria	2.7	0	<0.001
	cefalea	2.2	0	p=0.008
	eventi trombotici	1.6	0.6	NS
	perforazione gastrointestinale	0.5	0	NS
	disfunzione ventricolare sinistra	0.8	0	NS
	artralgia	2.7	1.4	NS
	mialgia	1.6	1.2	NS
	nausea	3.3	1.2	NS
	vomito	2.7	2	NS
	stomatite	1.1	0.3	NS
	anoressia	0.5	0.3	NS
	Innalzamento della aspartatoaminotrasferasi	1.4	0.6	NS
reazioni allergiche	3	2.6	NS	
Interruzione del trattamento		Incidenza %		
Per effetti tossici		51.3%	35.9%	nd

legenda:  
 ND: non disponibile. NS: statisticamente non significativo.



# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 3 - Benefici e rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore mammario metastatico – AVADO abstract ASCO, JCO 2008

AVADO – abstract ASCO pubblicato su JCO 2008					Durata prevista: fino a progressione di malattia o a comparsa di eventi tossici intollerabili  Follow-up mediano: 11 mesi	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Intervento	Controllo		
RCT	N° pazienti (736)  In pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-, PS 0-1, confermato istologicamente o citologicamente, senza precedente chemioterapia per la malattia metastatica  Età > 65aa → 16-19% Età media → 53 aa (nei 3 gruppi) PS status: 1 → %	n. pz (247)  docetaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) + bevacizumab (7.5 mg/Kg)  ogni 21 gg	n. pz (248)  docetaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) + bevacizumab (15 mg/Kg)  ogni 21 gg	n. pz (241)  docetaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) + Pb  ogni 21 gg		<ul style="list-style-type: none"> <li>□ problemi di trasferibilità</li> <li>□ incoerenza tra studi</li> <li>✓ problemi di validità</li> <li>□ problemi di stime imprecise</li> <li>□ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>✓ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
<b>BENEFICI</b>						
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)</b>						
		Docetaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) + bevacizumab (7.5 mg/Kg)	docetaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) + bevacizumab (15 mg/Kg)	Docetaxel (100 mg/m <sup>2</sup> ) + Pb	effetto	
		Sopravvivenza libera da progressione - PFS (95%CI)			Relativo (95%CI)	assoluto
Analisi originaria	8.7 mesi	8.8 mesi	8.0 mesi	HR= 0.79 (0.63-0.98); p<0.03 (calcolato fra beva 7.5 mg/kg e placebo) HR= 0.72 (0.57-0.90); p=0.0099 (calcolato fra beva 15 mg/kg e placebo)	0.7 mesi 0.8 mesi	
Analisi aggiornata a settembre 2008*	9 mesi	10.1 mesi	8.2 mesi	HR= 0.85 (0.70-1.02) (calcolato fra beva 7.5 mg/kg e placebo) HR= 0.75 (0.62-0.91) (calcolato fra beva 15 mg/kg e placebo)	n.s. 1.9 mesi	
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)</b>						
		OS – Mediana in mesi (95%CI)			Relativo (95%CI)	assoluto
Analisi aggiornata a settembre 2008*	27.6	27.6	n.d.	HR= 1.03 (0.77-1.37) (calcolato fra beva 7.5 mg/kg e placebo) HR= 0.94 (0.71-1.26) (calcolato fra beva 15 mg/kg e placebo)	n.s. n.s.	
<b>Tasso di risposta globale (completa+parziale)</b>						
		RR %			Relativo (95%CI)	assoluto
Analisi originaria	55.2%	63.1%	44.4 %	p=0.03 (calcolato fra beva 7.5 mg/kg e placebo) p=0.0001 (calcolato fra beva 15 mg/kg e placebo)	10.8% 18.7%	
Analisi aggiornata a settembre 2008*	55.2	64.1	45.9%	n.d. n.d.	- -	

\* dato riportato da EPAR-EMEA

<b>RISCHI / EVENTI AVVERSI</b>					
Analisi aggiornata a settembre 2008	Popolazione	Intervento	Intervento	Controllo	P value
	n. pazienti 730	n. pz (250) D+ BV 7.5	n. pz (247) D+ BV 15	n. pz (233) D+pb	
Ematologici	<b>Eventi tutti i gradi</b>			<b>Incidenza %</b>	
	Neutropenia febbrile	21.6	21.5	19.3	n.d.
	emorragie	52.4	54.7	28.3	n.d.
Non ematologici	<b>Eventi tutti i gradi</b>			<b>Incidenza %</b>	
	Eventi avversi grado 3-4-5	74.8	74.1	67.0	n.d.
	ipertensione	13.6	17.8	9.0	n.d.
	eventi tromboembolici	6	7.3	7.3	n.d.
	eventi tromboembolici arteriosi	0	0.4	0.9	n.d.
	Perforazione Gastrointestinale	0.4	0.8	0.9	n.d.
Insufficienza cardiaca	1.2	0.8	0.4	n.d.	

n.d.: non disponibile; n.s.: statisticamente non significativo

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

## per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 4- Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore mammario metastatico – RIBBON-1 abstract ASCO, JCO 2009

RIBBON 1 – abstract ASCO					Durata prevista: fino a progressione di malattia o a comparsa di eventi tossici intollerabili	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)	
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Controllo				
RCT Stratificato per: - disease free interval - precedente terapia adiuvante - numero di siti metastatici - Antracicline o taxani o capecitabina	N° pazienti (1237)  In pazienti con carcinoma mammario metastatico HER 2 negativo ; senza precedente chemioterapia per la malattia metastatica	n. pz (824)  Chemioterapia* + bevacizumab (15 mg/Kg)  ogni 21 gg	n. pz (413)  Chemioterapia* + placebo  ogni 21 gg		Follow-up mediano: 15,6 mesi (coorte capecitabina) 19,2 mesi (coorte antracicline e taxani)	<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di stima imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione	
<b>BENEFICI</b>							
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)</b>							
Sopravvivenza libera da progressione - PFS (95%CI)					effetto		
		Capecitabina+ bevacizumab (n. 409)	Capecitabina+ placebo (n. 206)	Taxano/Antraciclina+bev a (n. 415)	Taxano/Antraciclina+ placebo (n. 207)	HR= 0,68 (0,56-0,84) (p<0,001) Coorte capecitabina	2,9 mesi
	8,6 mesi (8,1-9,5)	5,7 mesi (4,3-6,2)	9,2 mesi (8,6-10,1)	8 mesi (6,7-8,4)		HR= 0,64 (0,52-0,79) (p=0,0035) Coorte taxano/antraciclina	1,2 mesi
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)</b>							
OS - Mediana (95%CI)					relativo	assoluto	
Dati non disponibili – riportato che non ci sono differenze di OS*							
<b>Tasso di risposta (completa+parziale)</b>							
		Capecitabina+ bevacizumab (n. 409)	Capecitabina+ placebo (n. 206)	Taxano/Antraciclina+bev a (n. 415)	Taxano/Antraciclina+ placebo (n. 207)	relativo	assoluto
	35,4%	23,5%	51,3%	37,9%		p= 0,0097 Coorte capecitabina	11,8%
						p= 0,0054 Coorte taxano/antraciclina	13,4%

\* chemioterapia: capecitabina o antracicline/ taxani

Nota: nell'abstract non sono riportati i dati di incidenza dei singoli eventi avversi.

### Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del bevacizumab in aggiunta a paclitaxel o docetaxel.

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dal Panel **INCERTO** (vedi votazione a fianco).

incerti; 6	sfavorevoli ; 5
------------	-----------------

E' stata osservata incoerenza fra gli studi disponibili per entità del beneficio: nello studio di Miller 2007 l'aumento della PFS è stato di 5.9 mesi mentre nello Studio AVADO, con l'aggiornamento dei dati a settembre 2008, di 1.9 mesi, nel RIBBON-1 di 2.9 e 1.2 mesi rispettivamente nelle coorti con capecitabina o taxano/antraciclina. In nessuno studio l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia ha mostrato un aumento della sopravvivenza globale. La tossicità farmaco-specifica si è mostrata in linea con quella registrata negli studi precedenti (incidenza maggiore di eventi nel gruppo bevacizumab: ipertensione, proteinuria).

### RACCOMANDAZIONE → NEGATIVA FORTE

La raccomandazione è stata definita dal Panel come negativa forte (vedi votazione a fianco)

NF; 10	ND; 1
--------	-------

Nota: la differenza nel numero dei votanti nelle due votazioni è dovuta alla votazione effettuata in due modalità diverse (B/R→ votazione cartacea, raccomandazione→ votazione per e-mail)

### RACCOMANDAZIONE:

**Nei pazienti con tumore mammario metastatico la chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel NON deve essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti e dovrebbe essere limitata ad una sottopopolazione di pazienti HER2 negativi e recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia.**

### Motivazione e commenti/considerazioni del panel:

Il beneficio clinico che si ottiene aggiungendo bevacizumab alla chemioterapia nel trattamento della neoplasia mammaria metastatica è modesto, finora gli studi effettuati con tutti i regimi contenenti bevacizumab non hanno mostrato benefici sulla sopravvivenza.

La variabilità osservata in termini di entità del beneficio negli studi con bevacizumab e il fatto che il risultato sulla PFS è paragonabile a quello ottenuto con altri schemi terapeutici di comprovata efficacia (taxolo+gemcitabina, docetaxel+capecitabina) ha fatto esprimere il panel in modo negativo rispetto ad un uso routinario e consistente di questo farmaco.

Con le conoscenze al momento disponibili, non è possibile individuare un target specifico tumorale su cui Bevacizumab vada ad agire (interferendo prevalentemente con cellule endoteliali sane) pertanto non è possibile selezionare a priori una popolazione che più di un'altra possa giovare della sua aggiunta al trattamento. In effetti l'indicazione di utilizzo approvata risulta molto ampia e non individua sottogruppi.

Valutando, viceversa, le caratteristiche delle pazienti inserite negli studi presi in considerazione per l'elaborazione della raccomandazione, si può affermare che a oggi non è nota l'efficacia di bevacizumab nelle pazienti con patologia

mammaria HER2+, poichè queste erano escluse dagli studi AVADO e RIBBON1 e solo in 8 erano presenti nello studio E2100. Pertanto a differenza dell'EMA che nel capitolo 4 dell'EPAR registrativo (pag. 19) riporta "HER2 status is not expected to impact the response of patients to bevacizumab treatment; therefore, the proposed indication is not restricted to HER2 negative patients only", il panel ha deciso che le pazienti con patologia mammaria HER2+ non debbano essere trattate con Bevacizumab avendo a disposizione alternative terapeutiche di maggior e comprovata efficacia (trastuzumab, lapatinib).

Per quanto riguarda le altre 2 grandi categorie di pazienti (pazienti **HR+** candidabili a una endocrino-terapia e affette da carcinoma mammario metastatico **triplo negativo**) si è deciso che la raccomandazione debba essere unica e generale, visto che l'analisi per sottogruppi disponibile per un unico studio, mostra una sostanziale omogeneità di effetto tra le diverse caratteristiche biomolecolari, analisi esplorative e di limitata potenza statistica.

Il Panel nel formulare la raccomandazione ha tenuto conto dei seguenti aspetti:

- Nel tumore mammario **HR+** (circa il 80% delle pazienti) è possibile effettuare varie linee di trattamento sia ormonale che chemioterapico. Si tratta quindi di una categoria in cui vi sono moltissime opzioni terapeutiche di documentata efficacia in base alle diverse caratteristiche cliniche delle pazienti. Il bevacizumab in questa categoria di pazienti non deve essere utilizzato sia per la presenza di alternative terapeutiche preferibili per profilo di efficacia/sicurezza e sia per la mancata documentata efficacia in termini di sopravvivenza;

- Carcinoma mammario **triplo negativo** (circa il 15% delle neoplasie mammarie, (ref. Breast Cancer 2009 Hirota, *Clinical pathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society*): il bevacizumab potrebbe essere utilizzato limitatamente a pazienti per le quali NON è indicata una polichemioterapia in quanto già trattate in precedenza (in neoadiuvante e/o in adiuvante) con antracicline e taxani. Indicativamente la metà circa delle pazienti triplo-negative potrebbe essere candidata a una terapia con bevacizumab in prima linea.

Va comunque ricordato che l'uso di bevacizumab non è indicato nei pazienti con performance status >2 e con patologia cardiovascolari;

- Gli studi finora pubblicati o presentati a congressi hanno dimostrato discordanti benefici sulla PFS tra i diversi studi, da 1,9 mesi (AVADO) a circa 6 mesi (Miller, 2007) senza comunque un miglioramento della sopravvivenza, anche dopo diversi anni di follow-up.

Il panel ha deciso di formulare una raccomandazione unica e generale negativa, associata ad un indicatore di monitoraggio inferiore al 5%, che individua pazienti in cui per caratteristiche prognostiche particolarmente sfavorevoli (pazienti non candidabili a una polichemioterapia per precedenti trattamenti effettuati in adiuvante o neoadiuvante, oppure pazienti in cui la polichemioterapia non può essere proposta come prima scelta per rischio di tossicità cumulativa), non possano esserci alternative terapeutiche adeguate.

Pertanto, l'associazione di bevacizumab e un taxano potrebbe rappresentare una opzione terapeutica in casi molto selezionati, nelle pazienti a peggior prognosi senza adeguate alternative terapeutiche, ben informate e fortemente motivate.

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:

Il panel ritiene appropriato come indicatore di monitoraggio per la raccomandazione formulata un utilizzo di bevacizumab in associazione a paclitaxel **inferiore** al **5%** delle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico candidate ad un trattamento di prima linea.

### Informazioni da fornire al paziente:

La neoplasia mammaria in fase metastatica raramente ha un decorso sfavorevole rapido e solitamente può essere controllata per molto tempo utilizzando farmaci con differenti meccanismi d'azione in associazione o in sequenza. Non si ottiene mai però la guarigione definitiva, e con taluni farmaci di recente approvazione, il beneficio sul controllo della malattia che si aggiunge è di entità ridotta a fronte di tossicità cumulativa importante e di continui accessi in ospedale in cui effettuare il trattamento che prevede il mantenimento, a forte scapito della qualità di vita. Le pazienti

dovrebbero pertanto essere ben informate sulla propria prognosi e sulle possibili alternative terapeutiche, così da poter consapevolmente decidere sul proprio iter terapeutico.

### **Bibliografia**

Linee Guida AIOM. Neoplasie della mammella. 2009. disponibili on-line all'indirizzo:

<http://www.aiom.it/Attivit%EO+Scientifica/Linee+guida/Neoplasie+della+mammella/1,350,0>,

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Breast Cancer. V.2.2010. Disponibile on line all'indirizzo

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

Miller et Al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76

Miles D. et Al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) 2008; 20: LBA1011

Robert N. J. Et Al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009; 27: 1005

MO19391 (ASCO 2009; abs 1032)

Gray et Al. Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 4966-4972

EMA - Avastin. Scientific discussion EMEA/H/C/582/II/08. disponibile all'indirizzo:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm> (ultimo accesso novembre 2009)

EMA - Assessment report for avastin. EMEA/H/C/582/II/0024 disponibile all'indirizzo:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-H-582-II-24-AR.pdf> (ultimo accesso novembre 2009)

Albain KS et Al. "Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *JCO* 2008; 26: 3950-57

Raccomandazioni d'uso

# **Tumore del colon-retto metastatico**

## **Parte A: Bevacizumab**

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

**Raccomandazioni d'uso n. 3**

**2010**

## Tumore del Colon retto metastatico

### Parte A: bevacizumab (AVASTIN®)

Gennaio 2010

#### Sintesi delle Raccomandazioni

##### Bevacizumab 1° Linea di trattamento

**Quesito 1.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in prima linea, **NON dovrebbe essere utilizzato**

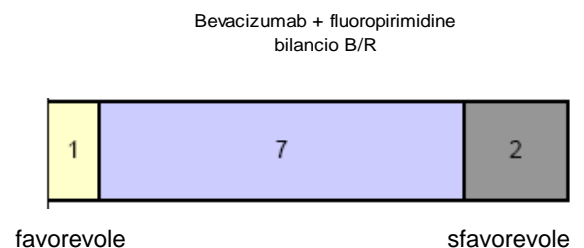
(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto beneficio/rischio incerto)

#### La Qualità delle evidenze

è stata giudicata dal panel complessivamente **BASSA**. Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva delle informazioni disponibili sugli esiti di efficacia e sicurezza. Tale giudizio è stato abbassato **di due punti** (partendo da una qualità teoricamente alta di un RCT) per problemi di validità interna agli studi, che non erano potenziati per rispondere a quesiti riguardanti outcomes di efficacia, ritenuti critici.

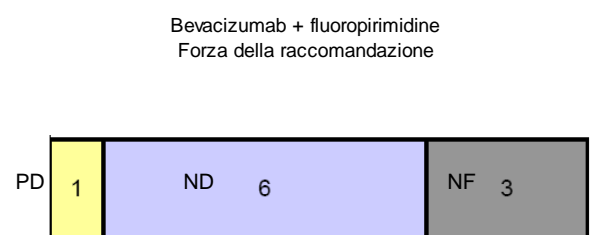
#### Rapporto benefici/rischi → INCERTO

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi incerto. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con solo fluoropirimidine non mostra un miglioramento in termini di sopravvivenza e le differenze in termini di PFS, che derivano da studi di qualità complessivamente bassa, risultano di dubbia rilevanza clinica. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.



#### Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE

La raccomandazione è stata definita dal panel come negativa debole. (votazione – vedi a fianco)



**Quesito 2.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Oxaliplatino**?

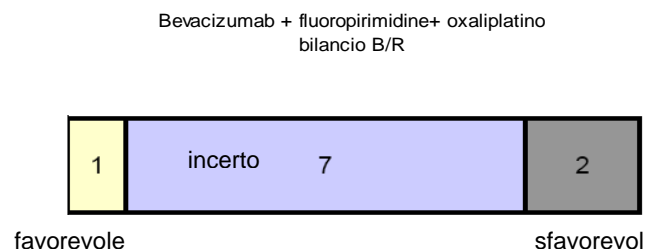
Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**, in prima linea, **NON dovrebbe essere utilizzato**.

(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità alta, con un rapporto benefici/rischi incerto)

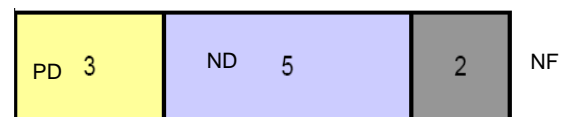
La **Qualità delle evidenze** è stata giudicata dal panel **ALTA** in quanto la valutazione dello studio disponibile non ha evidenziato limiti metodologici.

### Rapporto benefici/rischi → **INCERTO**

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi incerto, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino non mostra benefici in termini di sopravvivenza e risposta obiettiva, il miglioramento, di 1.4 mesi, nella PFS seppur statisticamente significativo risulta poco rilevante dal punto vista clinico. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.



Bevacizumab + fluoropirimidine+ oxaliplatino  
Forza della raccomandazione



### Raccomandazione → **NEGATIVA DEBOLE**

La raccomandazione è stata definita dal panel come negativa debole (votazione – vedi a fianco)



**Quesito 3.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Irinotecan**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan (FOLFIRI)**, in prima linea, **PUO' essere utilizzato**.

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

## La Qualità delle evidenze

per bevacizumab+ FOLFIRI è stata giudicata dal panel **BASSA**. Il panel ha evidenziato che il comparator utilizzato nello studio disponibile (Hurwitz JCO 2004) per bevacizumab in associazione a fluoropirimidine e irinotecan, schema IFL, non corrisponde allo schema chemioterapico a base di irinotecan attualmente considerato standard (FOLFIRI). Pertanto il Panel ha ritenuto opportuno abbassare il punteggio della qualità dello studio di due punti per motivi di trasferibilità.

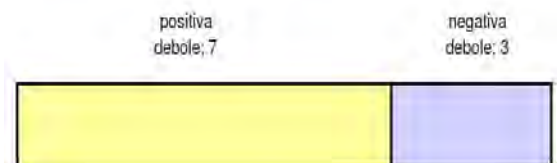
## Rapporto benefici/rischi → FAVOREVOLE

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi favorevole; l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e irinotecan mostra un miglioramento sia della Overall Survival (4,7 mesi) che della PFS (4.4 mesi) clinicamente rilevanti anche se ottenuti con l'utilizzo di un comparator non considerato lo standard attuale. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

Bevacizumab + fluoropirimidine+ irinotecan  
bilancio B/R



Bevacizumab + fluoropirimidine+ irinotecan  
Forza della raccomandazione



## Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La raccomandazione è stata definita dal panel come positiva debole (votazione – vedi a fianco)

## Bevacizumab 2° linea di trattamento

**Quesito 4.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in seconda linea, **NON deve essere utilizzato**.

(Raccomandazione negativa forte, accordo del Panel in assenza di studi su Bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti. Non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).

**Quesito 5.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Oxaliplatino**, in seconda linea, **PUO' essere utilizzato**.

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

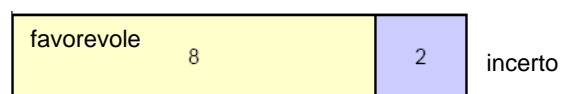
### La Qualità delle evidenze

è stata considerata **MODERATA** per problemi di validità interna, essendo uno studio in aperto senza revisione indipendente degli outcomes di efficacia.

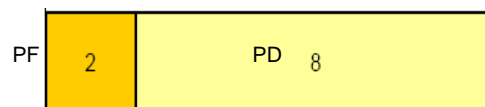
### Rapporto benefici/rischi → FAVOREVOLE

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi favorevole; l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino in pazienti già pretrattati ha documentato una sopravvivenza mediana di 12.9 mesi per i pazienti trattati con FOLFOX+bevacizumab verso i 10.8 mesi per il braccio di controllo (HR=0.75, P=.0011). La PFS è risultata di 7.3 vs 4.7 mesi (HR=0.61, P<.0001). L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

Bevacizumab + fluoropirimidine+ irinotecan  
bilancio B/R



Bevacizumab + fluoropirimidine+ irinotecan  
Forza della raccomandazione



### Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La raccomandazione è stata definita dal panel come positiva debole (votazione – vedi a fianco)

**Quesito 6.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Irinotecan**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine e Irinotecan**, in seconda linea, **NON deve essere utilizzato**.

**(Raccomandazione negativa forte (accordo del Panel in assenza di studi su Bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione). Non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).**

### **Bevacizumab 3° linea di trattamento**

**Quesito 7.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in terza linea, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia, in terza linea, **NON deve essere utilizzato**.

**(Raccomandazione negativa forte (accordo del Panel in assenza di studi su Bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione). Non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).**

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

**Avastin (bevacizumab) in combinazione con chemioterapia a base di fluoropirimidine è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma metastatico del colon e del retto.**

Avastin in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.

Avastin, in aggiunta a chemioterapia a base di platino, è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non resecabile, avanzato, metastatico o in ricaduta, con istologia a predominanza non squamocellulare.

Avastin in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

## Metodologia seguita

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

## Contesto attuale e Linee Guida disponibili

Il carcinoma del colon-retto rappresenta una delle neoplasie a maggior incidenza nei paesi industrializzati. In Europa i nuovi casi ogni anno sono circa 210.000 con 110.000 decessi. In Italia dai dati dei Registri Tumori nel quadriennio 1998-2002 l'incidenza mostra un trend in aumento, con un totale di circa 32.000 nuovi casi per anno, a fronte di 16.000 decessi, configurandosi come la terza causa di tumore nelle femmine (11.5%) e la quarta nei maschi (11.3%) e rappresentando la seconda causa di mortalità per tumore per entrambi (rispettivamente il 12.4% e il 10.4%). L'incidenza varia nelle diverse aree del nostro paese da 26 a 53 casi per 100.000 abitanti/anno, con tassi più elevati al Nord. La mortalità è generalmente in diminuzione con una sopravvivenza relativa a 5 anni del 58%.

Il rischio di sviluppare una neoplasia del colon-retto e di morire per essa aumenta con l'età: l'80% dei casi si registra in pazienti con età superiore a 50 anni (età mediana 73 anni). Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon-retto si presenta alla diagnosi con una malattia operabile radicalmente. Il 35% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale andrà incontro a recidiva di malattia, più probabilmente (80%) nei primi 2-3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni. Negli ultimi 10-15 anni numerosi sforzi sono stati compiuti nell'intento di migliorare la prognosi dopo intervento radicale di carcinoma del colon-retto. Lo sviluppo della terapia adiuvante è considerato da molti esperti come uno dei fattori che ha migliorato la sopravvivenza globale.

In presenza di malattia metastatica, con lo sviluppo di tecniche chirurgiche sempre più efficaci, è ormai pratica clinica la resezione sia di metastasi epatiche che polmonari. I pazienti che vanno incontro a metastasectomia radicale (RO) hanno una probabilità di sopravvivenza a 5 anni che varia dal 25 al 50%.

I farmaci disponibili nella fase metastatica sia che si cerchi la resecabilità (migliorando potenzialmente la sopravvivenza) che la sola palliazione sono l'Irinotecan, l'Oxaliplatino, il 5FU e la Capecitabina, associati alle nuove target therapies anti-VEGF (Bevacizumab) ed anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab).

Le linee guida sul carcinoma del colon-retto più aggiornate al momento sono quelle NCCN (V.2.2010). Le linee guida AIOM fanno riferimento a quelle europee dell'ESMO (Van Cutsem E, Oliveira J, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 2009 20, Supplement 4) e sono aggiornate al settembre 2009. La raccomandazione più recente del NICE, l'unica sulla neoplasia del colon-retto in fase metastatica nel 2009 (maggio) ha riguardato il Cetuximab in prima linea.

## Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi:

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV
- Qualità della vita

Outcomes di tossicità specifici per il Bevacizumab

- Eventi trombotici
- Sanguinamenti
- Ipertensione
- Proteinuria

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet Oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

### QUESITO 1

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **Bevacizumab** in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

#### 1.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Gli studi disponibili per bevacizumab in associazione a fluoropirimidine sono di seguito riportati

- **Kabinavar FF, et al. (2005)**. E' uno studio di fase II randomizzato che arruola pazienti con neoplasia del colon retto metastatica di età > di 65 anni, PS secondo ECOG 1 o 2, albumina sierica ≤ 3,5 gr/dl oppure precedente radioterapia addominale o pelvica. I pazienti erano randomizzati a FU/LU/placebo (105 casi) oppure FU/LV/bevacizumab (104 casi). L'end point primario era la sopravvivenza. Gli end points secondari erano la PFS, RR, durata della risposta e qualità della vita. Veniva inoltre valutata la sicurezza. La sopravvivenza mediana è stata di 16.6 mesi per FU/LV/bevacizumab, 12.9 mesi per FU/LV/placebo (hazard ratio, 0.79; P .16). La mediana della PFS era rispettivamente di 9.2 mesi e 5.5 mesi, con un hazard ratio di 0.50 (P .0002). Il tasso di risposta era 26.0% (FU/LV/bevacizumab) e 15.2% (FU/LV/placebo) (P .055); la durata della risposta era 9.2 mesi (FU/LV/bevacizumab) and 6.8 mesi (FU/LV/placebo), hazard ratio di 0.42 (P .088).

L'ipertensione di grado 3 era l'effetto collaterale più comune nei pazienti trattati con bevacizumab (16% vs 3%) ma era ben controllata con trattamenti orali e non provocava interruzione dello studio.

- **Kabinavar FF, et al. (2003)**. E' uno studio di fase II che ha arruolato 104 pazienti con neoplasia colon-rettale precedentemente non trattata. I pazienti erano randomizzati a 3 bracci di trattamento: 1) FU/LV in 36 pazienti; 2) FU/LV + basse dosi di bevacizumab 5 mg/kg ogni 2 settimane in 35 pazienti; 3) FU/LV + alte dosi di bevacizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane in 35 pazienti. FU/LV veniva somministrato ogni settimana, per 6 settimane consecutive ogni 8 (1 ciclo). L'aggiunta del bevacizumab ad entrambi i dosaggi dava un più alto tasso di risposte rispetto al 17% del Bevacizumab - colon retto metastatico 1°, 2° e 3° linea – GReFO

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

braccio di controllo (95%CI, 7% to 34%); con basse dosi 40% (95% CI, 24% a 58%), con alte dosi 24% (95% CI, 12% a 43%); una mediana di time to progression più lunga: con solo FU/LV 5.2 mesi (95% CI, 3.5 a 5.6 mesi), con basse dosi 9.0 mesi (95% CI, 5.8 a 10.9 mesi), con alte dosi 7.2 mesi (95% CI, 3.8 a 9.2 mesi), ed una sopravvivenza mediana più lunga: con FU/LV 13.8 mesi (95% CI, 9.1 a 23.0 mesi), con basse dosi 21.5 mesi (95% CI, 17.3 ad indeterminata), con alte dosi 16.1 mesi (95% CI, 11.0 a 20.7 mesi). Dopo il cross-over, 2 dei 22 pazienti avevano una parziale risposta al trattamento con solo bevacizumab.

I fenomeni trombotici erano gli eventi avversi più significativi e risultavano fatali in un paziente. Gli altri effetti tossici importanti correlati al trattamento sperimentale erano: ipertensione, proteinuria ed epistassi.

- **Hurwitz et al. (2005)**. Questa pubblicazione fa riferimento al precedente studio di Hurwitz e precisamente al confronto tra il braccio 5FU/Ac. Folinico + bevacizumab (braccio interrotto come pianificato) ed il braccio irinotecan + 5FU/Ac. Folinico. Interessa 110 e 100 pazienti rispettivamente. Il braccio trattato con bevacizumab ha avuto una sopravvivenza mediana di 18,3 mesi mentre quello di controllo 15,1 mesi con una differenza di 3,2 mesi, HR per la morte 0.82 (95% CI 0.59-1.15), p=0.25. La sopravvivenza libera da progressione è stata di 6,8 mesi nel braccio placebo e 8,8 mesi nel braccio trattato con bevacizumab, HR per progressione o morte 0.86 (95% CI 0.60-1,24) p=0.42. La risposta obbiettiva è stata del 40% (RC 3,6% ed RP 36,4%) nel gruppo bevacizumab e 37% (RC 2% ed RP 35%) nel braccio irinotecan p=0.6. La durata delle risposta è stata di 8,5 mesi (95% CI 6.2 – 10.8 mesi) nel braccio bevacizumab e 7,2 mesi (95% CI 5.4-11.0 mesi) in quello di controllo. Una seconda linea di terapia alla progressione veniva effettuata nel 70% dei pazienti appartenenti al braccio 5FU/Ac folinico + bevacizumab e nel 51% dei pazienti con Irinotecan + 5FU/Ac folinico.

L'outcome "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato in quanto nello studio non erano state utilizzate scale di misurazione (questionari) validate. Tossicità di grado 3 e 4 si sono verificate nell'81,6% del braccio irinotecan e nel 77,1% del braccio 5FU/Ac. Folinico + bevacizumab; gli eventi avversi che hanno portato ad ospedalizzazione sono stati sovrapponibili, 40,8% con irinotecan e 40,4% con bevacizumab; la morte per qualunque causa entro 60 giorni è stata del 5,5% con bevacizumab e del 3,0% con irinotecan; eventi avversi che hanno portato alla sospensione dello studio 10.1% nel braccio bevacizumab e 6.1% in quello con irinotecan; proteinuria di qualunque grado 34.9% con bevacizumab e 25,1% con irinotecan; il sanguinamento di grado 3 e 4 è stato più frequente nel braccio bevacizumab 6,4% vs 1%, diarrea di grado 3 e 4 è stata riscontrata nel 37.6% con bevacizumab e 25.5% con irinotecan. Il tromboembolismo di qualunque grado si è osservato nel 13.8% dei trattati con bevacizumab e 19.4% con irinotecan, nessun caso di perforazione intestinale è stata riscontrata nei due gruppi di trattamento.

Iperensione è stata rilevata nel 33,9% dei pazienti trattati con bevacizumab e nel 14,3% dei pazienti trattati con irinotecan.

Referenza Studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Hurwitz JCO 2005	Bevacizumab + fluoropirimidine (FU/LV/BV)	Fluoropirimidine (IFL/placebo)	- Sopravvivenza globale - Sopravvivenza libera da progressione - Tasso della risposta obbiettiva - Durata della risposta <i>Esiti presentati come esploratori</i>	
Kabbinavar 2003	Bevacizumab + fluoropirimidine (FU/LV/BV)	Fluoropirimidine (FU/LV)	- Tempo alla progressione - Migliore tasso di risposta (completa o parziale)	- Sopravvivenza globale - Durata della risposta
Kabbinavar 2005	Bevacizumab + fluoropirimidine (FU/LV/BV)	Fluoropirimidine (FU/LV/placebo)	- Sopravvivenza globale	- Sopravvivenza libera da progressione - Tasso della risposta - Durata della risposta - Qualità della vita - Sicurezza

Tabella 1: Studi disponibili bevacizumab + fluoropirimidine

## 1.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE. La qualità delle evidenze è stata classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni limiti evidenziati: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

### Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

#### *Kabinavar FF, et al. (2003)*

- **Validità interna:** Studio di fase II, di dimensioni limitate, non riporta informazioni relative alla randomizzazione. Presenta uno sbilanciamento di alcune variabili al basale (sesso e sede della metastasi). Le progressioni sono state valutate da un panel indipendente. Lo studio presenta limiti molto seri che riguardano tutti gli esiti considerati, fra cui lo sbilanciamento dei gruppi al basale per alcune variabili importanti e la conduzione in aperto.
- **Stime imprecise:** Per i risultati sulla sopravvivenza ci sono range, molto ampi; per il time to progression non sono portati gli Intervalli di confidenza
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

#### *Kabinavar FF, et al. (2005)*

- **Validità interna:** Studio di fase II, di dimensioni limitate, non riporta informazioni relative alla randomizzazione. Le progressioni sono state valutate da un panel indipendente su esami TAC. Il 50% dei pazienti ha ricevuto altri trattamenti successivamente alla randomizzazione con uno sbilanciamento nei due gruppi (FU/LU/placebo ha ricevuto più oxaliplatino e irinotecan). Lo sbilanciamento fra i due gruppi per il trattamento ricevuto costituisce un limite considerato serio sia per tutti gli esiti considerati OS, PFS, RR.
- **Stime imprecise:** per l'outcome overall survival si rileva un problema di imprecisione di stime
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

#### *Hurwitz et al. (2005)*

- **Validità interna:** niente da rilevare
- **Stime imprecise :** studio di dimensioni limitate per outcome di efficacia (sample size non adeguato)
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

## Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata considerata dal panel complessivamente: **BASSA** (valutata con metodo GRADE).

Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva delle informazioni disponibili sugli esiti di efficacia e sicurezza, tale giudizio è stato abbassato **di due punti** (partendo da una qualità teoricamente alta di un RCT) per problemi di validità interna e di imprecisione di alcune stime su outcome di efficacia.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 2 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Hurwitz JCO 2005)

Hurwitz, H. I. et Al. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3502-8.					Durata prevista: fino a progressione di malattia o di comparsa di eventi avversi intollerabili per un massimo di 96 settimane  Follow-up mediano → IFL/pb: 15,1 mesi FU/LV/BV: 18,3	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Intervento	controllo		
	N° pazienti: 923	IFL/BV (n. pz 110)	FU/LV/BV <sup>a</sup> (110)	IFL/pb (n. pz 100)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▢ problemi di trasferibilità</li> <li>▢ incoerenza tra studi</li> <li>▢ problemi di validità</li> <li>▢ problemi di stime imprecise</li> <li>▢ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>▢ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
RCT di confronto fra due schemi (FU/LV/BV vs IFL/pb), questo confronto non è in cieco.	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico. (PS 0-1), confermato istologicamente o citologicamente, senza precedente chemioterapia.  - <b>Età mediana</b> FU/LV/BV:59,7 aa vs IFL/pb:60,3 aa - <b>M vs f</b> → 37% vs 63% (ambo i bracci) - <b>PS status:</b> 0 → FU/LV/BV:55,5 vs IFL/pb:45,0 1 → FU/LV/BV:43,6 vs IFL/pb:55,0	<b>Irinotecan</b> (125 mg/m2) 1 volta/sett ogni 4 sett  <b>Fluorouracile</b> (500 mg/m2) <b>Leucovorina</b> (20 mg/m2) Ogni 6 sett.  <b>Bevacizumab</b> (5 mg/kg) ogni 2 sett.	<b>Fuorouracile</b> (500 mg/m2) <b>Leucovorina</b> (20 mg/m2) Ogni 6 sett.  <b>Bevacizumab</b> (5 mg/kg) ogni 2 sett.	<b>Irinotecan</b> (125 mg/m2) 1 volta/sett ogni 4 sett.  <b>Fluorouracile</b> (500 mg/m2) <b>Leucovorina</b> (20 mg/m2) Ogni 6 sett.  <b>Placebo</b> Ogni 2 sett.		
<b>BENEFICI<sup>b</sup></b>						
<b>OS - Sopravvivenza globale</b>						
		Sopravvivenza mediana- OS (95%CI)		effetto		
		FU/LV/BV (n. pz 110)	IFL/pb (n. pz 100)	Relativo (95%CI)	assoluto	
		18,3 mesi	15,1 mesi	HR 0,82 (0,59-1,15); p=0,25	-	
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione</b>						
		PFS Mediana (95%CI)		relativo	assoluto	
		FU/LV/BV (n. pz 110)	IFL/pb (n. pz 100)			
		8,8 mesi	6,8 mesi	HR = 0,86 (0,60-1,24); (p=0,42)	-	
Tasso risposta obiettiva		(n. paz:)	(n. paz:)			
		40%	37% <sup>c</sup>	P=0,66	-	
<b>Durata della risposta obiettiva</b>						
		Mediana (95%CI)				
		8,5 mesi (6,2-10,8)	7,2 mesi (5,4-11,0)			

Tab. 3 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Hurwitz JCO 2005)

Hurwitz, H. I. et Al. J Clin Oncol 2005		Popolazione	Intervento	Controllo	
		N° pazienti (207-popolazione di sicurezza)	n. pz 109 FU/LV/BV (n. pz 110)	n. pz 98 IFL/pb (n. pz 100)	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI<sup>b</sup></b>					
		<b>Eventi, grado (evento di altro grado)</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>P value</b>
Ematologici		Leucopenia*, 3° o 4°	5,5	37,7	n.d.
		neutropenia	11	54	n.d.
		Anemia, 4°	<b>Non riportati</b>		
		Trombocitopenia, 4°	<b>Non riportati</b>		
		Neutropenia febbrile, 3° (5°)	<b>3 pazienti</b>	<b>4 pazienti</b>	n.d.
		Emorragie 3°, 4°	6,4	1	n.d.
		Epistassi*	32,1	10,2	n.d.
Non ematologici	<b>Eventi di grado 3 (o 4)</b>				
		iponatriemia	<b>Non riportati</b>		
		Proteinuria, 3°	1,8	0	n.d.
		Iperensione*	18,3	3,1	n.d.
		cefalea	<b>Non riportati</b>		
	<b>Problemi cutanei:*</b>				
		Alopecia	5,5	25,5	n.d.
		Secchezza cutanea	20,2	7,1	n.d.
		Dermatite esfoliativa	19,3	3,1	n.d.
		Decolorazione cutanea	3,1	15,6	n.d.
		Eventi tromboembolici 3°, 4°	11,9	15,3	n.d.
		Diarrea 3°, 4°	37,6	25,5	n.d.
		Perforazioni gastro-intestinali	0	0	n.d.
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	10,1	6,1	n.d.	
	E.A che hanno portato a ospedalizzazione	40,4	40,8	n.d.	
<b>Mortalità a 60 gg</b>			<b>Incidenza %</b>		
		Per ogni causa	5,5	3	n.d.

legenda:

ND: non disponibile, NS: statisticamente non significativo



# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 4: Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Kabbinar JCO 2003)

Kabbinar F et Al. J Clin Oncol 2003; 21: 60-65 – AVF 0780					Durata prevista: fino a progressione di malattia per un totale di 6 cicli, i bracci con bevacizumab: fino a progressione di malattia per un massimo di 48 settimane	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Intervento	controllo		
	N° pazienti: 104	FU/LV/BV(5 mg/kg) n.pz: 35	FU/LV/BV (10 mg/kg) n.pz: 33	FU/LV (n. pz 36)		<ul style="list-style-type: none"> <li>problemi di trasferibilità</li> <li>incoerenza tra studi</li> <li>problemi di validità</li> <li>problemi di stima imprecise</li> <li>problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
RCT di fase II, di confronto fra due dosaggi di Bevacizumab in associazione a fluorouracile/leucovorina rispetto a fluorouracile/leucovorina da sola (FU/LV/BV vs IFL/pb). In APERTO con valutazione indipendente	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico (lesioni misurabili > 1cm), (PS 0-1), confermato istologicamente, senza precedente chemioterapia.  Età mediana → 64 aa Sesso: m vs f → - Beva 5 kg: 49% vs 51% - Beva 10 kg: 46% vs 54% - Controllo: 27% vs 9% PS status: 0 → 59%, 1 → 40% (2 → 1%)	<b>Fluorouracile</b> (500 mg/m2) <b>Leucovorina</b> (500 mg/m2)  Ogni settimana per le prime 6 settimane, dopo ogni 8 settimane  <b>Bevacizumab</b> (5 mg/kg) ogni 2 sett.	<b>Fluorouracile</b> (500 mg/m2) <b>Leucovorina</b> (500 mg/m2)  Ogni settimana per le prime 8 settimane, dopo ogni 8 sett.  <b>Bevacizumab</b> (10 mg/kg) ogni 2 sett.	<b>Fluorouracile</b> (500 mg/m2) + <b>Leucovorina</b> (500 mg/m2) Ogni 8 sett.		
<b>BENEFICI</b>						
<b>TTP – tempo alla progressione</b> (esito principale)						
			<b>tempo alla progressione TTP mesi (range)</b>		<b>effetto</b>	
			FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/BV (10 mg/kg)	FU/LV	
			9 (0,6- 11,5)	7.2 (0,7- 12,7)	5.2 (0,2-11,0)	
					<b>Relativo (range)</b>	<b>assoluto</b>
					Beva 5 mg vs controllo HR= 0.46 ; p=0.005	Beva 5 mg vs controllo 2 mesi
					Beva 10 mg vs controllo HR= 0.66; p=0.217	Beva 10 mg vs controllo -
<b>Tasso risposta obiettiva</b> (esito secondario)						
			<b>Tasso di risposta in %</b>		<b>effetto</b>	
			FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/BV (10 mg/kg)	FU/LV	
			40 (24-58)	24 (12-43)	17(7-34)	
					<b>Relativo</b>	<b>assoluto</b>
					Beva 5 mg vs controllo P=0,029	23%
					Beva 10 mg vs controllo P=0,43	-
<b>Sopravvivenza</b>						
			<b>Mediana in mesi e range</b>		<b>Relativo</b>	
			FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/BV (10 mg/kg)	FU/LV	
			21.5 (1.2 a 28.2)	16 (da 0.9 a 27.1)	13.8 (da 0.6 a 27.5)	
					Beva 5 mg vs controllo 0.52; p=0.07	
					Beva 10 mg vs controllo HR= 1.17 o 1.01; p=0.97	-

Tab. 5 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico. Kabbinar JCO 2003

Kabbinar F et Al. J Clin Oncol 2003					
	Popolazione	Intervento	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (102-popolazione di sicurezza)	FU/LV/BV(5 mg/kg) n. pz 35	FU/LV/BV(10 mg/kg) n. pz 35	FU/LV n. pz 32	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>					
	<b>Eventi, grado 3° o 4°</b>	<b>Incidenza n.di casi</b>			<b>P value</b>
Ematologici	Leucopenia	2	3	1	n.d.
	neutropenia	Non riportato			
	Anemia,	Non riportato			
	Trombocitopenia	Non riportato			
	febbre	0	1	0	n.d.
	Emorragie	Non riportato			
	Epistassi (tutti gli eventi)	16	17	4	n.d.
Non ematologici	<b>Eventi di grado 3 (o 4)</b>				
	Proteinuria				
	Iperensione	3	8	0	n.d.
	cefalea	0	1	0	n.d.
	Rush	1	0	0	n.d.
	Dolori addominali	3	4	1	n.d.
	Eventi tromboembolici	5	2	1	n.d.
	Diarrea	10	10	13	n.d.
	Perforazioni gastro-intestinali (tutti gli eventi)	2	5	0	n.d.
	Tutti EA di grado 3-4	74.3	78.1	54.3	P=0.042 HR=1.15, p=0.61
<b>Mortalità a 60 gg</b>					
	Per ogni causa	Non riportato			

Nota: l'aumentata incidenza di EA di grado 3-4 nel braccio bevacizumab rispetto al braccio FU/LV è statisticamente significativa (p: 0.42)

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

*per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based*

Tab. 6 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Kabbinar JCO 2005)

Kabbinar F et Al. J Clin Oncol 2005; 23: 3697-3705- AVF 2192				Durata prevista: fino a 96 settimane o progressione di malattia. I pazienti del braccio con bevacizumab con risposta completa o con tossicità da che mio inaccettabile potevano continuare la prima linea con bevacizumab in monoterapia.	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
	N° pazienti: 209	FU/LV/BV(5 mg/kg) n.pz: 104	FU/LV/pb (n. pz 105)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- problemi di trasferibilità</li> <li>- incoerenza tra studi</li> <li>- problemi di validità</li> <li>- problemi di stima imprecise</li> <li>- problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>- problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
RCT di fase II, in doppio cieco, di confronto tra Bevacizumab in associazione a fluorouracile/leucovorina rispetto a fluorouracile/leucovorina da sola (FU/LV/BV vs FU/LV/pb).	<p>In pazienti con carcinoma colon retto metastatico, candidati non candidabili in modo ottimale al trattamento di prima linea con irinotecan e con almeno una delle seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-età &gt;= 65 aa</li> <li>-PS= 1-2</li> <li>-Albumina sierica &lt; 3.5 g/dl</li> <li>-Precedente radioterapia addome o pelvi</li> </ul> <p>Età mediana → b: 71,3; pb: 70,7 aa</p> <p>Sesso: m vs f →</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beva 5 kg: 56% vs 51%</li> <li>- Controllo: 44% vs 49%</li> </ul> <p>PS status: 0 → 29-28%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 → 64-67%</li> <li>2 → 8-6%</li> </ul>	<p><b>Fluorouracile</b> (500 mg/m2)</p> <p><b>+ Leucovorina</b> (500 mg/m2) ogni 8 settimane</p> <p><b>Bevacizumab</b> (5 mg/kg) ogni 2 sett.</p>	<p><b>Fluorouracile</b> (500 mg/m2)</p> <p><b>+ Leucovorina</b> (500 mg/m2) Ogni 8 sett.</p> <p><b>placebo</b></p>		
<b>BENEFICI</b>					
<b>OS – Sopravvivenza globale</b> (esito principale)					
		<b>Sopravvivenza globale mesi (95%CI)</b>		<b>effetto</b>	
		FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/pb	<b>Relativo (95%CI)</b>	<b>assoluto</b>
		16,6 mesi	12,9 mesi	HR=0.79 (0.56-1.10) p=0.16	-
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione</b> (esito secondario)					
		<b>PFS mesi (95%CI)</b>		<b>Relativo (95%CI)</b>	<b>assoluto</b>
		FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/pb	HR= 0.50 (0.34-0.73); p=0.0002	3,7 mesi
		9,2 mesi	5,5		
<b>RR – Tasso risposta obiettiva</b> (esito secondario)					
		<b>RR (%)</b>		<b>Relativo (95%CI)</b>	<b>assoluto</b>
		FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/pb	P=0,055	11%
		26% (9,2 - 23,9)	15,2% (18,1 - 35,6)		

Tab. 7 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Kabbinar JCO 2005)

Kabbinar F et Al. J Clin Oncol 2005			
Popolazione	Intervento	Controllo	
N° pazienti (204-popolazione di sicurezza)	n. pz 100 FU/LV/BV	n. pz 104 FU/LV/pb	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>			
	<b>Eventi, grado (evento di altro grado)</b>	<b>Incidenza %</b>	
Ematologici	Leucopenia	5	7
	neutropenia	Non riportato	
	Anemia	Non riportato	
	Trombocitopenia	Non riportato	
	Neutropenia febbrile	Non riportato	
	Emorragie 3°, 4°	5	3
	Epistassi	Non riportato	
Non ematologici	<b>Eventi di grado 3 (o 4)</b>		
	iponatriemia	Non riportato	
	Proteinuria, (tutti i gradi)	38	19
	Iperensione* (tutti i gradi)	32	5
	cefalea	Non riportato	
	Eventi tromboembolici (tutti i gradi)	18	18
	<i>Trombosi venosi profonda</i>	6	9
	<i>Embolia polmonare</i>	3	2
	<i>Evento trombotico arterioso (qualsiasi)</i>	10	5
	Diarrea 3°, 4°	39	40
Perforazioni gastro-intestinali	2	1	
E.A che hanno portato a interruzione dello studio	10	12	
Mortalità	<b>Incidenza %</b>		
Mortalità a 60 gg per ogni causa	5	14	n.d.
EA che hanno portato la morte	4	7	
Incremento del 16% di tutti gli eventi avversi (grado 3-4) nei pazienti trattati con bevacizumab rispetto a placebo			

## 1.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

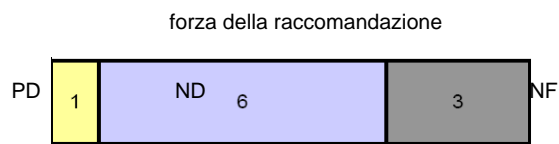
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del bevacizumab in aggiunta a chemioterapia con solo Fluoropirimidine

### Il bilancio benefici/rischi: INCERTO

La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi incerto. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con solo fluoropirimidine non mostra un miglioramento in termini di sopravvivenza e le differenze in termini di PFS, che derivano da studi di qualità complessivamente bassa, risultano di dubbia rilevanza clinica. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



### QUESITO 2

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **Bevacizumab** in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine** ed **Oxaliplatino**?

### 2.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Si riporta lo studio disponibile per il bevacizumab in associazione alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed oxaliplatino. **Saltz LB et al. 2008.**

Lo scopo di questo studio era di valutare l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab quando aggiunto in prima linea ad una chemioterapia a base di un derivato del platino (capecitabina + oxaliplatino [XELOX] oppure fluorouracile/ac.folinico + oxaliplatino [FOLFOX-4] in pazienti con neoplasia colonrettale metastatica. I pazienti con neoplasia del colon retto venivano randomizzati secondo un disegno di studio 2 x 2 fattoriale a XELOX verso FOLFOX-4 e poi venivano randomizzati a bevacizumab verso placebo. L'end point principale dello studio era la PFS. Sono stati randomizzati un totale di 1401 pazienti. La PFS mediana è risultata di 9,4 mesi nel gruppo bevacizumab e di 8 mesi nel braccio placebo (hazard ratio [HR], 0.83; 97.5% CI, 0.72 to 0.95; P .0023). La sopravvivenza mediana era di 21,3 mesi nel braccio bevacizumab e 19,9 mesi nel gruppo con placebo. (HR, 0.89; 97.5% CI, 0.76 to 1.03; P.077). Il tasso di risposta era simile in entrambi i gruppi di trattamento. L'analisi delle interruzioni mostrava come nonostante il protocollo prevedesse di continuare il trattamento fino a progressione, solamente il 29% ed il 47% dei pazienti assegnati a bevacizumab e placebo rispettivamente proseguivano fino a progressione. Il profilo di tossicità del bevacizumab era sovrapponibile a quello dei trials precedentemente riportati.

Referenza Studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Saltz JCO 2008	Bevacizumab + fluoropirimidine + Oxaliplatino (BV+ FOLFOX-4 o XELOX)	Fluoropirimidine + Oxaliplatino (Pb + FOLFOX-4 o XELOX)	Sopravvivenza libera da progressione	-Sopravvivenza globale -Tasso della risposta -Durata della risposta

Tab. 8: Studi disponibili bevacizumab + fluoropirimidine e oxaliplatino

## 2.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

### - Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Studio di dimensioni appropriate per valutare sia la progression free survival che l'overall survival. Le analisi sono state condotte secondo l'intenzione al trattamento (ITT). Le risposte al trattamento (ma non le progressioni) sono state valutate da un panel indipendente. La valutazione da parte del panel indipendente ha dato dei risultati sovrapponibili a quelli degli investigatori.

### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

## Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente: **ALTA** (valutata con metodo GRADE). Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva su tutti gli esiti di efficacia e sicurezza dello studio disponibile.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

## per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 9 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Saltz JCO 2008)

Saltz et Al, J clin Oncol. 2008 ; 26: 2013-2019				Durata prevista: fino a 48 settimane o progressione di malattia	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
	N° pazienti: 1400	N° pazienti: 699	N° pazienti: 701		
RCT di fase III, che prima confrontava folfox vs xelox. Ermentato con disegno 2x2 fattoriale che confronta: 1. xelox± bevacizumab vs folfox ± beva 2. beva vs placebo in associazione a xelox o folfox Randomizzazione stratificata per: sito, PS status, metastasi epatiche, fosfatasi alcalina, n. siti metastatici	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico (lesioni misurabili), (PS 0-1), confermato istologicamente, senza precedente chemioterapia.  Età mediana → 60 aa Sesso: m vs f → 60% vs 40% PS status: 0 → 60% 1 → 40%	<b>Bevacizumab</b> (7.5 mg/kg) ogni 3 sett. + <b>Xelox</b> (oxalipaltino 130 mg/m2 e capecitabina 1 g/m2, ciclo 21 gg)  o <b>Bevacizumab</b> (5 mg/kg) ogni 2sett. + <b>Folfox</b>	<b>Pb</b> ogni 3 sett. + <b>Xelox</b> (oxalipaltino 130 mg/m2 e capecitabina 1 g/m2, ciclo 21 gg)  o <b>Pb</b> ogni 2sett. + <b>Folfox</b>	Follow-up mediano → 15,6 mesi Per i dati sulla OS → fino a 27,6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ problemi di trasferibilità</li> <li>□ incoerenza tra studi</li> <li>□ problemi di validità</li> <li>□ problemi di stime imprecise</li> <li>□ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>□ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
<b>BENEFICI</b>					
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)</b>					
	<b>PFS - mesi (95%CI)</b>		<b>effetto</b>		
	<b>Beva</b> + chemio a base di oxalipaltino	<b>pb+</b> chemio a base di oxalipaltino	<b>Relativo (97.5%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	9.4 mesi	8 mesi	HR=0.83 (0.72-0.95) p=0.0023	1.4 mesi	
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)</b>					
	<b>OS- mesi</b>		<b>Relativo (97.5%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	<b>Beva</b> + chemio a base di oxalipaltino	<b>pb+</b> chemio a base di oxalipaltino	HR= 0,89 (0,76-1,03); p=0,07	-	
	21.3 mesi	19.9			
<b>Tempo mediano al fallimento della terapia (esito secondario)</b>					
	<b>Tempo al fallimento in mesi</b>		<b>Relativo (97.5%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	<b>Beva</b> + chemio a base di oxalipaltino	<b>pb+</b> chemio a base di oxalipaltino	HR= 0,63 (0,52-0,75); p=0,003	0.9 mesi	
	6.9 mesi	6.0 mesi			
<b>Durata mediana della risposta</b>					
	<b>Durata risposta in mesi</b>		<b>Relativo (97.5%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	<b>Beva</b> + chemio a base di oxalipaltino	<b>pb+</b> chemio a base di oxalipaltino	HR= 0.82 (0.66-1.01); p=0.03	1 mese	
	8.45 mesi	7.4 mesi			
<b>RR- Response Rate</b>					
	<b>Beva</b> + chemio a base di oxalipaltino	<b>pb+</b> chemio a base di oxalipaltino	<b>Relativo (97.5%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	47%	49%	OR= 0.90 (0.71-1.14); p=0.31	-	

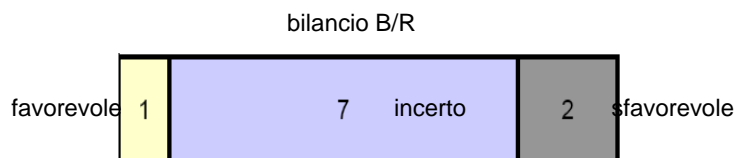
Tab. 10 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Saltz JCO 2008)

Saltz et Al, J clin Oncol. 2008				
	Popolazione N° pazienti (1369-popolazione di sicurezza)	Intervento	Controllo	
		n. pz 694 <b>Beva</b> + chemio a base di oxalipaltino	n. pz 675 <b>pb+</b> chemio a base di oxalipaltino	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>				
	<b>Eventi, grado (evento di altro grado)</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>P value ?</b>
Ematologici	Leucopenia	Non riportato		
	neutropenia	Non riportato		
	Anemia	Non riportato		
	Trombocitopenia	Non riportato		
	Neutropenia febbrile	Non riportato		
	Emorragie 3°, 4°	2	1	n.d.
	Epistassi	Non riportato		
Non ematologici	<b>Eventi di grado 3 (o 4)</b>			
	iponatriemia	Non riportato		
	Proteinuria, (tutti i gradi)	<1	0	n.d.
	Iperensione (tutti i gradi)	4	1	n.d.
	cefalea	Non riportato		
	Eventi tromboembolici 3-4	8	5	n.d.
	Eventi trombotici arteriosi	2	1	n.d.
	Diarrea 3-4	Non riportato		
	Perforazioni gastro-intestinali	<1	<1	n.d.
	Fistola/ascenso intraddominale	1	0	n.d.
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	30	21	n.d.
	E.A di <b>grado 3-4</b> che hanno portato a interruzione dello studio	21	15	n.d.
	E.A possibilim. correlati a beva	5	2	n.d.
	Tasso di interruzione dello studio per PD	29	47	n.d.
Tutti EA di grado 3-4	80	75	n.d.	
<b>Mortalità</b>				
	Mortalità correlata al trattamento	<b>Incidenza %</b>		
		2	1	n.d.

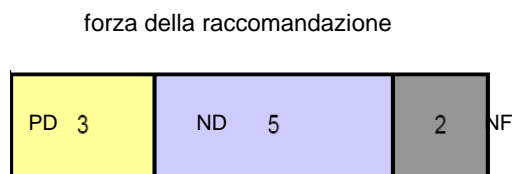
## 2.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del **bevacizumab** in aggiunta a chemioterapia con **fluoropirimidine e oxaliplatino**

Il **bilancio benefici/rischi** è stato considerato incerto. La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi incerto, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino non mostra benefici in termini di sopravvivenza e risposta obiettiva, il miglioramento, di 1.4 mesi, nella PFS seppur statisticamente significativo risulta poco rilevante dal punto vista clinico. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.



La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



### QUESITO 3.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, **in prima linea**, è raccomandabile l'impiego di **Bevacizumab** in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine** ed **Irinotecan**?

### 3.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Si riporta lo studio disponibile per il bevacizumab in associazione alla chemioterapia con Fluoropirimidine ed irinotecan. **Hurwitz, H. et al. (2004)**.

E' uno studio randomizzato di fase III su 923 pazienti i cui criteri di inclusione erano: documentata neoplasia metastatica del colon-retto, età superiore ai 18 anni, PS ECOG 0-1; speranza di vita superiore ai 3 mesi, adeguata funzione midollare, epatica e renale con una proteinuria non superiore ai 500 mg/al giorno. Criteri di esclusione erano: precedenti terapie per malattia metastatica, chirurgia maggiore entro 28 gg dall'inizio della terapia, radioterapia entro 14 gg, malattie cardiovascolari rilevanti, presenza di ascite, gravidanza o allattamento, impiego regolare di aspirina (325 mg/die), o uso routinario di altri FANS, presenza di diatesi trombotica o emorragica, trattamenti a pieno dosaggio con anticoagulanti, metastasi cerebrali. I pazienti venivano inizialmente randomizzati in 3 bracci con rapporto 1:1:1. I tre bracci erano così costituiti: I° braccio Irinotecan + 5FU/Ac. Folinico; II° braccio Irinotecan + 5FU/Ac.Folinico + Bevacizumab; III° braccio 5FU/ac.folinico + Bevacizumab. Quest'ultimo è stato interrotto come programmato al raggiungimento dei primi 300 casi randomizzati, poiché il data-monitoring Committee non ha rilevato un aumento di tossicità nel braccio Irinotecan + 5FU/Ac Folinico + bevacizumab, e da quel momento la randomizzazione è avvenuta in rapporto 1:1 tra i 2 bracci rimasti. I risultati di questo studio sono stati pubblicati in 2 momenti diversi, la prima pubblicazione sul NEJM fa riferimento al confronto tra i primi 2 gruppi dello studio cioè irinotecan + 5FU/Ac. Folinico + Bevacizumab - colon retto metastatico 1°, 2° e 3° linea – GReFO

bevacizumab (402 pazienti) e Irinotecan + 5FU/Ac. Folinico (411 casi); la seconda pubblicazione sul JCO fa riferimento a 110 pazienti trattati con 5FU/Ac. Folinico + Bevacizumab e i primi 100 dei 411 pazienti trattati con Irinotecan + 5FU/Ac.folicinico. I dati presentati su NEJM rispondono al quesito in esame. I risultati in termini di sopravvivenza sono 15,6 mesi senza bevacizumab e 20,3 mesi con l'aggiunta del bevacizumab, con un guadagno netto in sopravvivenza di 4,7 mesi con HR di 0.66 con  $p < 0.001$ . Circa il 50% dei pazienti che andavano in progressione ricevevano una seconda linea di terapia, in modo bilanciato per entrambi i gruppi. Nei pazienti che ricevevano come seconda linea oxaliplatino, la sopravvivenza era di 25.1 mesi, nel gruppo che precedentemente era stato trattato con Irinotecan + 5FU/Ac folinico e bevacizumab e 22.2 mesi nel gruppo che aveva ricevuto Irinotecan + 5FU/Ac. Folinico senza bevacizumab. Il bevacizumab ha determinato un aumento della sopravvivenza libera da progressione di 4,4 mesi rispetto al solo irinotecan e 5FU/ac.folinico (10,6 vs 6,2 mesi) con HR per la progressione di 0.54 con  $p < 0.001$ . Le risposte complete sono state 3,7% nel braccio bevacizumab e 2,2% nel braccio placebo mentre le risposte parziali sono state 41% con bevacizumab e 32,6% con placebo; le risposte globali quindi sono state 44,7% nel braccio bevacizumab e 34,8% nel braccio senza, con una  $p = 0.004$  ed una media di durata della risposta di 10,4 mesi vs 7,1 mesi con un HR per progressione di 0.62 e  $p = 0.001$ . L'outcome "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato in quanto nello studio non erano state utilizzate scale di misurazione (questionari) validate. Relativamente agli eventi avversi, nel braccio trattato con bevacizumab si è osservato un 10,9% in più di eventi avversi di qualunque tipo di grado 3 e 4 (74% vs 84,9%). Gli eventi che hanno portato all'ospedalizzazione sono stati 39,6% rispetto al 44,9% nel braccio trattato con bevacizumab; gli effetti tossici che hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati 7.1% rispetto all' 8.4% nel braccio trattati con bevacizumab; gli eventi che hanno portato a morte sono stati 2.8% vs 2.6% nel braccio con bevacizumab, la morte entro 60 giorni è stata 4.9% contro il 3% del braccio trattato con bevacizumab. La leucopenia di grado 3 e 4 è stata superiore nel gruppo bevacizumab (37% vs 31.1%); anche la diarrea di grado 3 e 4 è stata più frequente nel braccio bevacizumab (24.7% vs 32.4%). L'ipertensione si è associata con discreta frequenza al trattamento con bevacizumab (22,4% vs 8.3%). Gli eventi trombotici sono stati 19,4% nel braccio bevacizumab rispetto al 16.2% del gruppo placebo, le tromboflebiti 8,9% vs 6,3%, l'embolia polmonare è stata meno frequente nel braccio bevacizumab (3.6% vs 5.1%). I fenomeni emorragici di grado 3 e 4 sono stati 2.5% nel gruppo placebo e 3.1% nel gruppo trattato con bevacizumab. La proteinuria di qualunque grado è stata osservata più frequentemente nel gruppo trattato con bevacizumab (26.5% vs 21.7%). La perforazione intestinale è stata osservata solo nello 1,5% del braccio trattato con bevacizumab.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Hurwitz JCO 2004	Bevacizumab + fluoropirimidine + irinotecan (IFL/BV)	Fluoropirimidine + irinotecan (IFL/Pb)	-Sopravvivenza globale	-Sopravvivenza libera da progressione -Tasso della risposta -Durata della risposta -Sicurezza -Qualità della vita

Tab. 11 - Studi disponibili bevacizumab + fluoropirimidine e irinotecan

## 3.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

### - Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

- *Validità interna*: niente da rilevare

### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- **Coerenza tra studi**: niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica**: non del tutto adeguato appare lo schema IFL come comparator. Goldberg et al. hanno pubblicato nel 2004 ("A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer" JCO 2004, 23-30) uno studio RCT in cui 795 pazienti affetti da neoplasia colonrettale metastatica non precedentemente trattata sono stati randomizzati a tre differenti doppiette chemioterapiche (FOLFOX, IFL e IROX) per valutarne l'efficacia e la tollerabilità. Con il regime FOLFOX il TTP mediano è stato di 8.9 mesi, la RR del 45% e la sopravvivenza di 19.5 mesi; questi risultati sono risultati significativamente migliori sia rispetto IFL (TTP 6.9 mesi  $P = .0014$  HR 0.74; OS 15.0 mesi  $P = .0001$  HR 0.66;

RR 31% P=.002) che IROX (TTP 6.5 mesi P=.001 HR 0.72; OS 17.4 mesi P=.09; RR 35% P=.03). Anche la tossicità è apparsa statisticamente migliore con lo schema FOLFOX, con riduzione di diarrea, vomito, neutropenia febbrile e disidratazione. La neurotossicità e la neutropenia si sono invece confermate le tossicità più comuni negli schemi contenenti oxaliplatino.

- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

## Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze per **Bevacizumab + IFL** è stata considerata → **ALTA**

Il panel tuttavia evidenzia che il comparator utilizzato nello studio disponibile (Hurwitz JCO 2004) per bevacizumab in associazione a fluoropirimidine e irinotecan, schema IFL, non corrisponde allo schema di associazione chemioterapico a base di irinotecan e fluoropirimidine che oggi è considerato ottimale, FOLFIRI. Pertanto il Panel ha ritenuto opportuno abbassare il punteggio della qualità dello studio di due punti per motivi di **trasferibilità**.

La qualità delle evidenze complessiva è stata giudicata per **bevacizumab + FOLFIRI** → **BASSA**



## Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO) per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 12 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Hurwitz JCO 2004)

Hurwitz H et al. NEJM. 2004; 23 :2335-42 - AVF2107				Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile massimo fino a 96 settimane	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
RCT di fase III, di confronto fra <b>bevacizumab</b> in aggiunta a IFL vs <b>IFL</b> (c'era anche un altro braccio interrotto al ragg. 300 casi, come programmato, con 5FU/ac folinic+bevacizumab, pubblicato su JCO); randomizzazione stratificata per: centro, PS status (0 vs 1), sito della prima metastasi (colon vs retto), n. di siti metastatici (1 vs più di uno), no cecità → neanche la valutazione esiti	N° pazienti: 813  In pazienti con carcinoma colon retto metastatico (lesioni misurabili), (PS 0-1), confermato istologicamente, senza precedente chemioterapia.  Età mediana → 59,5- 59,2 aa Sesso: m vs f → 60% vs 40% PS status: 0 → 58-55% 1 → 41-44% n. siti metast. → 1: 37-39% >1: 63-61%	N° pazienti: 402  <b>Bevacizumab</b> (5 mg/kg) ogni 2 sett. + <b>IFL</b> (irinotecan 125 mg/m <sup>2</sup> + fluorouracile 500 mg/m <sup>2</sup> + leucovorina 20 mg/m <sup>2</sup> ) 1 volta a settimana per 4 settimane (ciclo ripetuto ogni 6 settimane)	N° pazienti: 411  <b>Pb</b> ogni 2 sett. + <b>IFL</b> 1 volta a settimana per 4 settimane (ciclo ripetuto ogni 6 settimane)	durata del trattamento: IFL+pb: 27,6 sett. IFL+bevacizumab: 40,4 sett	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ problemi di trasferibilità</li> <li>□ incoerenza tra studi</li> <li>□ problemi di validità</li> <li>□ problemi di stime imprecise</li> <li>□ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>□ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
<b>BENEFICI</b>					
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito principale)</b>					
	OS - mesi (95%CI)		effetto		
	<b>Beva + IFL</b>	<b>pb+ IFL</b>	<b>Relativo (95%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	20.3 mesi (18.46, 24.18)	15.6 mesi (14.29, 16.99)	HR=0.66; (0.534 - 0.804) p=0.001	4,7 mesi	
<b>Sopravvivenza globale</b> in paz. trattati con oxaliplatino in II linea	25.1	22.2	?	2,9 mesi	
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)</b>					
	PFS- mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)		
	<b>Beva + IFL</b>	<b>pb+ IFL</b>	HR= 0.54 (0.486, 0.665); p=0.001		
	10,6 mesi (9.03, 11.04)	6.2 mesi (5.59, 7.66)	4.4		
<b>Tasso di risposta obiettiva (esito secondario)</b>					
	Tasso della risposta %		Relativo		
	<b>Beva + IFL</b>	<b>pb+ IFL</b>	HR= 1.483 (1.111, 1.980) p=0.004		
	44.8 (39.9%, 49.8%)	34.8 (30.2%, 39.6%)	10%		
<b>Durata mediana della risposta</b>					
	Durata risposta in mesi		Relativo		
	<b>Beva + IFL</b>	<b>pb+ IFL</b>	p=0.001		
	10.4 mesi (9.30, 11.66)	7.1 mesi (5.95, 9.07)	1 mese		

Tab. 13 - Rischi del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico. (Hurwitz JCO 2004)

Hurwitz H et al. NEJM. 2004		Popolazione	Intervento	Controllo	
		N° pazienti (790-popolazione di sicurezza)	n. pz: 393	n. pz: 397	
			Beva + IFL	pb+ IFL	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>					
		<b>Eventi, grado (evento di altro grado)</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>P value</b>
Ematologici		Leucopenia 3, 4	37	31,1	n.s.
		neutropenia	Non riportato		
		Anemia	Non riportato		
		Trombocitopenia	Non riportato		
		Neutropenia febbrile	Non riportato		
		Emorragie 3°, 4°	3,1	2,5	n.s.
Non ematologici		Epistassi	Non riportato		
		<b>Eventi, grado</b>	<b>Incidenza %</b>		
		iponatriemia	Non riportato		
		Proteinuria (tutti i gradi)	26,5	21,7	n.s.
		Proteinuria grado 2	3,1	5,8	n.s.
		Proteinuria grado 3	0,8	0,8	n.s.
		Iperensione (tutti i gradi)	22,4	8,3	P<0.01
		Iperensione grado 3	11,0	2,3	P<0.01
		cefalea	Non riportato		
		Eventi tromboembolici 3-4	19,4	16,2	P=0,26 n.s.
		Eventi trombos venosi profonda	8,9	6,3	n.s.
		Embolia polmonare	3,6	5,1	n.s.
		Diarrea 3-4	32,4	24,7	n.s.
		Perforazioni gastro-intestinali	1,5	0,0	n.s.
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	8,4	7,1	n.s.	
	E.A che hanno portato a ospedalizzazione	44,9	39,6	n.s.	
	Qualsiasi EA di grado 3-4	84,9	74,0	P<0.01	
<b>Mortalità</b>					
			<b>Incidenza %</b>		
	Mortalità per EA	2,6	2,8	n.s.	
	Mortalità a 60 gg	3	4,9	n.s.	

The addition of bevacizumab did not extend the time to deterioration in patients' quality of life, nor did it contribute to a more rapid worsening of quality of life compared with standard first-line chemotherapy alone. There was no statistically significant difference in the time to deterioration in colorectal cancer-specific (CCS) score between treatment arms (d = 3; p = 0.5807).

## 3.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del bevacizumab in aggiunta a chemioterapia con Fluoropirimidine e irinotecan (schema FOLFIRI).

### Il bilancio benefici/rischi: INCERTO

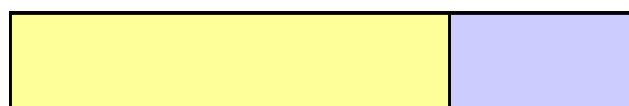
La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi favorevole; l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e irinotecan mostra un miglioramento sia della Overall Survival (4,7 mesi) che della PFS (4.4 mesi) clinicamente rilevanti anche se ottenuti con l'utilizzo di un comparator non considerato lo standard attuale. L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

Bilancio B/R



forza della raccomandazione

positiva debole; 7                      negativa debole; 3



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **positiva DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).

### QUESITO 4.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

Non sono disponibili studi clinici che abbiano valutato il bevacizumab in associazione a solo fluoropirimidine in pazienti con neoplasia del colon retto metastatico o non operabile in questo setting (II linea di terapia). Tuttavia il Panel ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

Il Panel ha quindi ha condiviso la formulazione di una **raccomandazione negativa forte** sull'utilizzo del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in seconda linea, nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile. *(Accordo del Panel in assenza di studi su bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti; non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).*

## QUESITO 5.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del **Bevacizumab** in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**?

### 5.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Si riporta di seguito l'unico studio disponibile in seconda linea per bevacizumab in associazione a chemioterapia con fluoropirimidine ed Oxaliplatino

**Giantonio BJ, et al. (2007)** E' uno studio randomizzato, di fase III, in aperto che arruola pazienti affetti da neoplasia del colonretto metastatica o localmente avanzata, che siano già progrediti ad un precedente trattamento per la fase metastatica con fluoropirimidine e irinotecan. L'obiettivo principale dello studio era di valutare l'efficacia sulla sopravvivenza di bevacizumab 10 mg/kg aggiunto ad oxaliplatino-ac.folinico e fluorouracile (FOLFOX4) confrontato rispettivamente con FOLFOX4 e bevacizumab da soli. Obiettivi secondari erano poi la PFS e la tossicità. I pazienti avevano un'età compresa tra 21 e 85 anni (mediana circa 61), con PS 0-2. Dal novembre 2001 all'aprile 2003 sono stati arruolati 829 pazienti, di cui 9 non sono risultati eleggibili e 21 non hanno ricevuto il trattamento programmato. Nel febbraio 2003 è stato chiuso il braccio con bevacizumab in monoterapia in quanto un'analisi ad interim ha mostrato come la sopravvivenza di questo braccio risultasse inferiore a quella ottenuta con la sola chemioterapia. L'analisi sulla popolazione ITT ha documentato una sopravvivenza mediana di 12.9 mesi per i pazienti trattati con FOLFOX+bevacizumab verso i 10.8 mesi per il braccio trattato con sola chemioterapia (HR=0.75, P=.0011). La PFS è risultata di 7.3 vs 4.7 mesi (HR=0.61, P<.0001). Anche le risposte obiettive secondo i criteri RECIST (valutazione fatta dagli Investigatori e non revisionata da una commissione indipendente) sono risultate statisticamente migliori per l'associazione, con un 22.7% rispetto un 8.6% (P<.0001). Complessivamente l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia ha comportato anche un aumento di tossicità con un incremento del 14% degli eventi avversi di grado III°-IV° (75% vs 61%). In particolare sono aumentati: neuropatia, ipertensione, sanguinamento principalmente a carico del tratto gastroenterico ed emesi. Tra i due bracci non vi è stata differenza statisticamente significativa per le morti correlate al trattamento.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Giantonio JCO 2007	Bevacizumab+ FOLFOX 4	FOLFOX 4	Sopravvivenza globale	-Sopravvivenza libera da progressione -Tasso della risposta -Sicurezza -Qualità della vita

Tab. 14 - Studi disponibili bevacizumab + fluoropirimidine e oxaliplatino in II linea di terapia

### 5.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

#### - Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

E' stato condotto in aperto e la valutazione delle risposte è stata effettuata direttamente dagli sperimentatori senza una revisione indipendente.

#### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- **Coerenza tra studi:** nulla da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** difficile la valutazione nei pazienti anziani (>70 anni) e in anamnesi con comorbidità cardiovascolari. Inoltre si sottolinea che il dosaggio di 10 mg/kg ogni 2 settimane è differente rispetto a quello valutato negli studi in prima linea (5 mg/mq ogni 2 settimane o 7.5 mg/mq ogni 3) e non è stato confrontato con altri dosaggi.
- **Stime imprecise:** nulla da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

## Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità dell'evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente **MODERATA** (valutata con metodo GRADE).

Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti di efficacia e sicurezza dello studio disponibile, tale giudizio è stato abbassato **di un punto** per motivi di:

- **validità interna**, si evidenziano limiti legati al disegno in aperto e alla valutazione degli esiti senza revisione indipendente;
- **trasferibilità**, si evidenziano difficoltà nel trasferire i risultati dello studio ad una popolazione di età >70 anni e in anamnesi con comorbidità cardiovascolari (pazienti non inclusi nello studio) e criticità sulla scelta della dose.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 15 - Benefici del bevacizumab in seconda linea nel tumore del colon retto metastatico (Giantonio JCO 2007)

Giantonio BJ et al JCO. 2007; 25: 1539-44				Durata prevista: fino a progressione di malattia	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
	N° pazienti: 820	N° pazienti: 286	N° pazienti: 291	N° pazienti: 243	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ problemi di trasferibilità</li> <li>□ incoerenza (tra studi)</li> <li>□ problemi di validità</li> <li>□ problemi di stime imprecise</li> <li>□ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>□ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
<p>RCT di fase III, di confronto fra chemioterapia a base di oxaliplatino + bevacizumab vs chemioterapia a base di oxaliplatino (c'è anche un altro braccio con solo bevacizumab); studio in aperto.</p> <p>Randomizzazione stratificata per: precedente radioterapia, PS status.</p>	<p>In pazienti con carcinoma colon retto avanzato o metastatico (lesioni misurabili). (PS 0-1), confermato istologicamente, con precedente chemioterapia (irinotecan+fluoropirimidin e). Non consentito precedente uso di oxaliplatino o bevacizumab</p> <p>Età mediana → 62-60,8-59 aa</p> <p>Sesso: (→) 39,5-39,2-40,7%</p> <p>PS status: 0 → 48,9-51,2-48,6 % 1 → 46,9-43,0-43,6%</p>	<p><b>FOLFOX4+ Bevacizumab</b> (10 mg/kg)</p> <p>ogni 2 sett.</p>	<p><b>FOLFOX4</b></p> <p>ogni 2 sett.</p> <p>(oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> leucovorina 200mg/m<sup>2</sup> 5FU bolo 400 mg/m<sup>2</sup> 5FU IV in 22h → 600 mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p><b>Bevacizumab</b> (10 mg/kg)</p> <p>ogni 2 sett.</p> <p>follow-up mediano: 28 mesi</p>	
<b>BENEFICI</b>					
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)					
		OS – mesi (95%CI)		effetto	
		FOLFOX4+Beva	FOLFOX4	Relativo (95%CI)	assoluto
		12.9 mesi	10.8 mesi	HR=0,75 (.....) p=0,011	2.1 mesi
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
		PFS- mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)	
		FOLFOX4+Beva	FOLFOX4	HR= 0.61 (.....); p<0,001	assoluto
		7.3 mesi	4.7 mesi		2.6 mesi
Tasso di risposta obiettiva (esito secondario) – riportato da sperimentatori (no revisione indipendente)					
		Tasso della risposta %		Relativo	
		FOLFOX4+Beva	FOLFOX4	p<0,001	assoluto
		22.7	8.6		14.1%

Tab. 16 - Rischi del bevacizumab in seconda linea nel tumore del colon retto metastatico (Giantonio JCO 2007)

Giantonio BJ et al JCO. 2007	Popolazione	Intervento	Controllo		
	N° pazienti (806-popolazione di sicurezza)	n. pz: 287	n. pz: 285	n. pz: 234	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>					
	Eventi, grado (evento di altro grado)	Incidenza %		P value	
Ematologici	Leucopenia 3, 4	Non riportato		-	
	neutropenia	Non riportato		-	
	Anemia	Non riportato		-	
	Trombocitopenia	Non riportato		-	
	Neutropenia febbrile	Non riportato		-	
	Emorragie grado 3	3.1	0.4	0.01	
	Emorragie grado 4	0.3	0		
	Epistassi	Non riportato		-	
Non ematologici	<b>Eventi, grado</b>		<b>Incidenza %</b>		
	iponatriemia	Non riportato		-	
	Proteinuria grado 3	0.7	0	0.50	
	Proteinuria grado 4	0	0		
	Iperensione grado 3	5.2	1.4	0.008	
	Iperensione grado 4	1.0	0.4		
	cefalea	Non riportato		-	
	Eventi tromboembolici 3	3.1	1.1	0.62	
	Eventi tromboembolici 4	0.3	1.4		
	Ischemia cardiaca grado 3	0.3	0	0.62	
	Ischemia cardiaca grado 4	0.3	0.4		
	Ischemia cerebrovascolare grado 3	0.3	0		
	Ischemia cerebrovascolare grado 4	0	0		
	Vomito grado 3	8.7	2.8	0.001	
	Vomito grado 4	1.4	0.4		
	Diarrea 3-4	Non riportato		-	
	Perforazioni gastro-intestinali	Numero casi: 3	Numero casi: 0	-	
	Neuropatia grado 3	16	8.8	0.01	
	Neuropatia grado 4	0.3	0.4		
E.A che hanno portato a interruzione dello studio	23.4	23.9	n.s.		
E.A che hanno portato a ospedalizzazione	Non riportato		-		
Qualsiasi EA di grado 3	49.5	36.1			
Qualsiasi EA di grado 4	25.8	24.9			
Mortalità					
	Mortalità per EA	Non riportato		-	
	Mortalità a 60 gg	5	4	n.s	

## 5.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

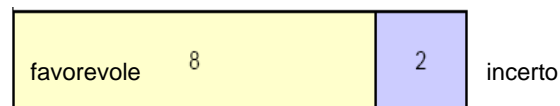
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea del **bevacizumab** in aggiunta a chemioterapia con **Fluoropirimidine e oxaliplatino**

### Il bilancio benefici/rischi: FAVOREVOLE

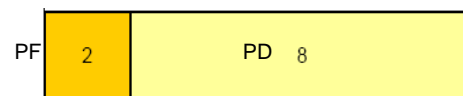
La maggioranza del panel ha considerato il rapporto benefici/rischi favorevole; l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino in pazienti già pretrattati ha documentato una sopravvivenza mediana di 12.9 mesi per i pazienti trattati con FOLFOX+bevacizumab verso i 10.8 mesi per il braccio di controllo (HR=0.75, P=.0011). La PFS è risultata di 7.3 vs 4.7 mesi (HR=0.61, P<.0001). L'aggiunta del farmaco antiangiogenetico determina sempre un aumento della tossicità farmaco specifica.

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **positiva DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).

bilancio B/R



forza della raccomandazione



### QUESITO 6.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego di Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan**?

Non sono disponibili studi clinici che abbiano valutato il bevacizumab in associazione a fluoropirimidine ed irinotecan in pazienti con neoplasia del colon retto metastatico o non operabile in questo setting (II linea di terapia). Tuttavia il Panel ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

Il Panel ha quindi ha condiviso la formulazione di una **raccomandazione negativa forte** sull'utilizzo del Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed irinotecan**, in seconda linea, nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile. (Accordo del Panel in assenza di studi su bevacizumab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti; non è stata effettuata formale votazione del bilancio Rischi/Benefici e della raccomandazione).

## QUESITO 7.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, in **terza linea**, è raccomandabile l'impiego del **Bevacizumab** in aggiunta alla **chemioterapia**?

### 7.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab - Evidenze disponibili

Si riportano di seguito gli studi disponibili per bevacizumab in associazione a chemioterapia con solo fluoropirimidine in terza linea: per questa linea di trattamento non vi sono studi RCT di fase III.

- **Chen HX, et al. (2006)** E' uno studio di fase II, in aperto a singolo braccio di trattamento che arruola pazienti affetti da neoplasia del colonretto metastatico o localmente avanzato, già precedentemente trattati per la malattia metastatica con regimi chemioterapici contenenti irinotecan ed oxaliplatino, con PS 0-2 (PS 2 = 5%), assenza di tromboembolismi ed età superiore ai 18 anni (età mediana 61). L'obiettivo principale dello studio era valutare l'efficacia (RR) di bevacizumab 5 mg/kg associato a ac. folinico e 5fluorouracile, quest'ultimo somministrato in bolo (Roswell Park) od in infusione continua (DeGramont) ogni 2 settimane; obiettivi secondari erano la PFS e l' OS. Lo studio prevedeva 2 fasi. Nella prima era programmata la valutazione della risposta in 100 pazienti: qualora questa fosse risultata del 10% o più, si sarebbe proseguito l'arruolamento fino ai 350 pazienti previsti. L'analisi della prima coorte di pazienti ha dimostrato una RR del 4%, rivalutata poi da una commissione indipendente e ridotta all' 1%. Visto l'interesse per lo studio l'arruolamento è stato comunque portato a termine, confermando una RR del 3.5% (valutata solo dagli Investigatori) con una PFS di 3.5 mesi ed un' OS di 9.0 mesi. Il 47% dei pazienti ha sperimentato una tossicità di grado 3-4: eventi tromboembolici venosi (5.9%), ipertensione (4%), emorragia (5%).

- **Lièvre A, et al. (2009)** E' uno studio retrospettivo in cui sono stati inclusi tutti i pazienti successivi di due Centri francesi affetti da neoplasia del colonretto metastatico, precedentemente trattati con fluoropirimidine associato a irinotecan e/o oxaliplatino. Dal maggio 2005 all'ottobre 2006, 31 pazienti (17 uomini e 14 donne, età mediana 60) PS ≤ 2 (1 con PS 3) sono stati trattati con bevacizumab 5 mg/kg associato a FOLFIRI o FOLFOX4 ogni 2 settimane. Il controllo di malattia è stato del 71% con un ORR del 32.2%. Dopo un followup mediano di 35.9 mesi, la PFS mediana è stata di 9.7 mesi e l'OS mediana di 18.4 mesi. Tossicità di grado 3/4 si è verificata nel 19.3% dei pazienti. Non si sono verificati eventi tromboembolici, perforazioni intestinali o emorragie severe o crisi ipertensive. Un paziente ha interrotto il trattamento con bevacizumab a causa dell'insorgenza di una leucoencefalopatia posteriore reversibile.

- **Kwon H, et al. (2007)** E' uno studio pilota che ha arruolato 14 pazienti (età mediana 56 anni) affetti da neoplasia del colonretto metastatico già andato in progressione a precedenti trattamenti con fluoropirimidine ed oxaliplatino ed irinotecan. I pazienti sono stati trattati con bevacizumab 5 mg/kg associato a mFOLFIRI. Il RR è stato del 28.5%, il tempo mediano alla progressione di 3.9 mesi e la sopravvivenza mediana di 10.9 mesi. Il 35.7% ha presentato una neutropenia di grado 3/4. Un paziente ha presentato un'ematuria massiva ed è stato ritirato dallo studio. Comunque non si sono verificati perforazioni intestinali, crisi ipertensive o eventi tromboembolici.

### 7.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili sono considerati complessivamente di qualità **molto bassa** per raggiungere stime accurate sui benefici e i rischi.

Il Panel ha quindi ha condiviso la formulazione di una **raccomandazione negativa forte** (non sono state effettuate formali votazioni del bilancio rischi/benefici e della raccomandazione).

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Le neoplasie del colon retto metastatico possono essere trattate con chemioterapia a base di fluoropirimidine da sole o associate ad irinotecan (FOLFIRI o XELIRI) o ad oxaliplatino (FOLFOX o XELOX). Alla chemioterapia tradizionale si possono associare 2 anticorpi monoclonali: il bevacizumab ed il cetuximab. Quest'ultimo può essere utilizzato per i soli pazienti con tumore EGFR positivo e con Kras wild type. Il bevacizumab è, invece, l'unico anticorpo monoclonale al momento utilizzabile per i pazienti con tumore Kras mutato. Per entrambi gli anticorpi monoclonali, però, le indicazioni registrative risultano molto ampie e generali, cioè senza riferimento a linee di trattamento o ad associazioni chemioterapiche specifiche.

Per esempio, per i *pazienti k-ras wild type* candidati ad un trattamento con fluoropirimidine e irinotecan in prima linea possono essere disponibili entrambe le associazioni, per le quali il panel ha formulato una **raccomandazione positiva debole**. La scelta del trattamento con cetuximab o bevacizumab deve tenere conto non solo delle caratteristiche del paziente, delle caratteristiche della malattia (estensione, organi coinvolti), dei precedenti trattamenti antitumorali, dei profili di sicurezza delle due molecole ma anche dei dati di efficacia dei due farmaci nelle linee di trattamento successive.

E' in questo contesto che si inserisce la difficoltà ad identificare un indicatore di monitoraggio per l'utilizzo di bevacizumab e cetuximab per ciascuna della linea di trattamento e per singola tipologia di associazione chemioterapica, e la necessità di individuarne invece uno complessivo, che sommi l'utilizzo dei due anticorpi monoclonali in tutte le linee, facendo riferimento ad un denominatore che comprenda tutta la popolazione iniziale che per caratteristiche clinico-patologiche può essere sottoposta ad una polichemioterapia contenente una target therapy.

In base alle raccomandazioni formulate, si potrebbe dire che cetuximab e Bevacizumab nei pazienti con neoplasia del colon-retto metastatico in prima linea, possono essere utilizzati nel 50-60% dei pazienti candidabili ad una target therapy (Raccomandazione positiva debole).

Il Bevacizumab in associazione a schemi contenenti oxaliplatino, può essere utilizzato nel 15-20% dei pazienti con neoplasia del colonretto metastatica (inizialmente candidabili ad una target therapy), che giunti alla seconda linea non siano ancora stati trattati con schemi contenenti anti-VEGF.

Il cetuximab è infine l'unico anticorpo che ha dimostrato efficacia in terza linea, il 5-10% dei pazienti (inizialmente candidabili ad una target therapy), dopo fallimento di due linee di trattamento non comprendenti anti-EGFR, potrebbe usufruirne in associazione con irinotecan o in monoterapia (per questa indicazione è già inserito in PTR).

Comunque, più semplicemente, al fine anche di facilitare il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dei due anticorpi monoclonali, si arriva a suggerire che bevacizumab e cetuximab debbano essere usati complessivamente nel 70% della popolazione affetta da neoplasia del colon retto metastatica candidata a polichemioterapia.

### Considerazioni aggiuntive del panel

Dalla valutazione delle evidenze emerge come esista una asimmetria tra gli scenari descritti dagli studi e quelli che caratterizzano la pratica clinica. Lo schema chemioterapico IFL, per esempio, con cui è stato svolto lo studio registrativo di bevacizumab non è mai stato utilizzato in Europa e anche negli Stati Uniti non è più in uso a favore di schemi più efficaci e meno tossici (FOLFOX e FOLFIRI), che non sono comunque mai stati valutati in associazione al farmaco biologico nell'ambito di uno studio randomizzato di fase III. Inoltre l'indicazione all'utilizzo dell'anti EGFR Cetuximab in associazione a FOLFIRI nei pazienti affetti da neoplasia del colon retto metastatico con status del gene *kras wild type*, deriva dall'analisi di sottogruppi non pianificate a priori. Tenendo conto di queste premesse, le evidenze finora disponibili mostrano dati metodologicamente più solidi a favore della chemioterapia con farmaci tradizionali, in particolare FOLFOX (di quanto? specificare) e qualora si ricercasse specificatamente una più alta resecurabilità curativa (in particolare per la presenza di metastasi epatiche), la tripletta FOLFOXIRI potrebbe rappresentare una opzione accettabile.

### Implicazioni per la ricerca

Laddove 2 farmaci risultano avere indicazioni competitive nell'ambito della stessa popolazione di malati, sarebbe opportuno, al fine di ottimizzare non solo i trattamenti ma anche l'utilizzo delle risorse del Sistema Sanitario, lo sviluppo di studi di confronto diretto. Attualmente è in corso, e se ne attendono a breve i primi risultati, uno studio CALGB di fase III a 3 bracci nei pazienti *Kras wild type* affetti da neoplasia del colonretto metastatico in prima linea volto a valutare l'efficacia di CT+bevacizumab vs CT+cetuximab vs CT+ bevacizumab+cetuximab (Phase III Randomized Study of Cetuximab and/or Bevacizumab in Combination With Either Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Calcium (FOLFOX) OR Irinotecan Hydrochloride, Fluorouracil, and Leucovorin Calcium (FOLFIRI) in Patients With Previously Untreated Metastatic Adenocarcinoma of the Colon or Rectum (Arm III [Cetuximab and Bevacizumab in Combination With FOLFOX or FOLFIRI] Completato l'accru al 09/10/2009).

Sarebbero inoltre importanti studi volti a definire il reale significato predittivo e/o prognostico dello stato di *Kras*.

Bevacizumab - colon retto metastatico 1°, 2° e 3° linea – GReFO



## Informazioni da fornire al paziente

Il paziente dovrebbe sempre essere ben informato sulle possibilità terapeutiche e sulla propria prognosi, in modo che possa partecipare in modo consapevole alla scelta del trattamento proposto.

Questo è importante non solo dove vi sia una malattia a prognosi rapidamente infausta, ma anche quando siano disponibili più opzioni terapeutiche, che però nella maggior parte dei casi sono solo in grado di controllare la malattia, incidendo però in modo non sempre clinicamente rilevante sulla sopravvivenza.

Inoltre, soprattutto, ma non solo, nelle fasi più avanzate della malattia, l'attenzione del clinico deve essere rivolta alla persona piuttosto che alla malattia, privilegiando trattamenti che non incidano sulla qualità di vita.

## Bibliografia

Linee Guida AIOM. I Tumori del colon retto. 2009. disponibile on line all'indirizzo:

<http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/I+tumori+del+colon%2Dretto/1.348.0>,

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Colon Cancer. V2.2010. Disponibile on line all'indirizzo:

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Rectal Cancer. V2.2010. Disponibile on line all'indirizzo:

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

Van Cutsem E, Oliveira J, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 2009 20, Supplement 4

NICE Technology appraisal guidance 118. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Maggio 2009.

Trotti et al, TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. Lancet oncology. 2007; 8:613-24.

Hurwitz, H. I., L. Fehrenbacher, et al. (2005). "Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer." J Clin Oncol 23(15): 3502-8.

Kabbinavar, F., H. I. Hurwitz, et al. (2003). "Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer." J Clin Oncol 21(1): 60-5.

Kabbinavar, F., H. I. Hurwitz, et al. (2003). "Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer." J Clin Oncol 21(1): 60-5.

Saltz, L. B., S. Clarke, et al. (2008). "Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study." J Clin Oncol 26(12): 2013-9

Hurwitz, H., L. Fehrenbacher, et al. (2004). "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer." N Engl J Med 350(23): 2335-42.

Raccomandazioni d'uso

# **Tumore del colon-retto metastatico**

## **Parte B: Cetuximab**

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

**Raccomandazioni d'uso n. 4**

**2010**

## Tumore del Colon retto metastatico

### Parte B: cetuximab (Erbitux®)

Gennaio 2010

#### Sintesi delle Raccomandazioni

##### Cetuximab 1° Linea di trattamento

**Quesito 1.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in prima linea, **NON deve essere utilizzato**.

**(Raccomandazione negativa forte, formulata in assenza di studi su Cetuximab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti e sulla base di un bilancio benefici/rischi incerto.**

#### La Qualità delle evidenze

non è stata valutata, dal momento che non esistono al momento evidenze disponibili.

#### Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

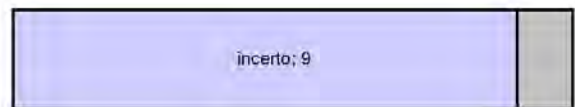
l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione

#### Raccomandazione → NEGATIVA FORTE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco).

Bilancio B/R

sfavorevole: 1



Forza della Raccomandazione



**Quesito 2.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**, in prima linea, **NON dovrebbe essere utilizzato**.

**(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi incerto).**

## La Qualità delle evidenze

è stata giudicata **BASSA** per problemi di validità interna, dal momento che lo studio, di fase II, non è potenziato per rispondere a quesiti di efficacia considerati critici (OS e PFS) e la miglior risposta si ottiene in pz kras wt, analisi fatta post hoc e non pianificata a priori.

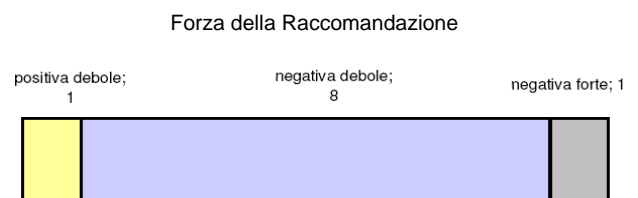
## Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

L'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino non mostra un miglioramento né in termini di sopravvivenza né in termini di PFS sulla popolazione ITT. L'unico studio disponibile, è uno studio di fase II, in aperto, con obiettivo principale il tasso di risposta, non disegnato per fornire stime sugli esiti ritenuti critici dal Panel come la sopravvivenza o la PFS. Solo l'analisi post hoc per sottogruppi ha mostrato un incremento del tasso di risposta (23,7%) e della PFS (0,5 mesi) a favore del gruppo cetuximab nei pazienti K ras wild type.

L'aggiunta cetuximab determina un aumento della tossicità farmaco specifica, in particolare diarrea e rash di grado III-IV.

## Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



**Quesito 3.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in prima linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan**, in prima linea, **PUO' essere utilizzato**.

**(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto).**

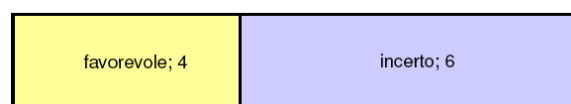
## La Qualità delle evidenze

è stata giudicata **MODERATA**, per motivi di validità interna dello studio: l'analisi sulla popolazione k-ras non era pianificata ed è a tutti gli effetti una analisi post hoc.

## Il bilancio benefici/rischi → INCERTO.

Il trattamento sperimentale migliora la OS e la PFS nei pazienti con stato di kras non mutato rispettivamente di 3.9 mesi e di 1.5 mesi, ma l'analisi di questa sottopopolazione non era pianificata a priori.

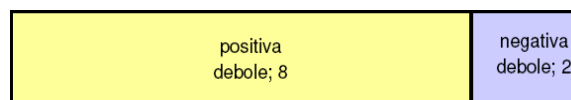
Bilancio B/R



## Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE (votazione - vedi a fianco).

Forza della Raccomandazione



## Cetuximab 2° Linea di trattamento

**Quesito 4.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, k ras wild type, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con solo **Fluoropirimidine**, in seconda linea, **NON deve essere utilizzato**.

**(Raccomandazione negativa forte, formulata in assenza di studi su Cetuximab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti e sulla base di un bilancio benefici/rischi incerto.**

### La Qualità delle evidenze

non è stata valutata, dal momento che non esistono al momento evidenze disponibili.

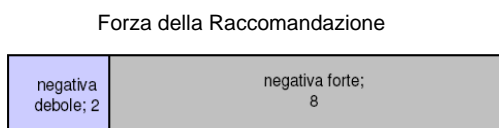
### Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione



### Raccomandazione → NEGATIVA FORTE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco).



**Quesito 5.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, k ras wild type, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, k ras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**, in seconda linea, **NON deve essere utilizzato**.

**(Raccomandazione negativa forte, formulata in assenza di studi su Cetuximab con questo schema terapeutico di associazione in questo setting di pazienti e sulla base di un bilancio benefici/rischi incerto.**

### La Qualità delle evidenze

non è stata valutata, dal momento che non esistono al momento evidenze disponibili.

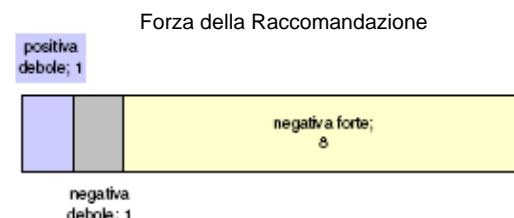
### Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

(l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione)



### Raccomandazione → NEGATIVA FORTE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco).



**Quesito 6.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in seconda linea, è raccomandabile l'impiego del Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan**?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, il Cetuximab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Irinotecan**, in seconda linea, **NON dovrebbe essere utilizzato**.

**(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi incerto.**

## La Qualità delle evidenze

è stata valutata **BASSA**, dal momento che l'unico studio disponibile prevede l'utilizzo di un comparator giudicato dal Panel non idoneo (irinotecan da solo), non rappresentando lo standard attualmente considerato ottimale.

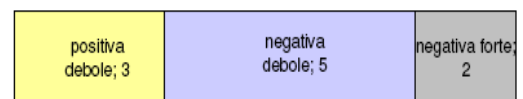
## Il bilancio benefici/rischi →INCERTO

La OS (obiettivo principale) risulta sovrapponibile nei due bracci (10.7 mesi nel braccio sperimentale vs i 10.0 nel braccio solo irinotecan). La PFS è statisticamente migliore nel braccio sperimentale con 4.0 verso 2.6 mesi ( $P < 0.0001$ ; HR 0.692), come anche il RR (16.4% vs 4.2%;  $P < .0001$ ). La tossicità di grado 3-4 aumenta circa del 20% nel braccio di associazione con prevalenza di diarrea, tossicità cutanea e ipomagnesemia.

Bilancio B/R



Forza della Raccomandazione



## Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).

## Cetuximab 3° Linea di trattamento

**Quesito 7.** Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in cui sia fallita la chemioterapia con oxaliplatino e irinotecan e intolleranti a irinotecan, in terza linea, è raccomandabile la monoterapia con Cetuximab?

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, kras wild type, in cui sia fallita la chemioterapia con oxaliplatino e irinotecan e intolleranti a irinotecan, in terza linea, la monoterapia con Cetuximab **PUO' essere utilizzata.**

**(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto).**

### La Qualità delle evidenze

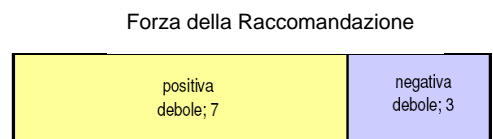
è stata giudicata **MODERATA**, per motivi di validità interna dello studio: l'analisi sulla popolazione k-ras non era pianificata ed è a tutti gli effetti una analisi post hoc.

### Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

La OS mediana risulta nel braccio con cetuximab di 6.1 mesi verso 4.6 mesi con la sola BSC (HR 0.77; P=0.005). Anche la PFS è migliore nel braccio con cetuximab (HR 0.68 P<0.001). La tossicità aumenta nel braccio con anti-EGFR con un incremento statisticamente significativo di rash cutaneo, reazioni allergiche in corso di infusione ed ipomagnesemia.

### Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).





## Indicazioni registrate EMA/AIFA

Erbix è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e con gene KRAS non mutato (*wild-type*)

- in combinazione con chemioterapia;
- in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.

Erbix in combinazione con radioterapia è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule squamose di testa e collo localmente avanzato.

## Metodologia seguita

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del bevacizumab
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

## Contesto attuale e Linee Guida disponibili

Il carcinoma del colon-retto rappresenta una delle neoplasie a maggior incidenza nei paesi industrializzati. In Europa i nuovi casi ogni anno sono circa 210.000 con 110.000 decessi. In Italia dai dati dei Registri Tumori nel quadriennio 1998-2002 l'incidenza mostra un trend in aumento, con un totale di circa 32.000 nuovi casi per anno, a fronte di 16.000 decessi, configurandosi come la terza causa di tumore nelle femmine (11.5%) e la quarta nei maschi (11.3%) e rappresentando la seconda causa di mortalità per tumore per entrambi (rispettivamente il 12.4% e il 10.4%). L'incidenza varia nelle diverse aree del nostro paese da 26 a 53 casi per 100.000 abitanti/anno, con tassi più elevati al Nord. La mortalità è generalmente in diminuzione con una sopravvivenza relativa a 5 anni del 58%.

Il rischio di sviluppare una neoplasia del colon-retto e di morire per essa aumenta con l'età: l'80% dei casi si registra in pazienti con età superiore a 50 anni (età mediana 73 anni). Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon-retto si presenta alla diagnosi con una malattia operabile radicalmente. Il 35% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale andrà incontro a recidiva di malattia, più probabilmente (80%) nei primi 2-3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni. Negli ultimi 10-15 anni numerosi sforzi sono stati compiuti nell'intento di migliorare la prognosi dopo intervento radicale di carcinoma del colon-retto. Lo sviluppo della terapia adiuvante è considerato da molti esperti come uno dei fattori che ha migliorato la sopravvivenza globale.

In presenza di malattia metastatica, con lo sviluppo di tecniche chirurgiche sempre più efficaci, è ormai pratica clinica la resezione sia di metastasi epatiche che polmonari. I pazienti che vanno incontro a metastasectomia radicale (RO) hanno una probabilità di sopravvivenza a 5 anni che varia dal 25 al 50%.

I farmaci disponibili nella fase metastatica sia che si cerchi la resecabilità (migliorando potenzialmente la sopravvivenza) che la sola paliativa sono l'irinotecan, l'oxaliplatino, il 5FU e la Capecitabina, associati alle nuove target therapies anti-VEGF (Bevacizumab) ed anti-EGFR (cetuximab, Panitumumab).

Le linee guida sul carcinoma del colon-retto più aggiornate al momento sono quelle NCCN (V.2.2010). Le linee guida AIOM fanno riferimento a quelle europee dell'ESMO (Van Cutsem E, Oliveira J, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 2009 20, Supplement 4) e sono aggiornate al settembre 2009. La raccomandazione più recente del NICE, l'unica sulla neoplasia del colon-retto in fase metastatica nel 2009 (maggio) ha riguardato il Cetuximab in prima linea.

## Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi:

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV
- Qualità della vita

Outcome di tossicità specifici per il cetuximab

- Tossicità cutanea
- Reazioni anafilattiche
- Ipomagnesemia
- Mucositi

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

### QUESITO 1.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile k-ras wild type, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con solo **fluoropirimidine**?

## 1.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili

Non vi sono studi clinici che abbiano utilizzato in prima linea cetuximab associato a solo fluoropirimidine in pazienti con neoplasia del colon-retto metastatico o non operabile, k-ras wild type. Tuttavia il panel GReFO ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato dall'EMA per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

## 1.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

*Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE*

- **valutazione della qualità metodologica degli studi** (risk of bias): non applicabile
- **altre considerazioni sulla qualità delle evidenze**: non applicabile

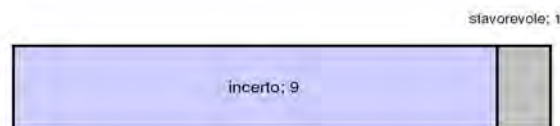
## Conclusioni sulla qualità delle evidenze

Non esistono al momento evidenze valutabili.

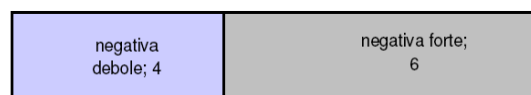
## 1.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del cetuximab in aggiunta a chemioterapia con solo fluoropirimidine

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato **incerto** (l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione)



**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco).



### QUESITO 2.

Nei pazienti con tumore del colon retto metastatico o non operabile e con k ras wild type, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con **fluoropirimidine ed oxaliplatino**?

## 2.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili

**Bokemeyer C et al 2009.** Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. JCO 27:663-671

E' uno studio di fase II in aperto, multicentrico, randomizzato che ha come obiettivo di comparare l'attività e la sicurezza del cetuximab associato a FOLFOX-4 verso solo FOLFOX-4 in prima linea, nei pazienti con neoplasia del colon retto esprimenti EGFR. Venivano considerati eleggibili i pazienti di età superiore ai 18 anni con istologia confermata, all'esordio di una neoplasia del colon retto non operabile con almeno una lesione misurabile, con aspettativa di vita > aale 12 settimane e PS ECOG ≤ 2. Normale funzionalità epatica, renale e midollare. 170 pazienti venivano randomizzati a FOLFOX-4 + cetuximab e 168 a solo FOLFOX-4. L'obbiettivo primario dello studio era valutare la risposta globale (ORR). Il braccio trattato con FOLFOX-4 + cetuximab ha ottenuto il 46% di risposte mentre il braccio con il solo FOLFOX-4 il 36% di risposte, con un OR di 1.52 (95% CI, 0.98 to 2.36) ed una p 0.064. Se si vanno a valutare solo i pazienti con PS 0-1 si ottiene una OR di 1.65; 95% CI, 1.04 to 2.60, con una significatività statistica p 0,032. Nei pazienti con K-ras wild type la risposta era del 61% vs 37% con un OR di 2.54; 95% CI, 1.24 to 5.23; Aggiustando il PS si ottiene una p 0.011. Nei pazienti con K-ras mutato il tasso di risposta al cetuximab, era del 33% rispetto al 49% del solo FOLFOX-4, OR = 0.51; 95% CI, 0.22 a 1.15; ECOG PS aggiustato, P 0.106. Il rischio di progressione era simile per entrambe le popolazioni ITT, cetuximab + FOLFOX-4 vs solo FOLFOX-4 hazard ratio [HR] = 0.93; log-rank test, P 0.6170). Nei pazienti che ricevevano cetuximab + FOLFOX-4 il rischio di progressione era più basso nei pazienti con K-ras wild type comparati con i pazienti con k-ras mutato. HR = 0.45; log-rank test, P = .0009.

### Aggiornamento ESMO 2009

Al Congresso ESMO 2009 sono stati presentati gli aggiornamenti dello studio (Bokemeyer, Abs. 6079). La popolazione ITT valutata per lo stato di kras è stata del 93.5%; di questi il 56.8% è risultato kras wt. Nella popolazione kras wt trattata con cetuximab+FOLFOX, l'OS mediana è risultata di 22.8 mesi rispetto ai 18.5 mesi di quella trattata con sola chemioterapia (HR 0.855 P=0.38); la PFS è migliorata di 1.1 mesi (HR 0.567 P=0.0054) e l'ORR è passato dal 34.0 al 57.3% a favore dell'associazione con l'anticorpo (HR 2.55 P=0.0027).

E' stato inoltre presentato lo studio COIN (Maughan), di fase III, in cui 1630 pazienti affetti da neoplasia del colonretto metastatico non precedentemente trattati per la malattia avanzata venivano randomizzati a CT contenente Cetuximab, Colon 1°, 2° e 3° linea – GReFO

oxaliplatino+cetuximab verso CT con oxaliplatino da sola. I clinici potevano scegliere la via di somministrazione della fluoropirimidina (per os-Xeloda o in infusione continua-DeGramont). L'obiettivo primario dello studio nella popolazione ITT, l'OS, non è stato raggiunto, come pure la PFS e l'ORR. Nell'analisi retrospettiva dei pazienti per lo stato di kras si è documentato un miglioramento statisticamente significativo con l'aggiunta di cetuximab solo per l'ORR (64% verso 57%, OR=1.35 P=0.049). Lo studio è apparso gravato da importante tossicità che ha comportato la riduzione di dose della chemioterapia in circa la metà dei soggetti in trattamento. Particolarmente ricco di eventi avversi è apparso lo schema comprendente l'associazione cetuximab-XELOX. Il Principal Investigator ha concluso affermando che bisogna essere cauti nella scelta del chemioterapico da affiancare al cetuximab.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Bokemeyer C et al JCO 2009 - OPUS	cetuximab + FOLFOX-4 (prima linea)	FOLFOX-4 (prima linea)	Tasso di risposta globale (ORR)	-Sopravvivenza globale - Sopravvivenza libera da progressione -Durata della risposta - tasso di resezione chirurgica (a R0) -Sicurezza
COIN - Maughan (abstract)	cetuximab+ chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino	chemioterapia con fluoropirimidine e oxaliplatino da sola	Sopravvivenza globale – OS	- Sopravvivenza libera da progressione- PFS - Tasso di risposta globale - (ORR) - analisi su sottogruppi Kras

Tab. 1 - Studi disponibili cetuximab + fluoropirimidine e oxaliplatino

## 2.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

### - Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

- **Validità interna:**

Studio di dimensioni limitate (adeguato solo per valutare una response rate nel sottogruppo wild type). L'analisi per sottogruppi, stato di K ras, non era specificata a priori e non sono state introdotte correzioni per test multipli. Lo studio è in aperto. Le risposte sono state valutate da un panel indipendente.

### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze

- **Coerenza tra studi:** Lo studio rappresenta l'unico studio disponibile, pubblicato, in questo setting di pazienti e con questo regime chemioterapico di associazione (cetuximab + FOLFOX), inoltre trattandosi di uno studio di fase II non è in grado di rispondere al quesito principale di efficacia e quindi al quesito clinico formulato.
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare
- **Stime imprecise:** nulla da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

## Conclusioni sulla qualità delle evidenze

**QUALITÀ DELLE EVIDENZE → Qualità complessiva considerata: BASSA.** Il giudizio sulla qualità delle evidenze è stato abbassato di 2 punti per i seguenti motivi:

- **Limiti di validità interna** dello studio, il dato sulla migliore risposta al cetuximab nei pazienti con K-ras wild type (61%), rispetto al gruppo trattato con solo FOLFOX-4, è stato ottenuto in una analisi post-hoc;
- E' uno studio di fase II non in grado di fornire informazioni di efficacia comparativa rispetto alle migliori terapie disponibili, non prevede il raggiungimento di OS e PFS come esiti principali di efficacia e quindi non permette di rispondere al quesito clinico formulato.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab.2- Benefici del cetuximab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Bokemeyer, et Al. JCO 2009; 27:663-671-OPUS)

Bokemeyer, et Al. JCO 2009; 27:663-671(OPUS)				Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
RCT di fase II, in aperto, di confronto fra cetuximab in aggiunta a FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (con revisione indipendente in cieco). Randomizzazione stratificata per PS status (0-1 vs 2)	N° pazienti: 337  In pazienti con carcinoma colon-retto metastatico (prima occorrenza), con almeno una lesione misurabile, confermato istologicamente, con espressione EGFR, PS < 0 = 2, senza precedente chemioterapia (no precedente uso di anti-EGFR) Età mediana → 62-60 aa Sesso: m → 53-55% PS status: 0 →39-45 %, 1 → 53-45%, 2 → 9-10%	N° pazienti: 169  Cetuximab (400 mg/m <sup>2</sup> + 250 mg/m <sup>2</sup> ) ogni sett. + FOLFOX-4 ogni 2 sett. (oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> leucovorina 200mg/m <sup>2</sup> ,5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> in bolo + 2400mg/m <sup>2</sup> infus.	N° pazienti: 168  FOLFOX-4 ogni 2 sett.		<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
<b>BENEFICI</b>					
ORR - Tasso di risposta globale (esito principale)					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	ORR % (95%CI)		effetto		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	Relativo (95%CI)	assoluto	
	46% (38-53%)	36% (29-44%)	OR= 1.51 (0.97-2.35); p=0.064	10%	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	PFS mediana - mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
	7.2 (5.6-7.7)	7.2 (6.0-7.8)	HR= 0.93 (0.70-1.23); p=0.62	-	
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	OS		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
	-	-	-		
Durata mediana della risposta					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	Durata della risposta- mesi		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
	9,0	5,7	?		
Tasso di resezione chirurgica, con intento curativo R0					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 377 → 169 vs 168)	Tasso di resezione chirurgica %		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
	4,7%	2,4%	OR? ?		
Analisi secondo lo stato di KRAS su 233 pazienti ("data to be interpreted with caution")					
PFS	PFS mediana- mesi 95%CI		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
in KRAS wild type (n. paz. 134 → 61 vs 73)	7.7 (7.1-12.0)	7.2 (5.6-7.4)	HR= 0.57 (0.36-0.91); p=0.016		
in KRAS mutato (n. paz. 99 → 52 vs 47)	5.5 (4.0-7.4)	8.6 (6.5-9.5)	HR= 1.83 (1.09-3.06); p=0.019		
Tasso di risposta					
in KRAS wild type (n. paz. 134 → 61 vs 73)	ORR %		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
in KRAS mutato (n. paz. 99 → 52 vs 47)	61%	37%	OR= 2.54 (1.24 - 5.23);		
Tasso di resezione chirurgica, con intento curativo R0	33%	49%	OR= 0.51 (0.22 - 1.15)		
in KRAS wild type (n. paz. 134 → 61 vs 73)	Tasso di resezione chirurgica %		Relativo (95%CI)		
	Cetuximab+ FOLFOX-4	FOLFOX-4	assoluto		
in KRAS mutato (n. paz. 99 → 52 vs 47)	9.8%	4.1%	n.d.		
	1.9%	2.1%	n.d.		

Tab.3 - Rischi del cetuximab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Bokemeyer, et Al. JCO 2009; 27:663-671-OPUS)

Bokemeyer C, et Al. JCO 2009	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (338-popolazione di sicurezza)	n. pz: 170 Cetuximab+ FOLFOX-4	n. pz: 168 FOLFOX-4	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI*</b>				
Ematologici	<b>Eventi, grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>P value</b>
	Leucopenia	7	6	n.d.
	Neutropenia	30	34	n.d.
Non ematologici	trombocitopenia	4	2	n.d.
	<b>Eventi di grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>P value</b>
	Astenia*	4	3	n.d.
	Anemia*	4	2	n.d.
	Diarrea	8	7	n.d.
	Vomito	Non riportato		n.d.
	Rush*	11	0.6	n.d.
	Eritrodistesia palmo - plantare	4	0.6	n.d.
	Neuropatia sensoriale periferica	4	7	n.d.
	Reazioni cutanee	18	0.6	n.d.
	Reazioni correlate all'infusione	5	2	n.d.
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	Non riportato		n.d.
	E.A. che hanno portato a ospedalizzazione	Non riportato		n.d.
Mortalità	Qualsiasi evento di grado 3-4	76	70	n.d.
		<b>Incidenza %</b>		
	Per ogni causa (al tempo dell'analisi dei dati)	35%	30%	n.d.

\*EA riportati quelli con frequenza > al 3%

\* nessuna reazione di grado 4

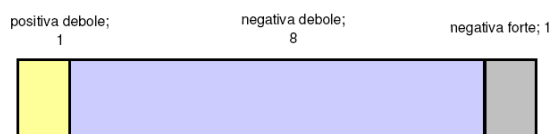
## 2.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in **prima linea** del **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con chemioterapia con **fluoropirimidine ed oxaliplatino**

Il **bilancio benefici/rischi** è stato considerato incerto.



La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



### QUESITO 3.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile k-ras wild type, in **prima linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con **fluoropirimidine e irinotecan**?

### 3.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili

Van Cutsem E et al. (2009). "cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer." NEJM 360: 1408-17

E' uno studio di fase III in aperto che ha l'obbiettivo di valutare la differenza in Progression free survival (PFS) in pazienti con neoplasia del colon-retto non operabili, di età superiore ai 18 anni, EGFR positivi, confrontando FOLFIRI verso FOLFIRI più cetuximab. Lo studio randomizza 599 pazienti per ciascun braccio di trattamento. La randomizzazione viene bilanciata per PS 0-1 vs 2. La PFS mediana era nel braccio con cetuximab di 8,9 mesi mentre nel braccio solo FOLFIRI era di 8 mesi, con un HR di 0.85 ed un CI al 95% da 0.72 a 0.99,  $P=0.048$ . Il response rate (risposte complete e parziali) era del 46,9% nel braccio cetuximab contro un 38,7% nel braccio solo FOLFIRI (OR=1.40, CI al 95% da 1.12 a 1.77,  $P=0.004$ ). Il tasso di reseccabilità delle metastasi era del 7% nel braccio cetuximab vs il 3,7% del braccio solo FOLFIRI; le resezioni R0 con intento curativo erano il 4,8% nel braccio cetuximab vs il 1,7% nel braccio solo FOLFIRI, con un OR di 3.02 (CI al 95% da 1.45 a 6.27,  $P=0.002$ ). 540 pazienti sono stati studiati per k-ras, 348 (64,4%) è risultata k-ras wild type e 192 (35,6%) è risultata k-ras mutato. L'analisi sulle sottopopolazioni k-ras non era pianificata ed è a tutti gli effetti un' analisi post-hoc. L'HR per la PFS del trattamento cetuximab + FOLFIRI vs solo FOLFIRI quando si comparava K-ras wild type con k-ras mutato risultava essere di 0.68 ( $p=0.02$ ) ed 1.07 ( $p=0.75$ ) rispettivamente. La PFS mediana dei pazienti con k-ras wild type era 9.9 mesi nel braccio cetuximab + FOLFIRI e 8.7 mesi nel braccio FOLFIRI, mentre la PFS mediana dei pazienti con k-ras mutato era 7,6 mesi nel braccio cetuximab + FOLFIRI e 8,1 mesi nel braccio FOLFIRI. Il tasso di risposta nel gruppo trattato con cetuximab + FOLFIRI k-ras wild type è risultato essere del 59,3% comparato con il 43,2% del braccio solo FOLFIRI (OR .91; 95% CI, 1.24 – 2.93), nei pazienti con k-ras mutato il RR è risultato del 36,2% nel gruppo trattato con cetuximab + FOLFIRI e del 40,2% nel gruppo trattato con solo FOLFIRI (OR 0.80; 95% CI, 0.44 to 1.45). L'HR per la sopravvivenza era di 0.84 nel gruppo cetuximab + FOLFIRI e 1.03 nel gruppo trattato con FOLFIRI. La sopravvivenza mediana non risultava essere statisticamente significativa nel gruppo cetuximab + FOLFIRI 19.9 months (95% CI, 18.5 - 21.3), comparata con 18.6 mesi (95% CI 16,6-19,8) nel gruppo FOLFIRI. L'incidenza complessiva degli effetti avversi di grado 3 e 4 era del 79,3% nel gruppo cetuximab-FOLFIRI e del 61% nel gruppo solo FOLFIRI ( $p<0.001$ ). L'associazione di cetuximab e FOLFIRI era responsabile di una maggiore quantità di manifestazioni cutanee (19,7% vs 0,2%,  $p<0,001$ ) e di manifestazioni acne-like (16,2% vs 0%  $p<0,001$ ). Nessuna manifestazione cutanea è stata di grado 4.

## Aggiornamento ESMO 2009

Al Congresso ESMO 2009 è stata presentata l'analisi aggiornata dei dati di sopravvivenza della popolazione ITT al 31.5.2009 (Lang, Abs. 6078). L' OS risulta essere significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto cetuximab+FOLFIRI rispetto al solo FOLFIRI (mOS 19.9 mesi vs 18.6 mesi; HR=0.878 95%CI[0.774-0.995] P=0.042). E' stato inoltre possibile effettuare la valutazione dello stato di kras su una maggior percentuale di pazienti, passando dal 43 al 89%. Nei pazienti kras *wt* l'aggiunta di cetuximab a FOLFIRI migliora la sopravvivenza mediana da 21.0 a 24.9 mesi; la PFS passa da 8.4 a 9.9 mesi (HR 0.696, P= 0.0012) e l'ORR dal 39.7% al 57.3% (HR 2.069 P=<0.0001).

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Van Cutsem NEJM 2009 - Crystal	cetuximab + FOLFIRI (prima linea)	FOLFIRI (prima linea)	Sopravvivenza libera da progressione- PFS	-Sopravvivenza globale – OS - Tasso di risposta globale - (ORR) - tasso di resezione chirurgica (a R0) -Sicurezza - analisi su sottogruppi Kras

Tab. 4 - Studi disponibili cetuximab + fluoropirimidine e irinotecan

## 3.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

### - valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Studio di dimensioni limitate considerato il sottogruppo di interesse (Wild-type KRAS) in particolare per quanto riguarda l'overall survival. L'analisi per sottogruppi non era specificata a priori e non sono state introdotte correzioni per test multipli. Lo studio è open-label. Le risposte e la progressione sono state valutate da un panel indipendente.

### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze

- **Coerenza tra studi:** nulla da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare
- **Stime imprecise:** nulla da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

## Conclusioni sulla qualità delle evidenze

**QUALITÀ DELLE EVIDENZE → Qualità complessiva considerata: MODERATA.** Il giudizio sulla qualità delle evidenze è stato abbassato di 1 punto per motivi di validità interna dello studio, l' analisi sulle sottopolazioni k-ras non era pianificata ed è a tutti gli effetti una analisi post-hoc.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 5 - Benefici del cetuximab in prima linea nel nel tumore del colon retto metastatico (Van Cutsem E et Al. NEJM 2009; 360:1408-17 -CRYSTAL)

Van Cutsem E et Al. NEJM 2009; 360:1408-17 (CRYSTAL)				Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
RCT di fase III, in aperto, di confronto fra <b>cetuximab</b> in aggiunta a <b>FOLFIRI</b> vs <b>FOLFIRI</b> randomizzazione stratificata per: - PS status (0-1 vs 2) - Paesi (Europa ovest vs Europa est vs fuori Europa)	N° pazienti: 1198  In pazienti con adenocarcinoma colon retto metastatico (prima occorrenza), confermato istologicamente, con espressione EGFR, PS < 0 = 2, senza precedente chemioterapia (no precedente uso di irinotecan o anti-EGFR)  Età mediana → 61 aa Sesso: m → 61-59% PS status: 0 → 55-53 % 1 → 41-43% 2 → 3%	<b>Cetuximab</b> (400 mg/m <sup>2</sup> + 250 mg/m <sup>2</sup> ) ogni sett.  + <b>FOLFIRI</b> ogni 2 sett. (irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> leucovorina 200-400 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> in bolo + 2400mg/m <sup>2</sup> infus.	N° pazienti: 599  <b>FOLFIRI</b> ogni 2 sett.	<b>durata del follow-up:</b> cetu+foliri:29.9 foliri: 29.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ problemi di trasferibilità</li> <li>□ incoerenza tra studi</li> <li>□ problemi di validità</li> <li>□ problemi di stime imprecise</li> <li>□ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>□ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
<b>BENEFICI</b>					
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)					
Popolazione analisi primaria - ITT (n. pz: 599 vs 599)		PFS - mesi (95%CI)		effetto	
		<b>Cetuximab+ FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	<b>Relativo (95%CI)</b>	<b>assoluto</b>
		8.9 (8-9.5)	8 (7.6-9)	HR=0.85 (0.72-0.99) p=0.048	0.8 mesi
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)					
Popolazione analisi primaria -ITT (n. pz: 599 vs 599)		OS - mesi (95%CI)		Relativo (95%CI) assoluto	
		<b>Cetuximab+ FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	HR= 0.93 (0.81-1.07); p=0.31	-
		19.9 (18.5-21.3)	18.6 (16.6-19.8)		
ORR- Tasso di risposta obiettiva (esito secondario)					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 599 vs 599)		ORR %		Relativo (95%CI) assoluto	
		<b>Cetuximab+ FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	OR= 1.4 (1.12-1.77) p=0.004	8.2%
		46.9%	38.7%		
Tasso di resezione chirurgica, con intento curativo R0					
Popolazione analisi primaria- ITT (n. pz: 599 vs 599)		Tasso di resezione chirurgica %		Relativo (95%CI) assoluto	
		<b>Cetuximab+ FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	OR= 3.02 (1.45-6.27) p=0.002	3.1%
		4.8%	1.7%		
Analisi secondo lo stato di KRAS su 540 pazienti					
PFS		PFS mesi		Relativo (95%CI) assoluto	
in KRAS wild type (n. paz. 348 → 172 vs 176)		<b>Cetuximab + FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	HR= 0.68 (0.50-0.94); p=0.02	1.2 mesi
		9.9 (8.7-14.6)	8.7 (7.4-9.9)		
in KRAS mutato (n. paz. 192 → 105 vs 87)		<b>Cetuximab + FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	HR= 1.07 (0.71- 1.61); p= 0.75	-
		7.6	8.1		
OS					
in KRAS wild type (n. paz. 348 → 172 vs 176)		OS - mesi (95%CI)		Relativo (95%CI) assoluto	
		<b>Cetuximab + FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	HR= 0.84 (0.64 - 1.11); p=	-
		24.9 (22.2-27.8)	21.0 (19.2-25.7)	HR= 1.03 (0.74 - 1.44)	-
in KRAS mutato (n. paz. 192 → 105 vs 87)		<b>Cetuximab + FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	OR = 1.91 (1.24-2.93)	16.1%
		17.5	17.7	OR = 0.80 (0.44-1.45)	-
ORR - Tasso di risposta obiettiva					
in KRAS wild type (n. paz. 348 → 172 vs 176)		ORR %		Relativo (95%CI) assoluto	
		<b>Cetuximab + FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>		
		59.3%	43.2%		
in KRAS mutato (n. paz. 192 → 105 vs 87)		<b>Cetuximab + FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>		
		36.2%	40.2%		

Tab .6 - Rischi del cetuximab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Van Cutsem E et Al. NEJM 2009; 360:1408-17 -CRYSTAL)

Van Cutsem E et Al. NEJM 2009	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (1202-popolazione di sicurezza)	n. pz : 600	n. pz : 602	
		<b>Cetuximab + FOLFIRI</b>	<b>FOLFIRI</b>	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>				
Ematologici	<b>Eventi, grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>P value</b>
	Leucopenia	7.2	5.1	0.15
	Neutropenia (febbrile)	28.2 (3%)	24.6 (2.2)	0.16
Non ematologici	<b>Eventi di grado 3- 4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>P value</b>
	Astenia	5.3	4.7	0.59
	Diarrea	15.7	10.5	0.008
	Vomito	4.7	5	0.80
	Rush	8.2	0	<0.001
	Dermatite acneiforme	5.3	0	<0.001
	- Reazioni cutanee			
	<i>Tutte</i>	19.7	0.2	<0.001
	<i>Rush simil acne</i>	16.2	0	<0.001
	- Reazioni correlate all'infusione	2.5	0	<0.001
E.A che hanno portato a interruzione dello studio	Non riportato			
E.A. che hanno portato a ospedalizzazione	Non riportato			
	Qualsiasi evento	79.3	61.0	<0.001
Mortalità		<b>Incidenza %</b>		
	Per ogni causa	Non riportato		



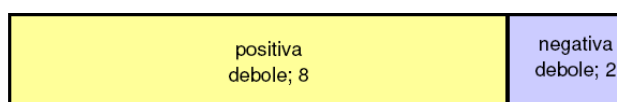
## 3.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con chemioterapia con **fluoropirimidine e irinotecan**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto.



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



### QUESITO 4.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile e con k-ras wild type, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con solo **fluoropirimidine** ?

## 4.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili

In questo setting non vi sono studi clinici che hanno utilizzato il cetuximab associato a solo fluoro pirimidine in pazienti con neoplasia del colon-retto metastatico o non operabile, k-ras wild type. Tuttavia il panel ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato dall'EMA per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

## 4.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

- **valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)**

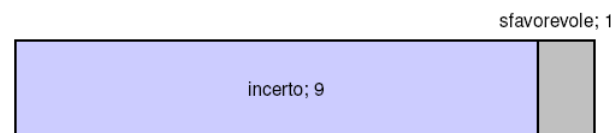
non applicabile per assenza di studi pertinenti al quesito

## 4.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

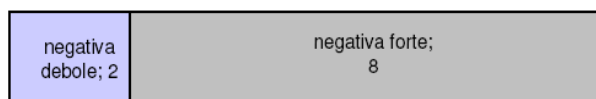
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea del **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con chemioterapia con solo **fluoropirimidine**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto

(l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione)



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco).



## QUESITO 5.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile e con k-ras wild type, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla chemioterapia con **fluoropirimidine ed oxaliplatino**?

### 5.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili

In questo setting non sono disponibili studi clinici pertinenti al quesito posto. Tuttavia il panel ha ritenuto opportuno affrontare il quesito in quanto il farmaco risulta essere registrato dall'EMA per il potenziale utilizzo in questa indicazione.

### 5.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

#### - valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

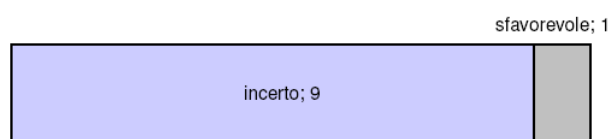
non applicabile per assenza di studi pertinenti al quesito

### 5.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

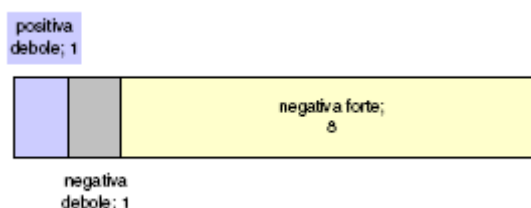
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea del **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con **fluoropirimidine ed oxaliplatino**

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato incerto

(l'incertezza che emerge dalla votazione è espressione di un rapporto B/R non noto in quanto mancano studi che abbiano valutato il cetuximab in questo regime di associazione)



**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco).



## QUESITO 6.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile e con k-ras wild type, in **seconda linea**, è raccomandabile l'impiego del **cetuximab** in aggiunta alla **chemioterapia con fluoropirimidine ed irinotecan**?

### 6.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili

**Sobrero A. et al. (JCO 2008). EPIC:** phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropirimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer.

E' uno studio RCT di fase III, in aperto, che arruolava pazienti affetti da neoplasia del colonretto metastatica già precedentemente trattati per la malattia avanzata con fluoropirimidine e oxaliplatino. L'obiettivo principale era l'OS e secondari la PFS, la tossicità e la QOL. Lo studio randomizzava 1298 pazienti di età compresa tra i 21 e i 90 anni, con PS 0-2 e malattia positiva per EGFR, a ricevere cetuximab più irinotecan confrontato con irinotecan da solo. La sopravvivenza risultava sovrapponibile nei due bracci, raggiungendo i 10.7 mesi nei pazienti trattati con l'associazione verso i 10.0 mesi in quelli trattati con solo irinotecan. La PFS era statisticamente migliore nel braccio sperimentale con 4.0 verso 2.6 mesi ( $P < 0.0001$ ; HR 0.692), come anche il RR (16.4% vs 4.2%;  $P < 0.0001$ ). La tossicità di grado 3-4 aumentava circa del 20% nel braccio di associazione con prevalenza di diarrea, tossicità cutanea e ipomagnesemia, anche se veniva documentato un miglioramento della QOL nei pazienti trattati con l'anti-EGFR. Come analisi post hoc venivano valutate le terapie effettuate dopo la progressione: i pazienti trattati con solo irinotecan, potevano poi accedere al trattamento con cetuximab. Questo, secondo gli Sperimentatori, poteva spiegare il fallimento dello studio nel raggiungimento dell'obiettivo principale.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Sobrero A. et al. (JCO 2008) - EPIC	cetuximab + irinotecan (seconda linea)	irinotecan (seconda linea)	Sopravvivenza globale – OS	-Sopravvivenza libera da progressione- PFS - Tasso di risposta globale - (ORR) - durata mediana della risposta - tasso di resezione chirurgica (a R0) -Sicurezza - Qualità della vita

Tab. 7 - Studi disponibili cetuximab + irinotecan in II linea di terapia

### 6.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

**Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias):**

- **Validità interna**

studio in aperto, con revisione indipendente solo per la OS, non per PFS e ORR.

- **altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:**

- **Coerenza tra studi:** nulla da rilevare

- **Trasferibilità nella pratica clinica:**

In relazione al comparator: oggi l'irinotecan non associato alle fluoropirimidine non viene considerato un comparator adeguato

- **Stime imprecise:** nulla da rilevare

- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

**QUALITÀ DELLE EVIDENZE → Qualità complessiva considerata: BASSA.**

Il Panel ha ritenuto opportuno abbassare il punteggio sulla qualità delle evidenze di due punti per motivi di trasferibilità, in quanto il comparator utilizzato nello studio (irinotecan da solo) non risulta essere lo standard attualmente considerato ottimale.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

## per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 8 - Benefici del cetuximab in seconda linea nel tumore del colon retto metastatico (Sobrero JCO 2008)

Sobrero AF et Al. JCO, 2008; 28: 2311-19 - EPIC				Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo		
RCT di fase III, in aperto, di confronto fra <b>cetuximab</b> in aggiunta a <b>irinotecan</b> vs <b>irinotecan</b>	N° pazienti: 1298	N° pazienti: 648	N° pazienti: 650	durata del trattamento: -cetux+irino: 14 sett - irinotecan: 9.9 sett	<ul style="list-style-type: none"> <li>▢ problemi di trasferibilità</li> <li>▢ incoerenza tra studi</li> <li>▢ problemi di validità</li> <li>▢ problemi di stima imprecise</li> <li>▢ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>▢ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
randomizzazione stratificata per: - PS status (0-1 vs 2) - Centro partecipante  Revisione indipendente solo per OS, non per PFS e RR.	In pazienti con carcinoma colon retto metastatico, confermato istologicamente, con espressione EGFR, PS < 2, dopo fallimento di terapia con fluoropirimidine e oxaliplatino (no precedente uso di irinotecan o anti-EGFR, consentito precedente uso di bevacizumab)  Età mediana → aa Sesso: m → 61-62% PS status: 0-1 → 94% 2 → 6%	<b>Cetuximab</b> (400 mg/m <sup>2</sup> + 250 mg/m <sup>2</sup> ogni sett.)  <b>Irinotecan</b> 350 mg/m <sup>2</sup> -ogni 3 sett.	<b>irinotecan</b> 350 mg/m <sup>2</sup> -ogni 3sett.		
<b>BENEFICI</b>					
<b>OS – Sopravvivenza globale (esito principale)</b>					
	OS mediana- mesi (95%CI)		effetto		
	<b>Cetuximab+ irinotecan</b>	<b>irinotecan</b>	<b>Relativo (95%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	10.7 (9.6-11.3)	10 (9.1-11.3)	HR=0.97 (0.85-1.11)	-	
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)</b>					
	PFS mediana – mesi (95%CI)		<b>Relativo (95%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	<b>Cetuximab+ irinotecan</b>	<b>irinotecan</b>	HR= 0.69 (0.62-0.77);	1.4 mesi	
	4 (3.2-4.1)	2.6 (2.1-2.7)			
<b>ORR- Tasso di risposta globale (esito secondario)</b>					
	ORR %		<b>Relativo (95%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	<b>Cetuximab+ irinotecan</b>	<b>irinotecan</b>	P<0,0001	12.2%	
	16.4% (13.6-19.4)	4.2% (2.8-6.0)			
<b>Durata mediana della risposta</b>					
	Durata mediana in mesi		<b>Relativo (95%CI)</b>	<b>assoluto</b>	
	<b>Cetuximab+ irinotecan</b>	<b>irinotecan</b>	n.s.	-	
	5.7 mesi	5.5 mesi			
<b>QOL??</b>					

Tab. 9 - Rischi del cetuximab in seconda linea nel tumore del colon retto metastatico (Sobrero JCO 2008)

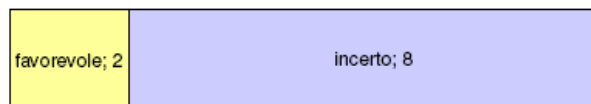
Sobrero AF et Al. JCO. 2008	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (1267)	n. pz: 638 <b>Cetuximab+ irinotecan</b>	n. pz: 629 <b>irinotecan</b>	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>				
	<b>Eventi, grado 3-4</b>	<b>Incidenza % ( pz n. 615 - 618 )</b>		<b>P value</b>
Ematologici	Leucopenia	Non riportato		
	Neutropenia* (febbrile)	31.8 (8.3)	25.4 (6.4)	
	trombocitopenia	1.8	0.7	n.s.
	Anemia	2.6	3.2	n.s.
Non ematologici	<b>Eventi di grado 3- 4</b>	<b>Incidenza % ( pz. n. 638)</b>		<b>P value</b>
	Stanchezza *	7.7	3.3	
	Astenia	4.5	4.5	n.s.
	Diarrea*	28.4	15.7	
	Nausea	4.4	4.3	n.s.
	Vomito	5.2	5.4	n.s.
	Rush acneiforme*	8.2	0.2	
	Anoressia	2.7	2.4	n.s.
	Dolori addominali	3.8	2.5	n.s.
	Reazioni cutanee	Non riportato		
Reazioni correlate all'infusione	1.4	0.8	n.d.	
Parametri laboratoristici non ematologici	<b>Eventi di grado 3- 4</b>	<b>Incidenza % ( pz n. 269- 594 )</b>		
	Ipomagnesiemia*	3.3	0.4	
	ipokaliemia*	4.5	2.1	
	Ipocalcemia	3.2	1.6	n.s.
Interruzione dello studio per E.A.	Interruzione dello studio per E.A.	6.5	4.8	n.d.
	Ospedalizzazione per tossicità gastrointestinale ed ematologica	9.7	7.9	n.d.
	Qualsiasi evento correlato ai farmaci	62.1	43.6	?
Mortalità		<b>Incidenza %</b>		
	Per ogni causa a 30 gg	8.9	6.4	n.d.

\* Differenze statisticamente significative (livello di significatività 5%)

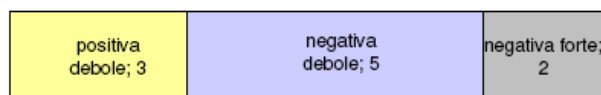
## 6.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea del **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con fluoropirimidine e irinotecan (**FOLFIRI**).

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto.



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



### QUESITO 7.

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile, con k-ras wild type, in cui sia fallita la chemioterapia con oxaliplatino e irinotecan e intolleranti a irinotecan, in terza linea, è raccomandabile la monoterapia con cetuximab?

### 7.1 Sintesi dei benefici e dei rischi del cetuximab - Evidenze disponibili

Di seguito si riportano gli studi disponibili per il cetuximab in monoterapia, in terza linea.

**Jonker J. Et al. (NEJM 2007).** Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. NEJM 351.337-345.

E' uno studio di fase III in aperto che ha l'obiettivo di valutare la differenza in OS in pazienti con neoplasia del colon-retto metastatica, di età superiore ai 18 anni, EGFR positivi, già precedentemente trattati con fluoropirimidine, oxaliplatino ed irinotecan e intolleranti ad irinotecan, confrontando cetuximab in monoterapia verso la BSC. Lo studio randomizzava nei due bracci 572 pazienti, bilanciati per PS e per centro. La overall survival mediana risultava nel braccio con cetuximab di 6.1 mesi verso 4.6 mesi con la sola BSC (HR 0.77; P=0.005). Anche la PFS era migliore nel braccio con cetuximab (HR 0.68 P<0.001). La tossicità aumentava nel braccio con anti-EGFR con un incremento statisticamente significativo di rash cutaneo, reazioni allergiche in corso di infusione ed ipomagnesemia. Al momento della pubblicazione 402 pazienti erano andati incontro a progressione documentata (224 nel braccio con cetuximab e 178 nel braccio con la BSC) mentre 140 pazienti (49 tra quelli nel braccio sperimentale e 91 nel braccio di confronto) erano deceduti senza progressione accertata.

Su 394 pazienti dello studio (**Karapetis et Al. NEJM 2008**) è stato poi valutato l'aspetto mutazionale di Kras. Il 42.3 è risultato avere almeno una mutazione. Nei pazienti con Kras wild type il trattamento con cetuximab rispetto alla sola BSC dava un incremento significativo sia della sopravvivenza (9.5 vs 4.8 mesi mediani, HR 0.55 P<0.001) che della PFS (3.7 vs 1.9 mesi mediani, HR 0.40 P<0.001). Nei pazienti con Kras mutato non si rilevavano differenze in sopravvivenza tra i due bracci. Nei pazienti trattati con sola BSC lo stato mutato di Kras non correlava in modo significativo con la sopravvivenza.

Solo come riferimento storico viene ricordato lo studio **BOND (Cunningham D. et al. NEJM 2004)** E' uno studio di fase II, randomizzato, in aperto, in cui per la prima volta pazienti con neoplasia del colonretto metastatica già precedentemente trattata con chemioterapia contenente irinotecan venivano randomizzati a un trattamento con cetuximab da solo o con cetuximab associato a irinotecan. Lo studio documentava un controllo di malattia migliore per il braccio trattato con l'associazione con un incremento della PFS (4.1 mesi verso 1.5 P<0.001). Non si rilevavano miglioramenti significativi nella sopravvivenza. I Ricercatori concludevano che in virtù dei risultati dello studio, l'associazione cetuximab-irinotecan doveva essere considerata un riferimento nei pazienti già pretrattati con irinotecan. L'assenza di un braccio di trattamento con solo irinotecan (probabilmente non etico) impedisce però allo

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

studio di quantificare il reale apporto dell'aggiunta al trattamento dell'anti-EGFR. Così proposti, i risultati sembrano suggerire piuttosto come il cetuximab sia in grado di restituire sensibilità al tumore nei confronti dell'irinotecan, revertandone la resistenza.

Referenza Studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Jonker J. Et al. NEJM 2007	cetuximab in monoterapia (terza linea)	Best supportive care (terza linea)	Sopravvivenza globale – OS	-Sopravvivenza libera da progressione- PFS - Tasso di risposta globale - (ORR) -Sicurezza - Qualità della vita
Karapetis et Al. NEJM 2008. Analisi per sottogruppi sullo stato mutazionale di Kras dello studio Jonker	cetuximab in monoterapia (terza linea)	Best supportive care (terza linea)	Sopravvivenza globale – OS	-Sopravvivenza libera da progressione- PFS - Tasso di risposta globale - (ORR) -Sicurezza - Qualità della vita
Cunningham D. et al. NEJM 2004 - BOND	cetuximab (seconda-terza linea)	cetuximab + irinotecan (seconda-terza linea)	Tasso di risposta globale - (ORR)	Sopravvivenza libera da progressione- PFS -Durata della risposta - Sopravvivenza globale – OS -Sicurezza

Tab. 10 - Studi disponibili cetuximab in monoterapia in terza linea

## 7.2 Valutazione delle qualità delle evidenze

### Jonker J. Et al. (NEJM 2007)

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

#### Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

- **Validità interna:**

lo studio è in aperto (ma con revisione indipendente per l'esito principale, overall survival, non per la PFS o ORR).

L'analisi sulle sottopolazioni k-ras, (pubblicata separatamente in Karapetis et Al. NEJM 2008 ) non era pianificata ed è a tutti gli effetti una analisi post-hoc

- **altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:**

- **Coerenza tra studi:** nulla da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare
- **Stime imprecise:** nulla da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare

#### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

**QUALITÀ DELLE EVIDENZE → Qualità complessiva considerata: MODERATA.** Il giudizio sulla qualità delle evidenze è stato abbassato di 1 punto per motivi di validità interna dello studio (Jonker NEJM 2007):

L'analisi sulle sottopolazioni k-ras, (pubblicata separatamente in Karapetis et Al. NEJM 2008 ) non era pianificata ed è a tutti gli effetti un' analisi post-hoc, inoltre manca la giustificazione dell'elevato tasso di mortalità non correlata alla progressione di malattia.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 11- Benefici del cetuximab in terza linea nel tumore del colon retto metastatico (Jonker et Al, NEJM 2007)

Jonker DJ et Al. NEJM 2007; 357:2040-8		Popolazione studio		Intervento	controllo	Durata prevista: fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio		N° pazienti: 572	N° pazienti: 287	N° pazienti: 285			
RCT di fase III, in aperto, di confronto fra <b>cetuximab</b> in <b>monoterapia</b> vs la migliore terapia di supporto disponibile (BSC) randomizzazione stratificata per: - PS status (0-1 vs 2) - Centro partecipante Revisione indipendente solo per OS, non per PFS e RR.		In pazienti con carcinoma colon retto metastatico, confermato istologicamente, con espressione EGFR, PS: 0-2, senza risposta al trattamento con fluoropirimidine, irinotecan o oxaliplatino o con controindicazioni all'uso di questi farmaci. (No precedente uso di anti-EGFR, consentito precedente uso di bevacizumab) Età mediana → 63 aa Sesso: m → 64% PS status: 0 → 25-22%; PS:1 → 52-54%; PS: 2 → 23%		<b>Cetuximab</b> (400 mg/m <sup>2</sup> + 250 mg/m <sup>2</sup> ogni sett.)	<b>Best supportive care (BSC)</b>	durata del trattamento: cetuximab: 8,1 sett. BSC: durata del follow-up: 14,6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità</li> <li><input type="checkbox"/> incoerenza tra studi</li> <li><input type="checkbox"/> problemi di validità</li> <li><input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise</li> <li><input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li><input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
<b>BENEFICI</b>							
<b>OS – Sopravvivenza globale (esito principale)</b>							
		OS mediana- mesi (95%CI)			effetto		
		Cetuximab + BSC	BSC		Relativo (95%CI)	assoluto	
		6,1	4,6		HR=0,77 (0,64-0,92); p=0,005	1,5 mesi	
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)</b>							
		PFS mediana – mesi (95%CI)			Relativo (95%CI)	assoluto	
		Cetuximab + BSC	BSC		HR= 0,68 (0,57-0,80);p<0,001	?	
		n.d.	n.d.				
<b>RR- Tasso di risposta parziale (esito secondario)</b>							
		RR %			Relativo (95%CI)	assoluto	
		Cetuximab + BSC	BSC		p<0,001	8%	
		8%	0				
<b>RR- Tasso malattia stabile (esito secondario)</b>							
		%			Relativo (95%CI)	assoluto	
		Cetuximab + BSC	BSC		p<0,001	20,5%	
		31,4%	10,9%				
<b>QOL</b>							
		Deterioramento della funzione fisica a 8 sett. (punteggio variazione media)			p<0,05		
		-3,9	-8,6				
		Deterioramento della funzione fisica a 16 sett. (punteggio variazione media)			p<0,03		
		-5,9	-12,5				
		Deterioramento dello stato globale di salute a 8 sett. (punteggio variazione media)			p=0,008		
		-0,5	-7,1				
		Deterioramento dello stato globale di salute a 8 sett. (punteggio variazione media)			p<0,001		
		-3,6	-15,2				

Tab. 12 - Rischi del cetuximab in terza linea nel tumore del colon retto metastatico (Jonker et Al, NEJM 2007)

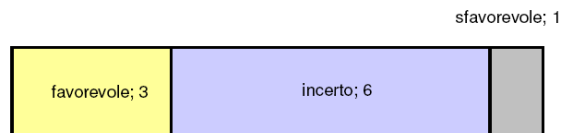
Jonker DJ et Al. NEJM 2007		Popolazione	Intervento	Controllo	
		N° pazienti (562)	n. pz: 288 Cetuximab + BSC	n. pz: 274 BSC	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>					
		<b>Eventi, grado 3-4</b>	<b>Incidenza % ( pz n. 615 - 618 )</b>		<b>P value</b>
Ematologici	Leucopenia		Non riportati		Non statist signif.
	Neutropenia (febrile)				
	Trombocitopenia				
	Anemia				
		<b>Eventi di grado 3- 4</b>	<b>Incidenza % ( pz. n. 638)</b>		<b>P value</b>
Non ematologici	Stanchezza		33	25,9	0,09
	Astenia				
	Diarrea				
	Nausea		5,6	5,5	1,00
	Vomito		5,6	5,5	1,00
	costipazione		3,5	4,7	0,53
	Rush		11,8	0,4	<0,001
	Anoressia		8,3	5,8	0,32
	Dolori addominali		13,2	15,7	0,40
	edema		5,2	5,8	0,85
	Infezioni non neutropeniche		12,8	5,5	0,003
	Altri dolori #		14,9	7,3	0,005
	dispnea		16,3	12,4	0,23
	confusione		5,6	2,2	0,05
	Reazioni correlate all'infusione - grado 3 (grado 4)		2,8 (1,7)	0	<0,001
		<b>Eventi di grado 3- 4</b>	<b>Incidenza % ( pz n. 269- 594 )</b>		<b>P value</b>
Parametri laboratoristici non ematologici	Ipomagnesiemia- grado 3 (grado 4)		2,7 (3,1)	0	<0,001
	ipokaliemia		Non riportato		
	Ipocalcemia		Non riportato		
	Interruzione dello studio per E.A.		Non riportato		
	Ospedalizzazione per tossicità gastrointestinale ed ematologica		Non riportato		
	Qualsiasi evento		78,5	59,1	<0,001
Mortalità			<b>Incidenza %</b>		<b>P value</b>
	Per ogni causa a 30 gg		Non riportato		
Mortalità senza progressione del tumore: 49 nel braccio cetuximab e 91 nel braccio con BSC					

Sono riportati gli EA almeno di grado 3 con una frequenza > al 5%

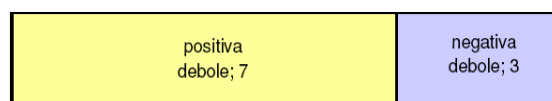
## 7.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in terza linea del **cetuximab in monoterapia**

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato incerto.



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).



### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Le neoplasie del colon retto metastatico possono essere trattate con chemioterapia a base di fluoropirimidine da sole o associate ad irinotecan (FOLFIRI o XELIRI) o ad oxaliplatino (FOLFOX o XELOX). Alla chemioterapia tradizionale si possono associare 2 anticorpi monoclonali: il bevacizumab ed il cetuximab. Quest'ultimo può essere utilizzato per i soli pazienti con tumore EGFR positivo e con Kras wild type. Il bevacizumab è, invece, l'unico anticorpo monoclonale al momento utilizzabile per i pazienti con tumore Kras mutato. Per entrambi gli anticorpi monoclonali, però, le indicazioni registrative risultano molto ampie e generali, cioè senza riferimento a linee di trattamento o ad associazioni chemioterapiche specifiche.

Per esempio, per i *pazienti k-ras wild type* candidati ad un trattamento con fluoropirimidine e irinotecan in prima linea possono essere disponibili entrambe le associazioni, per le quali il panel ha formulato una **raccomandazione positiva debole**. La scelta del trattamento con cetuximab o bevacizumab deve tenere conto non solo delle caratteristiche del paziente, delle caratteristiche della malattia (estensione, organi coinvolti), dei precedenti trattamenti antitumorali, dei profili di sicurezza delle due molecole ma anche dei dati di efficacia dei due farmaci nelle linee di trattamento successive.

E' in questo contesto che si inserisce la difficoltà ad identificare un indicatore di monitoraggio per l'utilizzo di bevacizumab e cetuximab per ciascuna della linea di trattamento e per singola tipologia di associazione chemioterapica, e la necessità di individuarne invece uno complessivo, che sommi l'utilizzo dei due anticorpi monoclonali in tutte le linee, facendo riferimento ad un denominatore che comprenda tutta la popolazione iniziale che per caratteristiche clinico-patologiche può essere sottoposta ad una polichemioterapia contenente una target therapy.

In base alle raccomandazioni formulate, si potrebbe dire che cetuximab e Bevacizumab nei pazienti con neoplasia del colon-retto metastatico in prima linea, possono essere utilizzati nel 50-60% dei pazienti candidabili ad una target therapy (Raccomandazione positiva debole).

Il Bevacizumab in associazione a schemi contenenti oxaliplatino, può essere utilizzato nel 15-20% dei pazienti con neoplasia del colonretto metastatica (inizialmente candidabili ad una target therapy), che giunti alla seconda linea non siano ancora stati trattati con schemi contenenti anti-VEGF.

Il cetuximab è infine l'unico anticorpo che ha dimostrato efficacia in terza linea, il 5-10% dei pazienti (inizialmente candidabili ad una target therapy), dopo fallimento di due linee di trattamento non comprendenti anti-EGFR, potrebbe usufruirne in associazione con irinotecan o in monoterapia (per questa indicazione è già inserito in PTR).



Comunque, più semplicemente, al fine anche di facilitare il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dei due anticorpi monoclonali, si arriva a suggerire che Bevacizumab e Cetuximab debbano essere usati complessivamente nel 70% della popolazione affetta da neoplasia del colon retto metastatica candidata a polichemioterapia.

## Considerazioni aggiuntive del panel

Nel corso dell'analisi delle evidenze si è potuto constatare come esista una asimmetria tra gli scenari descritti dagli studi e quelli che invece caratterizzano la pratica clinica. Lo schema chemioterapico IFL, per esempio, con cui è stato svolto lo studio registrativo di bevacizumab non è mai stato utilizzato in Europa e anche negli Stati Uniti non è più in uso a favore di schemi più efficaci e meno tossici (FOLFOX e FOLFIRI), che non sono comunque mai stati valutati in associazione al farmaco biologico nell'ambito di uno studio randomizzato di fase III. Inoltre l'indicazione all'utilizzo dell'anti EGFR cetuximab in associazione a FOLFIRI nei pazienti affetti da neoplasia del colon retto metastatico con status del gene kras wild type, deriva dall'analisi di sottogruppi non pianificate a priori. Tenendo conto di queste premesse, le evidenze finora disponibili mostrano dati metodologicamente più solidi a favore della chemioterapia con farmaci tradizionali, in particolare FOLFOX (di quanto? specificare) e qualora si ricercasse specificatamente una più alta reseccabilità curativa (in particolare per la presenza di metastasi epatiche), la tripletta FOLFOXIRI potrebbe rappresentare una opzione accettabile.

## Implicazioni per la ricerca

Laddove 2 farmaci risultano avere indicazioni competitive nell'ambito della stessa popolazione di malati, sarebbe opportuno, al fine di ottimizzare non solo i trattamenti ma anche l'utilizzo delle risorse del Sistema Sanitario, lo sviluppo di studi di confronto diretto. Attualmente è in corso, e se ne attendono a breve i primi risultati, uno studio CALGB (80405, principal investigator Venook A.) di fase III a 3 bracci nei pazienti Kras wild type affetti da neoplasia del colonretto metastatico in prima linea volto a valutare l'efficacia di CT+bevacizumab vs CT+cetuximab vs CT+bevacizumab+cetuximab (Phase III Randomized Study of cetuximab and/or Bevacizumab in Combination With Either Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Calcium (FOLFOX) OR irinotecan Hydrochloride, Fluorouracil, and Leucovorin Calcium (FOLFIRI) in Patients With Previously Untreated Metastatic Adenocarcinoma of the Colon or Rectum (Arm III [cetuximab and Bevacizumab in Combination With FOLFOX or FOLFIRI] Completato l'accrual al 09/10/2009).

Sarebbero inoltre importanti studi volti a definire il reale significato predittivo e/o prognostico dello stato di Kras.

## Informazioni da fornire al paziente

Il paziente dovrebbe sempre essere ben informato sulle possibilità terapeutiche e sulla propria prognosi, in modo che possa partecipare in modo consapevole alla scelta del trattamento proposto.

Questo è importante non solo dove vi sia una malattia a prognosi rapidamente infausta, ma anche quando siano disponibili più opzioni terapeutiche, che però nella maggior parte dei casi sono solo in grado di controllare la malattia, incidendo però in modo non sempre clinicamente rilevante sulla sopravvivenza.

Inoltre, soprattutto, ma non solo, nelle fasi più avanzate della malattia, l'attenzione del clinico deve essere rivolta alla persona piuttosto che alla malattia, privilegiando trattamenti che non incidano sulla qualità di vita.

## Bibliografia

Linee Guida AIOM. I Tumori del colon retto. 2009. disponibile on line all'indirizzo:

<http://www.aiom.it/Attivit%20Scientifica/Linee+guida/I+tumori+del+colon%20retto/1,348,0>,

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Colon Cancer. V2. 2010. disponibile on line all'indirizzo:

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Rectal Cancer. V2. 2010. disponibile on line all'indirizzo:

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)

Van Cutsem E, Oliveira J, et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 2009 20, Supplement 4

NICE Technology appraisal guidance 118. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Maggio 2009.

Trotti et al, TAME: development of a new method for summarising adverse events of cancer treatment by the Radiation Therapy Oncology Group. *Lancet oncology*. 2007; 8:613-24.

Bokemeyer, C., I. Bondarenko, et al. (2009). "Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer." *J Clin Oncol* 27(5): 663-71.

Van Cutsem E et al. (2009). "Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer." *N Engl J Med* 360: 1408-17.

Sobrero A. et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer . *J Clin Oncol* 2008; 26:2311-2319.

Jonker J. et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-8

Karapetis et Al. *K-ras* Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359

Cunningham D. et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

PRASUGREL

Giugno 2010

### Prasugrel

#### Indicazioni registrate

In associazione con acido acetilsalicilico (ASA) per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) (cioè angina instabile, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI]) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato.

#### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

I principali antiaggreganti orali impiegati nella pratica clinica sono acido acetilsalicilico, ticlopidina, clopidogrel.

#### Proprietà farmacologiche

Prasugrel è un nuovo antiaggregante piastrinico registrato con procedura centralizzata europea nella prevenzione degli eventi cardiovascolari trombotici in pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea (PCI). Prasugrel è un pro-farmaco della classe delle tienopiridine che viene convertito nel metabolita attivo attraverso un processo di idrolisi da parte delle esterasi intestinali; viene metabolizzato mediante ossidazione da parte degli isoenzimi CYP3A4 e CYP2B6 del citocromo P450 a livello epatico<sup>1</sup>. Il composto attivo si lega ai recettori P2Y<sub>12</sub> per l'adenosina difosfato (ADP) presenti sulla superficie delle piastrine e ne blocca l'attività e l'aggregazione per tutta la durata di vita delle piastrine.

Dopo la somministrazione orale, l'assorbimento e la trasformazione in metabolita attivo sono rapidi (tempo di picco di 30 minuti circa). Il metabolita attivo ha una emivita di circa 7 ore e viene successivamente trasformato in due composti inattivi. Il 68% di una dose viene eliminato con le urine e il 27% con le feci. I polimorfismi genetici associati ad una riduzione dell'attività enzimatica interferenti con la conversione del clopidogrel nella forma attiva da parte del CYP2C19<sup>2</sup> potrebbero interferire anche con la conversione del prasugrel nella sua forma attiva da parte del CYP2B6<sup>3,4</sup>.

Anche se i dati disponibili sono limitati, non esistono reali limitazioni d'uso nei pazienti con insufficienza renale anche grave<sup>5</sup>; non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica da lieve a moderata (classe Child-Plugh A o B)<sup>6</sup>.

#### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Lo studio registrativo (TRITON-TIMI 38) è un trial multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato prasugrel vs clopidogrel in 13.608 pazienti di età mediana 61 anni; le donne erano il 25%. I pazienti arruolati presentavano una sindrome coronarica acuta (ACS) da sottoporre ad un intervento di angioplastica coronarica percutanea (PTCA)<sup>7</sup>. Tre quarti dei pazienti presentavano una angina instabile (UA) o un infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), gli altri un infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Sono stati esclusi i pazienti ad alto rischio di sanguinamento (soggetti con anemia, trombocitopenia, patologia intracranica, grave disfunzione epatica, impiego di anticoagulanti orali, uso cronico di FANS o di qualsiasi tienopiridina nei 5 giorni precedenti l'arruolamento).

I criteri di arruolamento sono stati i seguenti:

- UA/NSTEMI entro 72 ore dalla comparsa dei sintomi e con TIMI risk score  $\geq 3$ ;
- STEMI entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi con pianificata PTCA primaria;
- STEMI da 12 ore a 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi sottoposti a trattamento medico (trombolisi o terapia conservativa) per i quali era programmata un'indagine angiografica dilazionata.

I pazienti erano assegnati al trattamento solo dopo coronarografia (cioè una volta avuta la certezza di eseguire PTCA); facevano eccezione i pazienti con STEMI entro 12 ore dalla comparsa dei sintomi programmati per una PCI primaria che potevano essere randomizzati senza conoscere il circolo coronarico.

Il 99% dei pazienti è stato sottoposto a PTCA, il 94% ad angioplastica con inserimento di uno o più stent, il 47% ha ricevuto almeno uno stent medicato. Il Prasugrel è stato somministrato ad una dose di carico orale di

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

60 mg seguita da 10 mg una volta al giorno; il clopidogrel ad una dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg una volta al giorno. La dose di carico è stata somministrata prima dell'angioplastica nel 25% dei casi, entro 1 ora dopo l'angioplastica nel 74% e dopo più di 1 ora dall'angioplastica nell'1% dei casi. I pazienti hanno ricevuto anche ASA (da 75 a 162 mg al giorno). Altre terapie, inclusa l'eparina (frazionata e non), gli inibitori delle GPIIb/IIIa e la bivalirudina, sono state somministrate a discrezione del medico. Il 55% circa dei pazienti di ogni gruppo di trattamento è stato trattato con un inibitore delle GPIIb/IIIa, il 98% con antitrombine (eparina, eparina a basso peso molecolare, bivalirudina) quale supporto alla PTCA. La durata media della terapia per entrambi i farmaci è stata di 14,5 mesi.

L'esito primario era composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) e veniva valutato durante il periodo di follow-up (6-15 mesi dopo la PTCA). Le misure di esito secondarie comprendevano la trombosi dello stent e un endpoint composito formato da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e riospedalizzazione per evento cardiaco ischemico.

I principali risultati sono riassunti nella tabella sottostante:

Esiti	Prasugrel (n =6813)	Clopidogrel (n=6795)	HR vs prasugrel (95% IC)	P value
Morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale	643 (9.9%)	781 (12.1%)	0.81 (0.73-0.90)	< 0.001
- Morte cardiovascolare	133 (2.1%)	150 (2.4%)	0.89 (0.70-1.12)	0.31
- IMA non fatale	475 (7.3%)	620 (9.5%)	0.76 (0.67-0.85)	< 0.001
- ictus non fatale	61 (1%)	60 (1%)	1.02 (0.71-1.45)	0.93
Morte per tutte le cause	188 (3%)	197 (3.2%)	0.95 (0.78-1.16)	0.64
Morte cardiovascolare, IMA non fatale, rivasc. urgente del vaso trattato	652 (10%)	798 (12.3%)	0.81 (0.73-0.89)	< 0.001
Morte per tutte le cause, IMA non fatale, ictus non fatale	692 (10.7%)	822 (12.7%)	0.83 (0.75-0.92)	< 0.001
Trombosi dello stent	68 (1.1%)	142 (2.4%)	0.48 (0.36-0.64)	< 0.001

La riduzione significativa dell'esito primario si è osservata sia nei pazienti con UA/NSTEMI che in quelli con STEMI. Il beneficio è stato principalmente dovuto alla riduzione dell'infarto non fatale senza alcun vantaggio rispetto al clopidogrel nella frequenza di ictus e senza differenze significative nella frequenza di morte cardiovascolare. Al follow-up, a favore di prasugrel è stata anche la riduzione dell'endpoint secondario composito morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e riospedalizzazione per evento cardiaco ischemico. La trombosi dello stent si è verificata nell'1,1% dei pazienti del gruppo prasugrel e nel 2,4% di quelli trattati con clopidogrel. La riduzione nella trombosi dello stent (definita o presunta) si è osservata sia nel caso di stent metallici che medicati. Il tasso di rivascularizzazioni urgenti è risultato anch'esso significativamente più basso con prasugrel (2,5% vs. 3,7%).<sup>7</sup>

Nell'analisi condotta al termine del follow-up sui pazienti sottoposti a impianto di stent (metallico e/o medicato; 94% dei randomizzati)<sup>14</sup> si è osservata una riduzione della trombosi dello stent definita o presunta (1,13 vs 2,35%,  $p < 0.0001$ ); tale riduzione era presente anche considerando i singoli tipi di stent (metallico 1,27 vs 2,41%  $p < 0.0009$ ; medicato: 0,84 vs 2,31%  $p < 0.0001$ ). La differenza era già significativa a breve (0-30 gg).

Una analisi a posteriori ha rilevato che la riduzione dell'endpoint composito primario è stata maggiore nei pazienti diabetici (12% vs. 17% con clopidogrel); questo tipo di analisi di efficacia, in assenza di randomizzazione, non consente di trarre considerazioni conclusive, ma può generare ipotesi da valutare in studi *ad hoc*<sup>8</sup>.

Da una analisi dei sottogruppi emerge che il prasugrel non ha modificato l'esito primario nelle donne, nei pazienti di età > 65 anni e in quelli con una clearance della creatinina < 60 ml/min.<sup>8</sup>

Dall'analisi dello studio TRITON, emergono alcune considerazioni:

- il clopidogrel è stato utilizzato alla dose di carico di 300 mg, che è quella registrata e più comunemente utilizzata, ma esistono evidenze che possa essere sub-ottimale: 600 mg, infatti, sono in grado di ridurre più efficacemente e più rapidamente l'aggregazione piastrinica<sup>9,10</sup>. Anche se il beneficio clinico aggiuntivo non è dimostrato in modo rigoroso, le linee-guida dell'American College of Cardiology e dall'American Heart Association attualmente raccomandano una dose di carico di 600 mg nei pazienti sottoposti PTCA<sup>11</sup>.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- rispetto ad altri studi realizzati in un contesto clinico molto simile, l'incidenza di infarto miocardico è risultata molto alta, probabilmente per l'adozione di criteri diagnostici molto estensivi<sup>12</sup>; infatti le ricorrenze di infarto miocardico, spesso diagnosticato solo sulla base di test laboratoristici, sono risultate frequenti subito dopo l'intervento di angioplastica, ma non hanno necessariamente influito sull'esito del paziente.
- non esistono prove della maggiore efficacia del prasugrel in caso di recidiva di SCA in corso di terapia con ASA/clopidogrel.

### Sicurezza

La tabella che segue presenta i principali eventi avversi riferiti ad episodi di sanguinamento registrati:

Esiti	Prasugrel (n =6741)	Clopidogrel (n=6716)	HR for Prasugrel (95% IC)	P value
Sanguinamenti maggiori sec TIMI non correlati a CABG	146 (2.4%)	111 (1.8%)	1.32 (1.03-1.68)	0.03
- Correlati alla strumentazione	45 (0.7%)	38 (0.6%)	1.18 (0.77-1.82)	0.45
- Spontanei	92 (1.6%)	61 (1.1%)	1.51 (1.09-2.08)	0.01
- Correlati a trauma	9 (0.2%)	12 (0.2%)	0.75 (0.32-1.78)	0.51
Sanguinamenti minaccianti la vita	85 (1.4%)	56 (0.9%)	1.52 (1.08-2.13)	0.01
- Spontanei	50 (0.9%)	28 (0.5%)	1.78 (1.12-2.83)	0.01
- Fatali	21 (0.4%)	5 (0.1%)	4.19 (1.58-11.1)	0.002
- Non fatali	64 (1.1%)	51 (0.9%)	1.25 (0.87-1.81)	0.23
- Intracranici	19 (0.3%)	17 (0.3%)	1.12 (0.58-2.15)	0.74
Sanguinamenti maggiori o minori sec TIMI	303 (5.0%)	231 (3.8%)	1.31 (1.11-1.56)	0.002
Sanguinamenti con necessità di trasfusione	244 (4.0%)	182 (3.0%)	1.34 (1.11-1.63)	< 0.001
Sanguinamenti maggiori sec TIMI correlati a CABG	24 (13.4%)	6 (3.2%)	4.73 (1.90-11.8)	< 0.001

L'incidenza di sanguinamenti maggiori definiti dai criteri TIMI (cioè emorragia intracranica o sanguinamento con diminuzione dell'emoglobina • 5g/dl) non correlati a intervento di bypass coronarico (CABG) è stata 2,4% nei pazienti trattati con prasugrel vs. 1,8% in quelli trattati con clopidogrel (HR 1,32; 95% IC 1,03-1,68)<sup>7</sup>. L'aumento è stato statisticamente significativo per tutti i tipi di sanguinamento, in particolare per i sanguinamenti mortali (0,36% vs. 0,09%), per i sanguinamenti minaccianti la vita (inclusi i mortali, 1,44% vs. 0,94%) e per i sanguinamenti maggiori secondo TIMI (inclusi i minaccianti per la vita, 2,43% vs 1,84). Tra i 3.437 pazienti sottoposti a bypass coronarico, l'incidenza di sanguinamenti maggiori secondo TIMI è stata del 13,4% nel gruppo prasugrel e del 3,2% nel gruppo clopidogrel<sup>8</sup>.

Secondo un'analisi per sottogruppi, il rischio emorragico sembra essere particolarmente elevato nei pazienti con età pari a 75 anni, nei pazienti con peso di 60 kg e in quelli con storia di TIA o ictus.

Anche se i sanguinamenti sono aumentati in misura significativa con prasugrel, un'analisi del beneficio netto (definito dall'obiettivo composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e sanguinamento maggiore secondo TIMI non correlato a CABG) è risultata più favorevole per prasugrel rispetto a clopidogrel (12% vs. 14%)<sup>8</sup>.

La percentuale di interruzioni del trattamento per la comparsa di eventi avversi è stata del 7,2% con prasugrel e del 6,3% con clopidogrel; per entrambi i farmaci l'effetto indesiderato che più frequentemente ha portato alla interruzione del trattamento è stato il sanguinamento (2,5% vs. 1,4% con clopidogrel).

Alla luce dell'aumentato rischio di sanguinamento nei soggetti con età • 75 anni o di peso < 60 kg, nella scheda tecnica si raccomanda di non utilizzare il prasugrel in questa popolazione di pazienti. In casi attentamente selezionati, ad aumentato rischio di eventi ischemici, e solo dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale lo *Scientific Advisory Group* del CHMP ha raccomandato di dimezzare la dose di mantenimento (5 mg anziché 10 mg) in tali soggetti. Si sottolinea che tale decisione è basata esclusivamente su analisi di tipo farmacocinetico/farmacodinamico piuttosto che su dati clinici che ne evidenzino l'efficacia e/o la sicurezza.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Interazioni

Sulla base dei dati attualmente disponibili e alla luce del meccanismo di metabolizzazione che coinvolge gli isoenzimi CYP3A4 e CYP2B6 del citocromo P450 l'ipotesi che prasugrel, così come clopidogrel, possa interagire con gli inibitori di pompa protonica (PPI), non può essere esclusa in modo certo. Una analisi a posteriori dello studio TRITON-TIMI 38 che ha confrontato gli esiti cardiovascolari dei 4.529 pazienti (33%) a cui era stato somministrato un PPI sulla base di criteri clinici rispetto a quelli in cui non era prescritto<sup>13</sup>. Nei pazienti trattati con PPI non si è osservato un rischio superiore di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus non fatale rispetto a quelli trattati col solo prasugrel o col solo clopidogrel. Stando alle conclusioni degli autori, i PPI non dovrebbero limitare l'efficacia di clopidogrel né di prasugrel, ma occorre sottolineare che il trattamento con PPI non era randomizzato e questi risultati hanno il valore "probatorio" di uno studio osservazionale di modeste dimensioni.

### Costo

Un anno di trattamento con prasugrel (60 mg come dose di carico seguiti da 10 mg al giorno) ha un prezzo al pubblico di 954 euro; mentre il prezzo al pubblico di un anno di clopidogrel (300 mg come dose di carico seguiti da 75 mg al giorno), considerando la sua recente perdita di brevetto, è di 308 euro.

### Trasferibilità clinica

#### *Pazienti con STEMI*

Il trattamento attuato routinariamente nella Regione Emilia Romagna nei pazienti con STEMI (prevalentemente PTCA primaria) è completamente sovrapponibile per modalità e tempi a quello eseguito nello studio cioè:

- somministrazione della tienopiridina al momento dell'esecuzione della PTCA
- somministrazione di inibitori di GPIIb/IIIa a discrezione dell'emodinamista

Pertanto i risultati dello studio TRITON-TIMI 38 sono trasferibili alla realtà regionale.

Bisogna però sottolineare che nel suddetto studio il prasugrel è stato somministrato per 14 mesi in tutte le situazioni cliniche e in tutti i tipi di stent applicati, mentre nella pratica clinica attuale, applicando il piano terapeutico in vigore il clopidogrel, viene utilizzato dopo PTCA per 30 gg in caso di utilizzo di stent metallico e per 12 mesi nel caso di stent medicato. Tuttavia, le LG dell'*European Society of Cardiology* (ESC) attualmente già suggeriscono l'utilizzo della doppia antiaggregazione piastrinica (ASA/clopidogrel) per 12 mesi dopo STEMI, indipendentemente dalla strategia del trattamento applicata.

#### *Pazienti con NSTEMI/UA*

L'utilizzo del prasugrel in questa categoria di pazienti determinerebbe invece un cambiamento rispetto alla attuale pratica clinica (peraltro sostenuta dalle raccomandazioni delle LG) in cui la somministrazione della terapia di doppia antiaggregazione piastrinica viene iniziata al momento dell'ingresso in ospedale e non al momento della esecuzione della PTCA che solitamente non avviene in emergenza. Nello studio TRITON-TIMI 38 invece i pazienti erano assegnati al trattamento con prasugrel solo dopo coronarografia o comunque una volta avuta la certezza di eseguire la PTCA. La trasferibilità dei risultati dello studio per i pazienti con NSTEMI/UA è quindi limitata quando il loro accesso all'emodinamica avviene in tempi dilazionati rispetto all'insorgenza dei sintomi.

### Conclusioni

Alla luce delle evidenze disponibili, la CRF esprime parere positivo all'inserimento del prasugrel in PTR.

La prescrizione di prasugrel è vincolata alla compilazione del Piano Terapeutico regionale (allegato al presente documento) da parte dei Centri di cardiologia dotati di emodinamica che eseguono l'angioplastica percutanea al paziente secondo le seguenti indicazioni:

- § trattamento dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) all'atto dell'angioplastica coronarica percutanea (PTCA) primaria con prosecuzione della terapia per 12 mesi indipendentemente dal tipo di stent utilizzato;
- § trattamento dell'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e dell'angina instabile (UA) solo quando la PTCA viene eseguita in urgenza all'insorgenza dei sintomi;
- § pazienti non trattati con la doppia antiaggregazione piastrinica ASA/clopidogrel o ASA/ticlopidina al momento della procedura di PTCA

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

La CRF raccomanda di evitare l'utilizzo del Prasugrel:

- nei pazienti con età maggiore di 75 anni e peso inferiore a 60 kg al dosaggio di 5 mg. Nelle situazioni in cui il clinico ritenga il rischio ischemico particolarmente elevato e tale da accettare il maggior rischio emorragico, ne valuterà l'eventuale utilizzo. In tutti gli altri casi i pazienti con le caratteristiche di età e di peso sopra riportate dovranno essere trattati con l'associazione ASA/Clopidogrel;
- nei pazienti che devono essere sottoposti a terapia con dicumarolici per altre patologie (protesi valvolari, fibrillazione atriale permanente etc.).

### Bibliografia

1. Efient. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. Hulot JS et al. Cytochrome P450C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108:2244-7.
3. Mega JL et al. Cytochrome P450 genetic polymorphism and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119:2553-60.
4. Prasugrel versus clopidogrel. *The Medical Letter* 2009; XXXVIII:93-4.
5. Small DS et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34:585-94.
6. Small DS et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel in subjects with moderate liver disease. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34:575-83.
7. Wiviott SD et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2007; 357:2001-15.
8. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Efient. Procedure No. H/C/000984.
9. Wiviott SD et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J* 2006; 152: 627-35.
10. Bonello L et al. Impact of a 600 mg loading dose of clopidogrel on 30 day outcome in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 102:1318-22.
11. Anderson JL et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/NON-ST-elevation myocardial infarction: executive summary. *Chest* 2007; 116:803-77.
12. Sciruba VL. Excess rates of nonfatal myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (preventing clinical events or chasing enzymatic ghosts)? *Am J Cardiol* 2008; 101:1364-66.
13. O'Donoghue ML et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989-97.
14. thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1353-63
14. Informazione sui farmaci 2010: 34, n1 pag 6-9

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 maggio 2010



**Piano Terapeutico**  
**per la prescrizione di Prasugrel**  
 (da compilarsi a cura a del Centro cardiologico del SSR che ha eseguito  
 l'intervento di angioplastica)

Azienda Sanitaria			
Unità Operativa Cardiologica del medico prescrittore			
Nome e Cognome del cardiologo prescrittore		Tel.	
Paziente (nome e cognome)		Data nascita	
Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>			
Codice Fiscale		Regione	
Indirizzo			Tel.
AUSL di residenza		Medico curante	
Peso < 60 kg	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Età • 75 anni	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

La prescrizione di Prasugrel è a carico del Servizio Sanitario Nazionale nelle seguenti condizioni:

Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica, trattamento per max 12 mesi, in associazione con aspirina (ASA), in pazienti con:

- £  Sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST, sottoposti ad intervento coronarico percutaneo eseguito in urgenza all'insorgenza dei sintomi
- £  Infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST, sottoposti ad intervento coronarico percutaneo primario

<b>£ prima prescrizione</b> <b>(per una durata massima di 1 mese)</b> <i>riservata a pazienti nei quali NON è in atto la doppia antiaggregazione ASA-clopidogrel o ASA-ticlopidina</i>	
<b>£ prosecuzione di terapia</b> <b>(max 6 mesi)</b>	<b>£ ulteriore prosecuzione di terapia</b> <b>(a completamento dell'anno di trattamento)</b>
Dose iniziale di carico (specificare) _____	
Dose/die di mantenimento (specificare) _____	
Durata del trattamento (specificare) _____	

Data (gg/mm/aaaa) \_\_\_\_\_

Timbro e firma del cardiologo prescrittore

Linee guida terapeutiche /3

# Trattamento della epatite cronica B nell'adulto

*con particolare riferimento  
agli analoghi  
nucleosidici/nucleotidici (NUC)*

A cura del Gruppo multidisciplinare  
sui Farmaci per l'epatite cronica B  
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci per l'epatite cronica B RER

### Epatologi/Infettivologi

Andreone P. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Ballardini G. (Azienda USL di Rimini),  
Ferrari C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)  
Festi D. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Lenzi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Levantesi F. (Azienda USL di Bologna)  
Massari M. (Azienda Ospedaliera di Reggio- Emilia)  
Mazzella G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Pietrangelo A. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)  
Verucchi G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Villa E. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

### Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
Nonino F. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)

### Farmacisti

Pasi E. (Azienda USL di Bologna)  
Sora E. (Azienda USL di Bologna)

### Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)  
Mazzetti I. (Servizio Politica del Farmaco)  
Sapigni E. (Servizio Politica del Farmaco)

.....

Linee guida terapeutiche n.3 - maggio 2010

© Regione Emilia-Romagna 2010  
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite cronica B Regione Emilia-Romagna. Trattamento dell'epatite cronica B nell'adulto con particolare riferimento agli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC). Linee guida terapeutiche n.3. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, maggio 2010.*

## Premessa

Scopo del presente documento è di individuare criteri condivisi di gestione diagnostico-terapeutica nel trattamento della epatite cronica B nell'adulto sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il documento non considera le problematiche relative a pazienti con epatite cronica B co-infetti da virus dell'epatite C, Delta e HIV, ne' quelle relative alla re-infezione post-trapianto di fegato

Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

### I quesiti individuati dal Panel sono:

1. **Cosa si intende per epatite cronica B?  
Quali sono i criteri diagnostici dell'epatite cronica B?** pag. 4
  2. **Quali sono le indicazioni alla biopsia epatica nei pazienti con epatite cronica B?** pag. 6
  3. **Quali sono i criteri per iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi?** pag. 8
  4. **Quali sono i criteri per iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi?** pag. 9
  5. **Qual'è la strategia terapeutica nei pazienti con epatite cronica B candidati ad un trattamento?  
Come si definisce la risposta/non risposta al trattamento con Peg-interferone?** pag. 10
  6. **Quali sono i criteri per iniziare un trattamento di secondo livello in pazienti con epatite cronica B?** pag. 14
  7. **Una volta deciso di iniziare un trattamento con nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa (NUC) quali sono i criteri di scelta fra i principi attivi disponibili in un paziente naïve?** pag. 16
  8. **Come si definisce la risposta/non risposta al trattamento con NUC nei pazienti con epatite cronica B?** pag. 23
  9. **In caso di non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* quali sono le scelte terapeutiche raccomandate?** pag. 25
  10. **Per quanto tempo va continuata la terapia con NUC nei pazienti affetti da epatite cronica B?** pag. 29
  11. **Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?** pag. 30
- Bibliografia** pag. 31
- Allegato 1: NUC registrati in Italia per il trattamento dell'epatite cronica B e rispettive indicazioni registrate** pag. 33

## Quesito 1

### Cosa si intende per epatite cronica B? Quali sono i criteri diagnostici dell'epatite cronica B?

#### DEFINIZIONE

Per epatite B cronica si intende una patologia necrotica-infiammatoria del fegato con persistenza di sieropositività per l'antigene di superficie (HBsAg)  $\geq$  6 mesi.

Si distinguono due forme cliniche che si caratterizzano per la presenza o assenza dell'antigene e:

- HBsAg positivi da almeno 6 mesi
- HBsAg negativi

I principali parametri da utilizzare per la diagnosi di epatite B e la valutazione della sue caratteristiche cliniche sono rappresentati dalla determinazione della viremia (HBV DNA), degli antigeni e degli anticorpi virali, dalla determinazione delle ALT e dalla biopsia epatica (vedi quesito 2).

Sulla base di quanto riportato nelle principali LG nazionali/internazionali il gruppo di lavoro concorda nel definire:

**"ALT persistentemente normali"** (*persistent normal ALT*):

- Nel pazienti HBsAg positivi: valori normali/stabili in range di normalità, monitorati ogni 3 mesi per un anno
- Nei pazienti HBsAg negativi: valori normali/stabili in range di normalità, monitorati ogni 3 mesi per 2 anni (le oscillazioni dei valori di ALT sono imprevedibili).

**"portatore inattivo"** un paziente HBsAg negativo con HBV DNA  $<2000$  UI/ml e ALT persistentemente normali nell'arco di due anni di monitoraggio.

**"immunotollerante"** un paziente giovane (età  $<40$  anni), con elevati livelli di HBV DNA ( $>10^6$  UI/ml), ALT persistentemente normali e - in caso abbia effettuato biopsia - minima attività infiammatoria e *staging*  $<2$  secondo il metodo Ishak.

#### RACCOMANDAZIONI

##### Determinazione della viremia

Il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare le UI/ml come unità di misura per la determinazione dell'HBV DNA.

Raccomanda inoltre di individuare metodiche comuni tra i vari laboratori per il dosaggio del HBV DNA, o quanto meno di esplicitare eventuali differenze e criticità non eliminabili.

##### Determinazione delle ALT

Poiché esiste un'ampia variabilità nella definizione dei valori normali di ALT tra un laboratorio e l'altro, il gruppo di lavoro concorda sulla base della bibliografia (Keeffe E 2008) nel definire alterati i seguenti livelli di ALT:

Maschi: ALT  $> 30$  IU/L

Femmine: ALT  $> 19$  IU/L

Tali valori sono considerati indicativi di attività necro-infiammatoria.

I valori standard delle ALT si dovrebbero basare sui valori medi della popolazione locale.

##### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

E' importante ricordare che, per la definizione di epatite cronica B, debbono essere contemporaneamente presenti persistenti o intermittenti alterazioni delle ALT e aumento dei livelli di HBV DNA almeno al di sopra delle 2000 IU/ml.

Nell'ambito della determinazione della viremia il gruppo di lavoro riconosce una importante criticità, rappresentata dalla marcata variabilità in ambito Regionale tra le metodiche utilizzate dai diversi laboratori. Le conseguenze di tale variabilità sono molto rilevanti, in quanto condizionano i criteri diagnostici ripercuotendosi direttamente sul concetto di salute e malattia.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito uno standard (prodotto dal *National Institute for Biological Standards and Controls*) derivato da un carrier ad alto titolo a cui è stato attribuito il valore di 1 milione di UI/ml: è quindi uno standard arbitrario utile comunque come tentativo di standardizzazione dei test quantitativi. Da sottolineare che HBV DNA così definito non rappresenta l'effettivo numero di particelle virali nel campione.

Anche se l'introduzione del risultato dato in UI/ml ha molto migliorato la standardizzazione, per una corretta interpretazione deve essere noto con quale test è fatta la quantizzazione dell'HBV DNA: anche se è dato in IU/ml, il valore è da considerare orientativo e non assoluto, soprattutto se utilizzato in modo comparativo.

Come si vede dalla Fig. 1 esiste un certo livello di variabilità, anche con lo stesso test, verso gli estremi dei range di sensibilità soprattutto se il test è eseguito in laboratori diversi con diversi metodi di estrazione del DNA (vedi Fig. 1) (Chevaliez S 2008). Questo significa che se si usa, ad esempio, un test che ha un limite superiore di linearità a  $10^8$  in un soggetto ad alta viremia (che ha livelli spesso  $>10^9$ - $10^{10}$ ), il test, per essere accurato, dovrà essere ripetuto dopo diluizione (con raddoppio dei costi).

Quanto sopra affermato suggerisce che, soprattutto nell'ambito di un monitoraggio terapeutico, il paziente dovrebbe essere seguito idealmente con lo stesso test effettuato dallo stesso laboratorio.

In modo generico si può adottare questo criterio di conversione:

HBV DNA  $\geq 20.000$  UI/ml =  $10^5$  copie/ml

HBV DNA  $\geq 2.000$  UI/ml =  $10^4$  copie/ml

In realtà i fattori di conversione da copie/ml a UI/ml dei vari test che hanno ricevuto l'approvazione europea per la diagnostica non sono esattamente sovrapponibili.

Dopo la diagnosi la viremia va controllata ogni 3 mesi per 1 anno.

E' importante infine ricordare che, per la definizione di epatite cronica B, debbono essere contemporaneamente presenti persistenti o intermittenti alterazioni delle ALT e aumento dei livelli di HBV DNA almeno al di sopra delle 2000 IU/ml. Poiché, come precedentemente affermato, esistono per entrambi i parametri, differenze significative nei valori normali e nella sensibilità dei metodi utilizzati da diversi laboratori, per minimizzare la variabilità di valutazione dell'andamento clinico del singolo paziente, questi dovrebbe essere valutato, al-

Abbott RealTime PCR Assay  
 RealArt HBV PCR (QIAGEN) (RealTime PCR)  
 Roche Amplicolor HBV Monitor Assay (competitive RT\_PCR)  
 Cobas TaqMan (realTime RT-PCR)  
 Versant HBV DNA 3.0 Assay (branched DNA Assay)

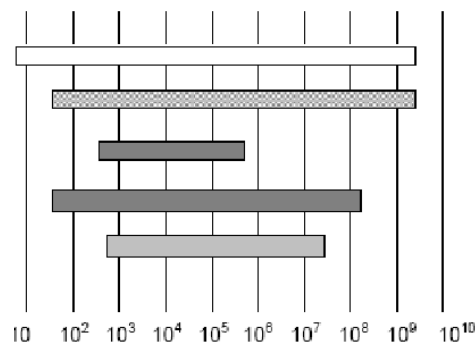


Figura 1. Range dinamici dei vari test maggiormente utilizzati nella pratica clinica e loro intervallo di sensibilità (Chevaliez S 2008)

meno nell'arco temporale di un ciclo terapeutico, possibilmente dallo stesso laboratorio.

Il Gruppo di lavoro auspica l'attivazione di un tavolo di lavoro regionale che porti ad adottare, su tutto il territorio della regione Emilia Romagna, uno standard unico per la determinazione delle ALT.

### Indicatori e monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. Percentuale di pazienti con infezione da HBV di nuova diagnosi che hanno effettuato almeno 4 determinazioni di HBV DNA nell'arco di un anno.
2. Percentuale di pazienti con infezione da HBV di nuova diagnosi che hanno effettuato almeno 4 determinazioni delle ALT nell'arco di un anno.
3. Percentuale di pazienti con infezione da HBV HBeAg negativa di nuovo riscontro, HBV-DNA  $< 2000$  UI/ml e ALT persistentemente normali.

**NB:** Per il **monitoraggio** di tutte le raccomandazioni contenute nel presente documento ci si avvarrà del database informatico sviluppato nel contesto del progetto finalizzato alla "Razionalizzazione delle risorse cliniche e laboratoristiche nel governo clinico dell'infezione da virus dell'epatite B in Emilia Romagna", finanziato nell'ambito del Programma di Ricerca Regione Università 2007-2009. I dati immessi da ciascun centro prescrittore saranno analizzati periodicamente da parte del comitato tecnico-scientifico dello studio. Alla cessazione dello studio regionale le valutazioni periodiche degli indicatori saranno effettuate dalle singole Direzioni Sanitarie Aziendali.

## Quesito 2

## Quali sono le indicazioni alla biopsia epatica nei pazienti con epatite cronica B?

### RACCOMANDAZIONI

Nei pazienti **HBeAg positivi** con HBV DNA  $\geq 20.000$  UI/ml considerare la biopsia in presenza di:

- ALT fluttuanti o
- ALT oltre i limiti superiori della norma, specialmente se età  $>40$  anni;

oppure

- in caso di ALT persistentemente normali e fattori di rischio associati (età  $>35$  anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica).

Nei pazienti **HBeAg negativi** con HBV DNA  $>2.000$  UI/ml considerare la biopsia in presenza di:

- ALT fluttuanti o ALT oltre i limiti superiori della norma

oppure

- in caso di ALT persistentemente normali e fattori di rischio associati (età  $>35$  anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica).

#### Note:

vanno sempre escluse altre possibili cause di innalzamento delle ALT;

la biopsia epatica non va effettuata se ci sono evidenze clinico-strumentali di cirrosi.

Per la definizione del grado di fibrosi epatica il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare il metodo di Ishak o in alternativa il metodo Metavir (vedi Fig. 2).

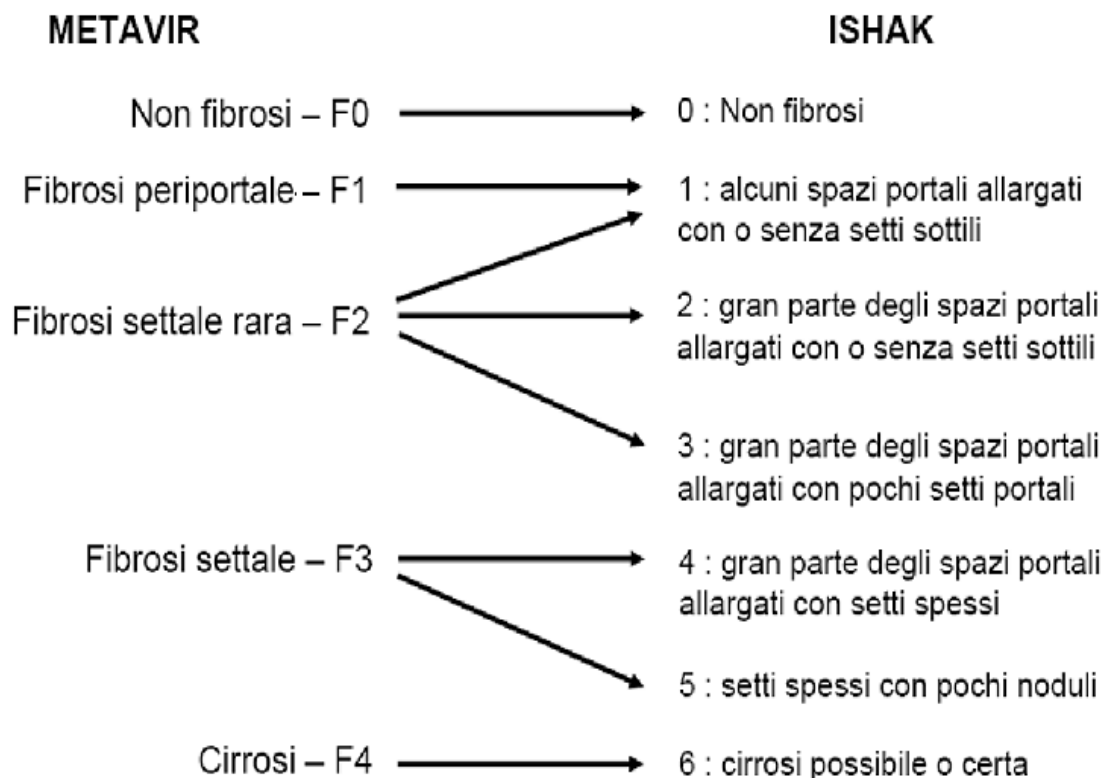


Figura 2. Conversione tra i punteggi METAVIR e ISHAK per la stadiazione della fibrosi epatica (Ishak K 1995).

## Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

L'esame istologico e in particolare la valutazione della fibrosi assumono una notevole importanza rispetto alle decisioni terapeutiche in pazienti affetti da epatite B cronica.

Esiste notevole concordanza in letteratura nel considerare la fibrosi come un parametro dotato di buona riproducibilità inter- e intraosservatore, soprattutto se paragonata alla rilevazione della attività necro-infiammatoria, che va comunque considerata nel caso sia di grado moderato-grave.

Entrambi i metodi di valutazione istologica sopra citati, Metavir (Bedossa P 1996) e Ishak, (Ishak K 1995) sono ritenuti validi per determinare lo stadio istologico di malattia. Il gruppo di lavoro ritiene tuttavia che la valutazione della fibrosi secondo i 6 stadi del metodo Ishak, rispetto ai 4 stadi del metodo Metavir, sia più aderente alle esigenze del clinico, con maggiori possibilità di identificare - ad esempio - fasi intermedie di sovvertimento strutturale.

Lo scopo principale della biopsia epatica è quello di identificare lo stadio di malattia, che condiziona prognosi e scelte terapeutiche. Il gruppo di lavoro comunque ritiene che anche l'attività necro-infiammatoria va considerata quando moderata-severa. E' accettato che la comparsa dei segni che consentono la diagnosi clinica di cirrosi, basata sulla evidenza delle complicanze della stessa (ad esempio comparsa di ipertensione portale) sia posteriore alla comparsa di cirrosi istologicamente documentabile rendendo quindi superflua (oltre che rischiosa) l'acquisizione della conferma istologica.

## Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. La percentuale di biopsie eseguite in pazienti HBeAg positivi con HBV DNA  $\geq$  20.000 UI/ml e ALT oltre i limiti superiori della norma (monitorate secondo i criteri raccomandati).
2. La percentuale di biopsie eseguite in pazienti HBeAg positivi con HBV DNA  $\geq$  20.000 UI/ml, ALT normali e almeno un fattore di rischio (età >35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica).
3. La percentuale di biopsie in pazienti HBeAg negativi con HBV DNA >2.000 UI/ml e ALT oltre i limiti superiori della norma (monitorate secondo i criteri raccomandati).
4. La percentuale di biopsie in pazienti HBeAg negativi con: HBV DNA >2.000 UI/ml, ALT normali e almeno un fattore di rischio (età >35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica).
5. La percentuale di biopsie refertate secondo il metodo Ishak o Metavir.



### Quesito 3

## Quali sono i criteri per iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi?

### RACCOMANDAZIONI

**Sono candidati alla terapia farmacologica** i pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi da almeno 6 mesi con:

- 1) HBV DNA  $\geq$  20.000 IU/ml e ALT persistentemente  $\geq$  2 ULN per 3 - 6 mesi;
- 2) HBV DNA  $\geq$  20.000 IU/ml e
  - ALT fluttuantioppure
  - ALT oltre i limiti superiori della norma specialmente se età  $>$ 40 anni e biopsia indicativa per trattamento (Ishak *staging*  $\geq$ 2 per i pazienti candidati a terapia con Peg-IFN,  $\geq$  3 per i pazienti candidati a terapia con NUC)oppure
  - ALT persistentemente normali in presenza di fattori di rischio associati (età  $>$ 35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica) e biopsia indicativa per trattamento (Ishak *staging*  $\geq$  2 per i pazienti candidati a terapia con Peg-IFN,  $\geq$  3 per i pazienti candidati a terapia con NUC).

**Nota: Per la scelta e le modalità di utilizzo di specifiche classi di farmaci si rimanda alle raccomandazioni relative al quesito 5.  
La malattia epatica scompensata va trattata in ogni caso.**

**NON sono candidati alla terapia farmacologica** i pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi con le seguenti caratteristiche:

- 1) HBV-DNA  $<$  20.000 IU/ml e ALT persistentemente normali;
- 2) HBV-DNA  $>$  20.000 IU/ml e ALT persistentemente normali, senza fattori di rischio associati (età  $>$ 35 anni, familiarità positiva per epatocarcinoma (HCC), etnia asiatica, Ishak *staging*  $<$ 2, nel caso sia stata effettuata la biopsia).

Nei pazienti non sottoposti a trattamento farmacologico si suggerisce un monitoraggio ogni 6-12 mesi.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro ritiene candidabili al trattamento i pazienti con attiva replicazione virale, definita da livelli di HBV-DNA  $>$  20.000 UI/ml e dalla presenza di HBeAg per oltre 6 mesi, e con ALT persistentemente oltre i valori normali. Alti valori di viremia ( $>$  20.000 UI/ml) sono stati generalmente considerati indicativi di malattia attiva e forti predittori di sviluppo di cirrosi e di HCC. Livelli inferiori di viremia sono generalmente associati a malattia inattiva e sono scarsamente predittivi di progressione della malattia. I soggetti immunotolleranti (vedi definizione a pag. 4) usualmente mostrano una ridotta capacità di risposta alla terapia quando trattati con i farmaci attualmente disponibili. Pertanto, in questo gruppo di pazienti non è indicata la terapia, ma è necessario un attento monitoraggio.

### Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. La percentuale di pazienti HBeAg positivi che hanno iniziato una terapia in cui siano documentati: HBV DNA  $\geq$  20.000 UI/ml, determinazioni delle ALT ogni 3 mesi e risultato della biopsia epatica, quando eseguita.
2. La percentuale di pazienti in terapia farmacologica con HBV-DNA  $<$  20.000 IU/ml e ALT persistentemente normali oppure con HBV-DNA  $>$  20.000 IU/ml e ALT persistentemente normali (monitorate secondo i criteri raccomandati), senza fattori di rischio associati (età  $>$ 35 anni, familiarità positiva per HCC, etnia asiatica, Ishak *staging*  $<$ 2, nel caso sia stata effettuata la biopsia).

## Quesito 4

### Quali sono i criteri per iniziare una terapia farmacologica nei pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi?

#### RACCOMANDAZIONI

**Sono candidati alla terapia farmacologica** i pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi per almeno 6 mesi con:

- 1) HBV DNA  $\geq 2.000$  IU/ml e ALT  $\geq 2$  volte i limiti superiori della norma;
- 2) HBV DNA  $\geq 2.000$  IU/ml e biopsia indicativa per trattamento (Ishak *staging*  $\geq 2$ ).

**La terapia farmacologica NON va inizialmente intrapresa** nei pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi con HBV DNA  $\geq 2.000$  IU/ml e ALT persistentemente normali e Ishak *staging*  $< 2$ .

Dopo i primi due anni di monitoraggio proseguire ogni 6-12 mesi.

**NON sono candidati alla terapia farmacologica** i pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi con HBV DNA  $< 2.000$  IU/ml e ALT persistentemente normali ("portatore inattivo").

In questi pazienti i valori di ALT e di HBV DNA vanno monitorati ogni 6 – 12 mesi.

#### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Nei soggetti HBeAg negativi, il criterio fondamentale per iniziare un trattamento farmacologico è che sia presente attività di malattia, definita, come minimo, dall'elevazione di ALT e dei livelli di HBV DNA  $> 2.000$  UI/ml e, quando disponibile, da una biopsia indicativa di fibrosi (Ishak *staging*  $\geq 2$ ) (Carosi G 2010, *in press*).

Quando è presente una attività necroinfiammatoria moderata-grave l'inizio della terapia farmacologica dovrebbe essere considerato. Questi criteri, in negativo, permettono anche di identificare accuratamente il portatore cronico inattivo, che invece non va trattato farmacologicamente.

#### Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. La percentuale di pazienti HBeAg negativi che hanno iniziato una terapia in cui siano documentati: HBV DNA  $\geq 2.000$  UI/ml, determinazioni delle ALT (monitorate secondo i criteri raccomandati) e risultato della biopsia epatica, quando eseguita.
2. La percentuale di pazienti in terapia farmacologica con HBV DNA  $< 2.000$  IU/ml e ALT persistentemente normali ("portatore inattivo").

## Quesito 5

**Quale è la strategia terapeutica nei pazienti con epatite cronica B candidati ad un trattamento? Come si definisce la risposta/non risposta al trattamento con Peg-interferone?**

I farmaci su cui attualmente esistono prove di efficacia nella terapia della epatite cronica B sono interferone (IFN), nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa (NUC).

### RACCOMANDAZIONI

La strategia terapeutica di **primo livello** nei pazienti affetti da epatite cronica B (HBeAg positivi o negativi) candidati a un trattamento farmacologico è quella di valutare la possibilità di un trattamento con interferone ricombinante alfa 2a peghilato (Peg-IFN).

Nei pazienti **HBeAg positivi** sottoposti a terapia con Peg-IFN il gruppo di lavoro raccomanda di seguire l'algoritmo comportamentale riportato in Fig. 3.

Nei pazienti **HBeAg negativi** sottoposti a terapia con Peg-IFN il gruppo di lavoro raccomanda di seguire l'algoritmo comportamentale riportato in Fig. 4.

I farmaci **NUC** possono rappresentare una alternativa terapeutica all'interferone per i pazienti affetti da epatite cronica B HBeAg positivi o HBeAg negativi.

Il gruppo di lavoro ha individuati due differenti scenari clinici in cui il loro uso è da considerare come primo livello terapeutico:

#### **Scenario 1:** NUC in primo livello di trattamento

- pazienti con controindicazioni assolute all'uso dell'IFN;
- pazienti con controindicazioni relative all'uso dell'IFN (in tale caso la valutazione andrà fatta caso per caso).

#### **Scenario 2:** NUC dopo sospensione anticipata di terapia con IFN

- pazienti che dopo 6 mesi di terapia con IFN non mostrano segni di efficacia (HBV DNA immodificato o in progressivo aumento e/o *breakthrough*; non sieroconversione);
- pazienti in cui il trattamento con IFN deve essere sospeso per comparsa di eventi avversi.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La scelta di considerare in prima istanza l'IFN è basata su alcuni possibili vantaggi:

- trattamento di durata definita (12 mesi),
- assenza di induzione di resistenze,
- azione immunomodulante con la possibilità di ottenere una risposta virologica sostenuta anche dopo la sospensione della terapia,
- possibilità di guarigione (negativizzazione dell'HBsAg).

D'altro canto il trattamento con IFN è gravato da effetti collaterali non trascurabili e complessivamente l'efficacia non è elevata.

In assenza di:

- confronti diretti con risultati conclusivi fra i vari principi attivi disponibili a base di IFN;
- dati indiretti di superiorità del Peg-IFN rispetto all'IFN non peghilato.

Il gruppo di lavoro, in considerazione della

maggior *compliance*/accettabilità del Peg-IFN conseguente al minor numero di somministrazioni necessarie, raccomanda di iniziare il trattamento con Peg-IFN alfa 2a.

Il Peg-IFN alfa 2b non ha attualmente l'indicazione registrata per l'epatite cronica B anche se studi di fase 2 mostrano una efficacia sovrapponibile (Janssen H 2005; Kaymakoglu S 2007)

L'uso degli IFN non peghilati (IFN alfa 2a ricombinante, IFN alfa 2b ricombinante) potrà essere considerato a giudizio del curante in specifici casi.

L'uso dell'IFN alfa naturale leucocitario, come da piano terapeutico AIFA (GU 14/11/2009 n. 266) è previsto solo in caso di intolleranza agli interferoni ricombinanti ("presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente  $< 750/\text{mm}^3$  e/o piastrine persistentemente  $< 50.000/\text{ml}^3$ , che compaiano in corso di terapia con altri IFN, e che ne impedi-

scano la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica”).

Vista la complessità dell'argomento clinico e la molteplicità dei fattori coinvolti nelle scelte diagnostico/terapeutiche il gruppo di lavoro ha ritenuto di presentare il percorso concordato attraverso un **algoritmo decisionale** (Figure 3 e 4). Tale percorso è stato elaborato e condiviso a partire dalle indicazioni contenute nelle linee guida tenendo anche conto delle problematiche della gestione quotidiana di tali pazienti e allo scopo di raggiungere comportamenti omogenei fra i vari centri sia per quanto riguarda le scelte terapeutiche sia per quanto riguarda il monitoraggio dei risultati della terapia.

Tali algoritmi sono comunque proposte originali del gruppo di lavoro non presenti in alcuna delle linee guida consultate.

Nella compilazione degli algoritmi decisionali sia per i pazienti HBeAg positivi o negativi vengono individuate le condizioni cliniche che controindicano l'inizio del trattamento con IFN (controindicazioni assolute) e le condizioni cliniche che portano alla sua sospensione nel corso del trattamento (comparsa di eventi avversi che richiedono la sospensione dell'IFN, inefficacia clinica valutata al 6° mese di trattamento). In tutte queste condizioni il clinico dovrà considerare, sulla base degli elementi clinici e di laboratorio disponibili, se iniziare un trattamento con NUC.

Non è infatti automatico che dopo la sospensione dell'IFN venga immediatamente iniziato un trattamento con un NUC.

## PEG-INTERFERONE

### Benefici e rischi

#### Benefici

Un trattamento di 48 settimane con Peg-IFN è in grado di determinare una risposta virologica sostenuta in circa 1/3 dei pazienti e in una percentuale limitata di questi si ottiene la siero conversione ad anti-HBs. I dati disponibili in letteratura mostrano che il Peg-IFN è più efficace della monoterapia con NUC. Inoltre, rispetto a questi, la risposta all'IFN è più durevole nel tempo ed accompagnata da maggiore probabilità di perdita dell'HBsAg (Janssen H 2005; Lau G 2005).

Uno studio su 814 pazienti HBeAg positivi (Lau G 2005) ha dimostrato che il trattamento con Peg-IFN alfa 2a per 48 settimane determina tassi di siero conversione ad anti-HBe nel 24-27% dei casi (vs. 20% del braccio trattato con la sola lamivudina). Al termine di un follow up di 6 mesi dopo la fine della terapia la sieroconversione è significativamente maggiore nel gruppo trattato con Peg-IFN alfa 2a rispetto al braccio trattato con solo lamivudina (34% vs 21%) (Lau G 2005).

In uno studio osservazionale su 172 pazienti

HBeAg positivi sottoposti con successo a terapia con Peg-IFN alfa 2b e seguiti per tre anni dopo il termine della terapia, la persistenza della siero conversione ad anti-HBe si è osservata nell'81% dei casi, con perdita dell'HBsAg nel 30% dei soggetti (Buster E 2008).

Nei soggetti HBeAg negativi la terapia con Peg-IFN alfa 2a ottiene una soppressione dell'HBV-DNA < 10.000 copie/ml nel 31% dei soggetti dopo un anno di terapia, e questa risposta persiste dopo 5 anni nell'88% dei soggetti. Inoltre, nel follow-up post terapia, si osserva una progressiva *clearance* dell'HBsAg che a 5 anni raggiunge il 12%, risultato nettamente superiore rispetto a quello osservato con i NUC (Marcellin P 2009).

Infine la terapia con IFN alfa 2a induce nei responders una riduzione della progressione a cirrosi e ad HCC (Yang 2009) ed inoltre è ben noto come alla perdita dell'HBsAg si associ un significativo miglioramento della sopravvivenza (Fattovich G 1998).

### Rischi

Nella tabella sottostante sono elencate le controindicazioni assolute a cui obbligatoriamente ci si deve attenere.

Per quanto riguarda le controindicazioni relative si tratta di condizioni che di per sé non rappresentano un impedimento al trattamento con IFN, ma in cui la decisione di iniziare l'interferone andrà presa caso per caso dopo un'attenta valutazione clinica dei rischi e dei benefici per quello specifico paziente ricorrendo eventualmente al supporto di una visita specialistica.

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"><li>- Cirrosi scompensata o avanzata (Child Pugh B/C).</li><li>- Riattivazione dell'epatite cronica B: ALT &gt; 10 ULN (<i>flare</i>) o ittero.</li><li>- Gravidanza e allattamento.</li></ul>
Controindicazioni relative
<ul style="list-style-type: none"><li>- disturbi severi psichiatrici : depressione con manie suicide, in tal caso richiedere valutazione psichiatrica;</li><li>- pazienti con gravi cardiopatie preesistenti o storia di cardiopatie;</li><li>- gravi disordini autoimmuni;</li><li>- sindromi convulsive non controllate;</li><li>- gravi disfunzioni renali o midollari;</li><li>- disturbi oculari: in particolare nei pazienti affetti da diabete mellito o ipertensione arteriosa si raccomanda di eseguire una visita oculistica prima di iniziare la terapia;</li><li>- sistema endocrino: anomalie della funzione tiroidea o peggioramento dei disturbi tiroidei preesistenti. Iperglicemia e diabete mellito.</li></ul>

Figura 3. HBV - HBeAg POSITIVI: 1° livello di trattamento  
Algoritmo comportamentale dei pazienti candidati al trattamento con Peg-interferone alfa 2a

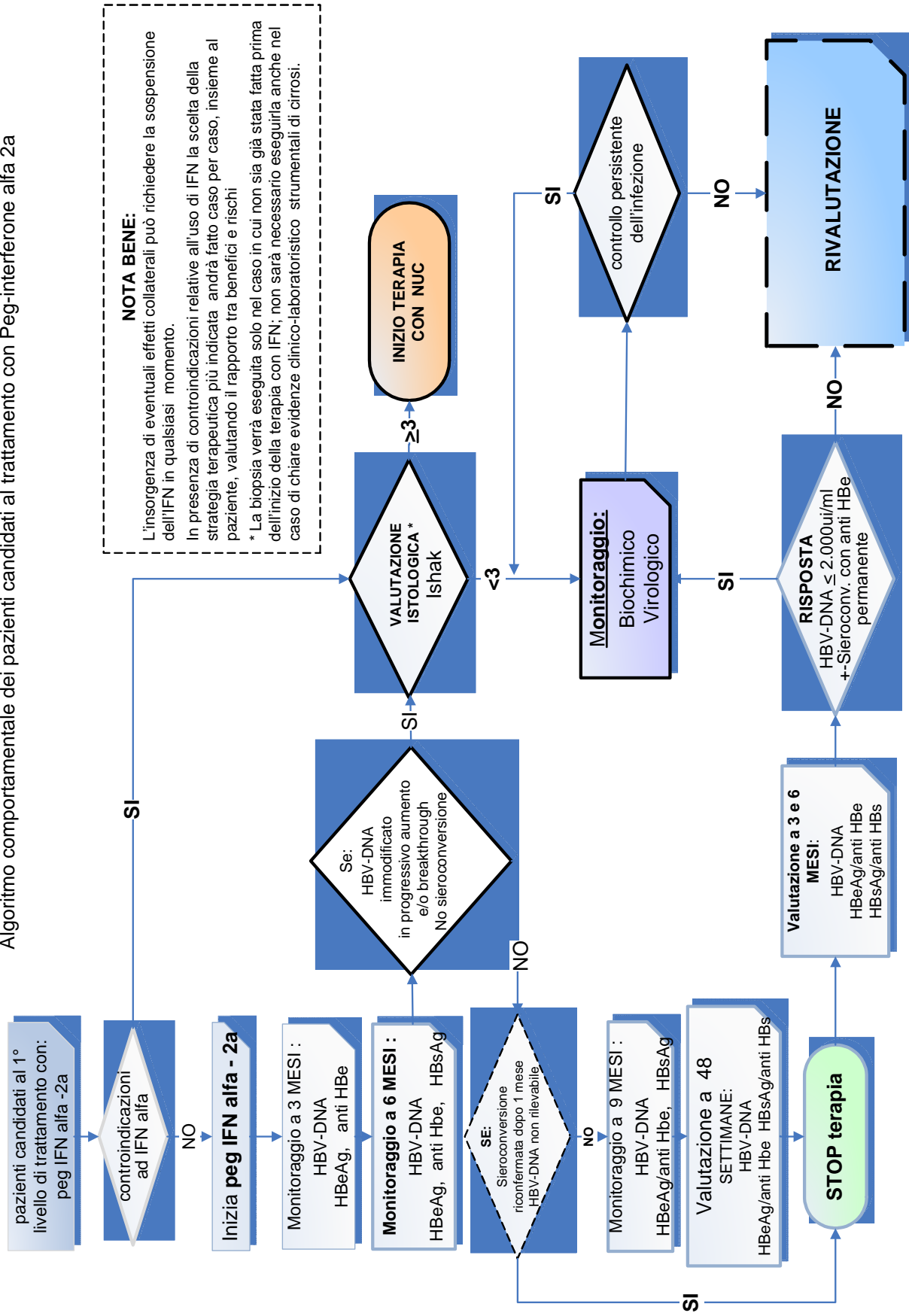
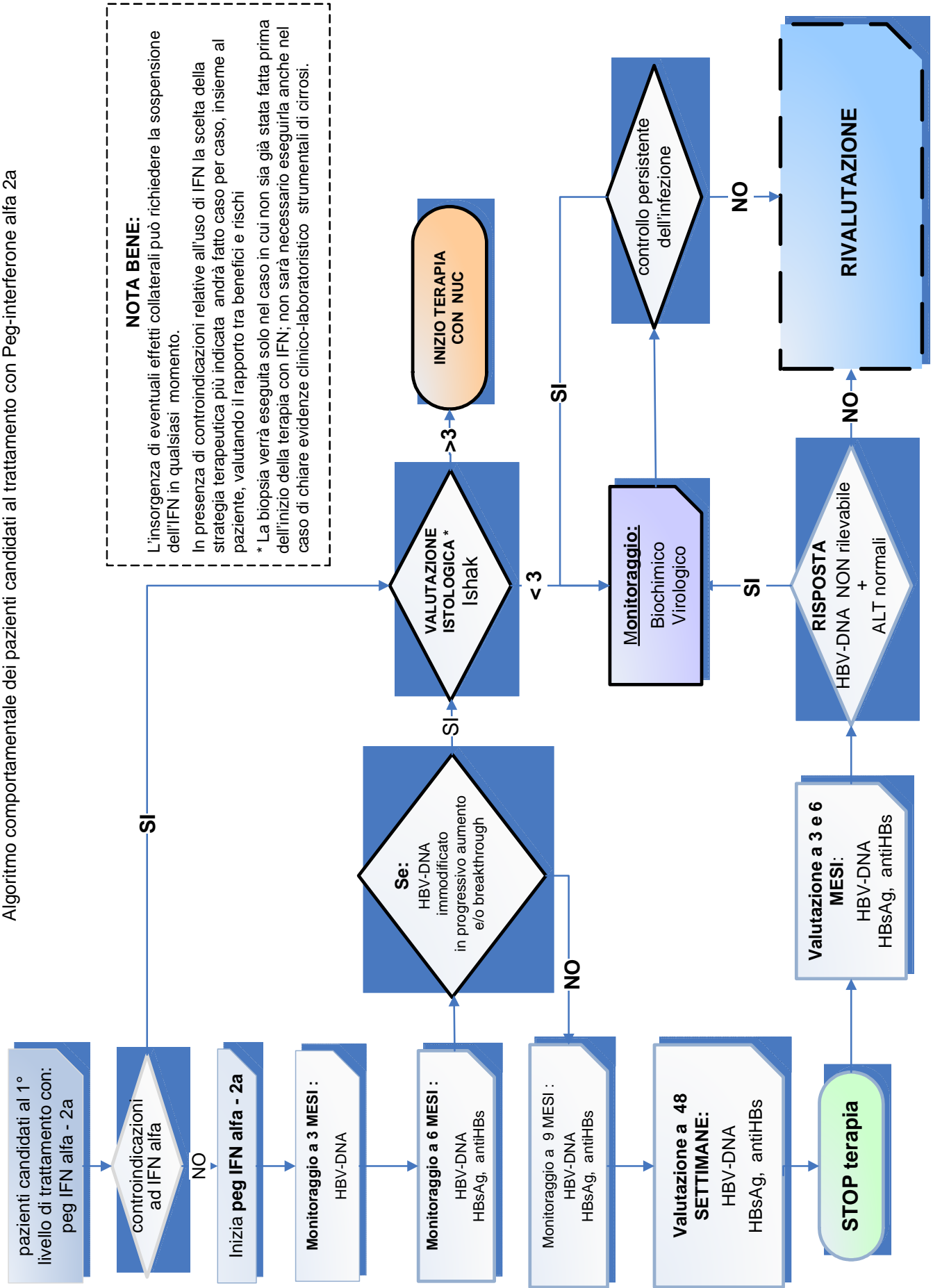


Figura 4- HBV – HBeAg NEGATIVI: 1° livello di trattamento  
 Algoritmo comportamentale dei pazienti candidati al trattamento con Peg-interferone alfa 2a



**NOTA BENE:**

L'insorgenza di eventuali effetti collaterali può richiedere la sospensione dell'IFN in qualsiasi momento.

In presenza di controindicazioni relative all'uso di IFN la scelta della strategia terapeutica più indicata andrà fatto caso per caso, insieme al paziente, valutando il rapporto tra benefici e rischi

\* La biopsia verrà eseguita solo nel caso in cui non sia già stata fatta prima dell'inizio della terapia con IFN; non sarà necessario eseguirla anche nel caso di chiare evidenze clinico-laboratoristico strumentali di cirrosi.

## **Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni**

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. Percentuale di pazienti (HBeAg positivi e negativi) che in primo livello di trattamento hanno iniziato una terapia con Peg-IFN e che hanno completato 48 settimane di terapia (\*).
2. Percentuale di pazienti (HBeAg positivi e negativi) che in primo livello di trattamento hanno iniziato terapia con Peg-IFN e che hanno interrotto la terapia a 6 mesi (\*).
3. La percentuale di pazienti (HBeAg positivi e negativi) che in primo livello di trattamento hanno iniziato terapia con NUC, nei quali sia documentata una controindicazione assoluta al Peg-IFN.
4. La percentuale dei pazienti come da punto 1 che – dopo la valutazione a 6 mesi dal termine della terapia con Peg-IFN - hanno iniziato terapia con NUC (\*).

*(\*) Includono anche pazienti che hanno iniziato una terapia con Peg-IFN prima dell'inizio dello studio.*

## Quesito 6

## Quali sono i criteri per iniziare un trattamento di secondo livello in pazienti con epatite cronica B?

### RACCOMANDAZIONI

**Principali scenari clinici** in pazienti in fase di rivalutazione dopo un trattamento completo con Peg-IFN e comportamenti raccomandati:

1. Paziente cirrotico (compensato o scompensato) con HBV DNA rilevabile.
  - \* Trattamento con NUC
2. Paziente non cirrotico, di qualsiasi età, con Ishak *staging*  $\geq 3$  e HBV DNA  $> 2.000$  UI/ml, indipendentemente dai valori di ALT.
  - \* Considerare l'opportunità di iniziare un trattamento con NUC
3. Paziente non cirrotico, di qualsiasi età, con ALT normali e HBV DNA  $< 2.000$  UI/ml indipendentemente dallo *staging* Ishak.
  - ↳ Monitoraggio con controlli ogni 6 mesi fino a modifica dei parametri
4. Paziente non cirrotico, di qualsiasi età, con Ishak *staging*  $< 3$ , HBV DNA  $> 2000$  UI/ml e  $< 20.000$  UI/ml e ALT normali.
  - ↳ Monitoraggio con controlli ogni 6 mesi fino a modifica dei parametri
5. Paziente non cirrotico, con Ishak *staging*  $< 3$ , HBV DNA  $> 20.000$  UI/ml (se HBeAg positivo)  $> 2.000$  UI/ml (se HBeAg negativo) e ALT elevate\*.
  - \* Considerare l'opportunità di iniziare un trattamento con NUC

### Nota sulla etnia asiatica

Nelle scelte terapeutiche in pazienti di etnia asiatica va tenuto conto che in tale popolazione l'infezione è molto spesso contratta alla nascita e ciò può condizionare la prognosi indipendentemente dall'entità del danno istologico.

Nei pazienti di etnia asiatica l'opportunità di utilizzare i NUC va ponderata in relazione alla prevedibile aderenza del paziente al trattamento, che può essere condizionata da svariati fattori di ordine individuale e ambientale.

\* nel paziente di età  $< 35$  anni la decisione di iniziare un trattamento con NUC deve considerare i rischi potenziali della terapia a lungo termine.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il trattamento farmacologico di secondo livello per i pazienti affetti da epatite cronica B è costituito dai NUC.

La decisione di iniziare un trattamento con NUC può nascere nel corso di una rivalutazione del paziente già sottoposto a un ciclo completo con Peg-IFN, qualora non siano stati raggiunti gli obiettivi terapeutici o tali obiettivi non siano stati mantenuti nel tempo.

Il gruppo concorda che, ai pazienti affetti da epatite cronica B che, al momento della implementazione del presente documento già stanno effettuando un trattamento con NUC, va data la possibilità di continuare la terapia in corso fino a che, a giudizio del medico e in relazione alle aspettative del paziente, sia appropriato sospendere o sostituirla con altro trattamento.

In questo documento vengono considerati i principali scenari clinici che fanno riferimento a

pazienti mai precedentemente trattati con NUC, ma solo con Peg-IFN e che presentano o non presentano un quadro clinico/istologico di cirrosi epatica.

### Paziente cirrotico

La cirrosi è una malattia a prognosi grave, in quanto associata ad una aumentata probabilità di morte da causa epatica e al rischio di sviluppare HCC (rischio cumulativo a 5 anni: 10% nei Paesi dell'Europa occidentale) (Fattovich G J Hepatol 2008). In una casistica italiana di pazienti con epatite B cronica seguiti per 25 anni, la presenza di cirrosi condiziona in modo indipendente la mortalità per cause epatiche (HCC o scompenso epatico) (Fattovich G Gut 2008). Nei pazienti cirrotici il rischio di sviluppare HCC è strettamente associato ai livelli di viremia (Chen C 2006).

Uno studio condotto su pazienti affetti da epatite cronica B con cirrosi o fibrosi avanzata ha



dimostrato che un trattamento con farmaci in grado di ridurre la viremia produce un beneficio sulla progressione della malattia, condizionata in particolare dal grado di fibrosi pretrattamento (Liaw Y 2004).

Il gruppo di lavoro ritiene quindi che nei pazienti con cirrosi e livelli di HBV DNA rilevabili, un trattamento con farmaci come i NUC in grado di ridurre i livelli viremici dovrebbe essere preso in considerazione indipendentemente dai livelli di ALT. Ciò è soprattutto vero per quanto concerne i pazienti con scompenso epatico, nei quali una riattivazione di malattia potrebbe avere conseguenze cliniche particolarmente gravi.

### **Paziente non cirrotico**

In un paziente con epatite cronica B che ha già eseguito un trattamento con Peg-IFN, iniziare subito una terapia con NUC può non essere raccomandabile in presenza di una ridotta attività replicativa, definita da bassi livelli di viremia ( $< 2000$  UI/ml), e fibrosi lieve (Ishak *staging*  $< 2$ ), in quanto la malattia epatica potrebbe rimanere stabile a lungo senza necessità di alcun trattamento. Tuttavia in questi soggetti si possono verificare delle riattivazioni con ricomparsa di alti livelli viremici, e durante questi periodi di attività la malattia epatica può evolvere verso quadri più severi di fibrosi. Un monitoraggio potrebbe pertanto essere in grado di identificare queste variazioni e solo in caso di cambiamento dei parametri considerati si potrà decidere di iniziare una terapia con NUC.

Riguardo agli altri scenari relativi a pazienti non cirrotici riportati tra le raccomandazioni

(scenari n. 2 e n. 5), poiché le prove disponibili sono scarse e non conclusive, non è stato possibile al gruppo di lavoro formulare raccomandazioni basate sulle evidenze a favore o contro la decisione di iniziare subito un trattamento con NUC. Il gruppo ha quindi espresso raccomandazioni basate sulla propria esperienza.

E' stata pertanto utilizzata la dizione "Considerare l'opportunità di iniziare un trattamento con NUC", per indicare l'attuale sostanziale incertezza sul bilancio benefici/rischi dei NUC in queste situazioni, e la necessità di valutare caso per caso assieme al paziente i pro e i contro di una terapia che - una volta iniziata - potrebbe essere proseguita indefinitamente.

### **Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni**

La valutazione sarà basata sui seguenti parametri:

1. La percentuale di pazienti che hanno iniziato terapia con NUC e che presentano cirrosi e HBV DNA rilevabile.
2. La percentuale di pazienti non cirrotici che - dopo aver effettuato terapia con Peg-IFN - hanno iniziato terapia con NUC, e che presentano ALT normali e HBV-DNA  $< 2.000$  UI/ml.
3. La percentuale di pazienti non cirrotici che - dopo aver effettuato terapia con Peg-IFN - hanno iniziato terapia con NUC, e che presentano: ALT normali, Ishak *staging*  $< 3$ , HBV-DNA  $> 2000$  e  $< 20.000$  UI/ml.

## Quesito 7

Una volta deciso di iniziare un trattamento con NUC quali sono i criteri di scelta fra i principi attivi disponibili in un paziente naïve?

### RACCOMANDAZIONI

Non è raccomandabile iniziare un trattamento in monoterapia con **lamivudina** in pazienti con epatite cronica B a causa di una elevata probabilità dello sviluppo di resistenza.

Le prove riguardanti efficacia e sicurezza degli altri NUC disponibili per il trattamento della epatite cronica B (tenofovir, adefovir, entecavir e telbivudina) sono ancora scarse per la mancanza di studi con indicatori di esito clinici non surrogati (mortalità, incidenza di HCC) e con *follow-up* adeguato in rapporto alla prevedibile durata della malattia.

**Adefovir** non è un farmaco di prima scelta tra i NUC, soprattutto in pazienti con elevata viremia, a causa della sua lenta attività antivirale e della conseguente alta probabilità di sviluppo di resistenza.

In assenza di studi di confronto testa-a-testa non è possibile stabilire con certezza quale tra **entecavir** e **tenofovir** sia considerabile di prima scelta nel trattamento dell'epatite cronica B in pazienti naïve ai NUC. La scelta potrà essere fatta considerando il bilancio beneficio/rischio di ciascuno di essi sul singolo paziente.

**Telbivudina** si è dimostrata efficace nel controllare la viremia in pazienti HBe-negativi con viremia pre-trattamento < 7 log<sub>10</sub> copie/ml

I dati attualmente disponibili non consentono di stabilire il ruolo di Telbivudina, Entecavir e Tenofovir in pazienti con cirrosi scompensata.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il trattamento farmacologico di secondo livello per i pazienti affetti da epatite cronica B è costituito dalla monoterapia con NUC (vedi quesito 5).

Il lavoro del gruppo si è focalizzato sui pazienti adulti affetti da epatite cronica B, che iniziano per la prima volta un trattamento con NUC (**pazienti naïve**) ribadendo che a coloro che stanno già effettuando un trattamento con NUC va data la possibilità di continuarlo fino a quando, a giudizio del medico e sulla base delle aspettative del paziente, non sia appropriato sospenderla.

Uno dei problemi principali nella terapia con NUC è legato a una progressiva riduzione della sensibilità del virus al farmaco, secondaria alla comparsa di mutazioni genetiche che lo rendono resistente all'antivirale.

Il gruppo di lavoro ha concordato che i principali criteri che condizionano il profilo di resistenza di ogni farmaco dipendono da una serie di fattori, legati alle caratteristiche:

- **del virus** (viremia pre-trattamento, resistenze ai NUC da mutazioni pre-esistenti)
- **del farmaco**, in particolare potenza\*, barriera genetica\*\* e durata del trattamento (Lok A 2007).

Si può quindi affermare che la potenza di un farmaco antivirale condiziona la sua capacità di raggiungere una risposta virologica iniziale, mentre la capacità di mantenere una risposta clinica nel tempo (la cosiddetta *on-treatment durability*) è condizionata dalla barriera genetica. I migliori risultati nella terapia a lungo termine di un paziente affetto da epatite cronica B si potrebbero quindi idealmente ottenere con un agente dotato di una elevata potenza e di una elevata barriera genetica.

Alla luce di queste premesse teoriche, il gruppo di lavoro ha esaminato le prove scientifiche disponibili relative ad efficacia e sicurezza dei NUC attualmente disponibili nel paziente affetto da epatite cronica B, con particolare attenzione alle linee guida prodotte da organismi internazionali, alle revisioni sistematiche, ai

\* **Potenza**: rappresenta la relazione tra concentrazione plasmatica raggiunta e intensità dell'effetto farmacologico. La potenza è correlata soprattutto con la concentrazione plasmatica del farmaco, e va distinta dall'efficacia clinica, che rappresenta il massimo effetto ottenibile nell'uso clinico prima che compaiano eventi avversi. (Goodman Gilman's 2001).

\*\* **Barriera genetica**: numero di mutazioni necessarie a produrre una marcata riduzione della suscettibilità al farmaco antivirale, e che contribuiscono a determinare una resistenza al farmaco stesso. I farmaci con alta barriera genetica hanno un basso rischio di provocare resistenza virale, mentre i farmaci con bassa barriera genetica hanno un maggior rischio di indurre una resistenza. (Keeffe E 2008; Lok A 2007).

documenti di *technology assessment* e agli studi randomizzati controllati (RCT).

L'analisi della letteratura disponibile ha portato il gruppo di lavoro ad alcune **considerazioni generali**:

- gli esiti considerati negli studi si riferiscono a outcome surrogati (parametri virologici, biochimici o istologici) e non a esiti clinici rilevanti (mortalità, incidenza di HCC). Mancano inoltre studi che valutano la qualità di vita del paziente;
- se si eccettua la lamivudina, che comunque è sconsigliabile come farmaco in monoterapia in pazienti *naïve*, sono assenti studi di confronto diretto tra i NUC più recenti (entecavir, tenofovir, telmivudina) e la scelta fra questi si deve basare essenzialmente su confronti indiretti;
- i dati disponibili sulla sicurezza dei NUC a lungo termine derivano essenzialmente da studi condotti su pazienti HIV positivi, la cui trasferibilità sui pazienti affetti da epatite cronica B è dubbia e comunque da confermare;
- c'è una carenza di studi che valutano l'efficacia dei NUC di più recente introduzione (entecavir, tenofovir e telbivudina) in pazienti cirrotici scompensati affetti da epatite cronica B.

## Lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir e telbivudina

### Benefici e rischi

#### Benefici

##### Lamivudina

Attualmente le linee guida sono concordi nel non raccomandare di iniziare un trattamento con **lamivudina** in monoterapia nei pazienti con epatite cronica B, primariamente in considerazione della bassa barriera genetica; la probabilità di sviluppare resistenze con questo farmaco è infatti elevata e stimabile in circa 70% a 5 anni) (Lok A 2009).

##### Telbivudina

In accordo con le più recenti linee guida americane e italiane (Carosi G 2010, in press); Lok A 2009) il gruppo di lavoro non raccomanda l'uso di **telbivudina** nel trattamento dell'epatite cronica B sia nei pazienti HBeAg positivi, sia nei pazienti HBeAg negativi con viremia pre-trattamento  $> 7\log_{10}$  copie/ml. Nei pazienti HBeAg negativi con viremia pre-trattamento  $< 7\log_{10}$  copie/ml il trattamento con telbivudina può invece essere considerato, in quanto i risultati dello studio GLOBE suggeriscono una buona potenza e un limitato ri-

schio di selezionare ceppi resistenti (Zeuzem S 2009).

Lo studio GLOBE ha mostrato che, in pazienti con epatite cronica B compensata, trattati per un anno, la telbivudina al dosaggio di 600 mg/die possiede una efficacia non inferiore alla lamivudina (100 mg/die) nel ridurre i livelli di HBV DNA a meno di  $5\log_{10}$  copie/ml, unitamente a una sieronegativizzazione HBeAg o a una normalizzazione delle ALT (Lai C 2007).

Una prosecuzione dello studio di estensione in aperto a due anni ha mostrato la superiorità della telbivudina rispetto alla lamivudina, con differenze particolarmente evidenti nei pazienti HBeAg negativi, dove si è ottenuta una viremia non rilevabile ( $< 300$  copie/ml) nell'82% dei casi (vs. 56,7% dei pazienti trattati con lamivudina) (Liaw Y 2009).

In una analisi post-hoc i dati relativi ai 2 anni di terapia sono stati ri-analizzati per identificare eventuali fattori predittivi di risposta tra le caratteristiche pre-trattamento dei pazienti. Pur con numeri assoluti ridotti, l'analisi ha mostrato che i 91 pazienti HBeAg negativi con viremia pre-trattamento  $< 7\log_{10}$  copie/ml possedevano le migliori probabilità di raggiungere e mantenere una viremia  $\leq 300$  copie/ml (95%, N=86/91 a 1 anno, e 91%, N=78/86 a 2 anni) e una normalizzazione delle ALT (76%, N=69/91 a 1 anno e 83%, N=57/69 a 2 anni), con una ridotta probabilità di sviluppare resistenze (2%, N=2/86) (Zeuzem S 2009).

#### Adefovir

Non è raccomandato come farmaco di prima scelta tra i NUC, in particolare nei pazienti con viremia elevata, in quanto meno potente di altri NUC, e dotato di lenta attività antivirale, con conseguente alta probabilità di indurre resistenza mediamente dopo il primo anno di terapia. (Lok A 2009).

Uno studio ha valutato prospetticamente l'efficacia di adefovir e lamivudina in 40 pazienti seguiti per 52 settimane, mostrando un calo della viremia (riduzione mediana di  $-4,6\log_{10}$  copie/ml) e di altri indici di funzionalità epatica (Perrillo R 2004). Va tuttavia notato che lo studio è in aperto, non è controllato, ed è stato potenziato sulla base di un gruppo diverso di pazienti (con epatopatia non scompensata che venivano randomizzati a adefovir o placebo e lamivudina).

I dati del gruppo (peraltro esiguo) dei pazienti con epatopatia scompensata sono quindi da considerare con cautela.

Adefovir - da solo o in associazione alla lamivudina - è comunque l'unico NUC a possedere indicazioni registrate nei pazienti con epatopatia scompensata.

Tale indicazione registrata è stata approvata alla luce dei risultati di studi - in associazione con lamivudina - in pazienti con epatopatia

scompensata o post-trapianto.

Uno studio osservazionale in aperto su pazienti lamivudina-resistenti candidati al trapianto di fegato o trapiantati ha mostrato che adefovir in monoterapia per 1 anno produce una riduzione della viremia a < 400 copie/ml rispettivamente nell'81% e nel 34% dei casi (Schiff E 2003).

### Tenofovir – Entecavir

Non esistono studi di confronto diretto tra tenofovir ed entecavir. Gli studi disponibili su tenofovir ed entecavir, sono stati in larga parte effettuati contro lamivudina e adefovir.

L'analisi delle linee guida considerate, dei singoli studi ad oggi disponibili sul trattamento a lungo termine con i vari NUC e dal loro confronto, mostra che tenofovir ed entecavir sono associati a rapidità di azione e bassa probabilità di indurre resistenze, e possono quindi essere farmaci da considerare per primi tra i NUC. Poiché al momento non esistono studi di confronto diretto tra i due farmaci, non è possibile stabilire criteri di scelta tra i due.

### Tenofovir

L'efficacia del tenofovir, confrontato con adefovir, è stata studiata in due RCT, dei quali uno includeva pazienti HBeAg positivi e l'altro pazienti HBeAg negativi. I risultati di entrambi gli studi sono stati pubblicati contemporaneamente in un unico articolo (Marcellin P 2008). Un totale di 654 pazienti affetti da epatite cronica B sono stati randomizzati rispettivamente a tenofovir o adefovir con un rapporto 2:1 per 48 settimane, con lo scopo di verificare l'efficacia del tenofovir nel ridurre la viremia a <400 copie/ml e nel migliorare il quadro istologico (riduzione del punteggio di necro-infiammazione secondo Knodell di 2 o più punti) (Marcellin P 2008). Gli studi mostrano che la quota di pazienti in trattamento con tenofovir che raggiungono l'endpoint primario è significativamente superiore a quella dei pazienti in trattamento con adefovir (66% vs 12% per i pazienti HBeAg positivi; 71% vs 49% per i pazienti HBeAg negativi).

### Entecavir

Entecavir (0,5mg/die) è stato confrontato con lamivudina (100mg/die) in un RCT che ha reclutato 715 pazienti HBeAg positivi con epatopatia compensata. A 48 settimane entecavir ha dimostrato una efficacia significativamente maggiore della lamivudina su parametri istologici (72% vs. 62%), virologici (HBV DNA non rilevabile: 63% vs. 36%) e biochimici (normalizzazione delle ALT: 68% vs. 60%), mentre i tassi di sieroconversione erano simili nei due gruppi (Chang T 2006). I pazienti che al termine dello studio avevano raggiunto una

soppressione della viremia rimanendo HBeAg positivi, sono stati mantenuti in trattamento per altri due anni, mostrando una superiorità di entecavir sulla lamivudina relativamente alla viremia (viremia non determinabile in 74% dei trattati con entecavir vs. 37% dei trattati con lamivudina) e ai parametri biochimici (normalizzazione delle ALT 79% vs. 68%) (Gish R 2007).

In un RCT di piccole dimensioni, 69 pazienti con epatite cronica B HBeAg positivi sono stati randomizzati a entecavir o adefovir, mostrando una maggiore efficacia di entecavir sulla viremia a 48 settimane (58% dei pazienti del gruppo entecavir avevano HBV DNA indeterminabile, vs. 19% del gruppo adefovir) (Leung N 2009).

Un RCT condotto su 648 pazienti HBeAg negativi con epatopatia compensata, randomizzati a entecavir (0,5mg/die) o lamivudina (100mg/die) ha mostrato dopo 48 settimane di trattamento una maggiore efficacia di entecavir su parametri istologici, virologici e biochimici, definiti in modo analogo a quelli dello studio precedentemente descritto su pazienti HBeAg positivi (Lai C 2006, Chang T 2006).

Entecavir è stato recentemente studiato in una popolazione di pazienti NUC-*naive* con cirrosi epatica scompensata (Shim J 2010). Lo studio (caso-controllo) ha confrontato una coorte di 70 pazienti affetti da epatite cronica B e cirrosi scompensata con una coorte di 144 pazienti con cirrosi non scompensata, determinandone eventuali differenze in termini di parametri virologici, sierologici e biochimici nell'arco di un anno; tutti i pazienti erano in monoterapia con entecavir 0,5 mg/die. Lo studio non mostra differenze significative nei parametri utilizzati come esiti tra il gruppo degli scompensati e quello dei cirrotici compensati, concludendo che l'efficacia di una monoterapia con entecavir a 12 mesi è indipendente dalla funzionalità epatica e dallo stato sierologico HBeAg. Il confronto tuttavia vede esclusi dalla coorte di scompensati 15 pazienti (6 persi al *follow up*, 3 sottoposti a trapianto di fegato e 6 deceduti), e ciò potrebbe avere provocato una selezione dei casi meno gravi da questo gruppo, con una sovrastima dell'effetto del farmaco.

Pur in presenza di dati scientifici scarsi, il gruppo di lavoro – sulla base dell'esperienza clinica dei propri membri – ritiene che in caso di scompenso epatico sia importante intraprendere e continuare un trattamento con NUC dotati di elevata potenza e alta barriera genetica per ottenere una rapida e duratura soppressione virale, prevenendo in tal modo le gravi conseguenze cliniche che una riattivazione della malattia potrebbe determinare in questi pazienti.

### Rischi

*Alcuni eventi avversi sono stati descritti per tutti i NUC attualmente in uso e in particolare:*

## Esacerbazioni dell'epatite

Durante la terapia con NUC sono stati segnalati casi di esacerbazione acuta dell'epatite cronica B (tale evento avverso è relativamente comune e si associa ad innalzamento transitorio delle ALT) e casi di esacerbazione post-trattamento (usualmente associate all'innalzamento di HBV DNA). Nella maggior parte dei casi si tratta di eventi auto-limitanti, ma sono stati descritti anche alcuni casi gravi, e talvolta fatali. I pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi epatica sono coloro che presentano un rischio più elevato di scompenso epatico ad evoluzione fatale.

La funzione epatica deve pertanto essere regolarmente controllata con un *follow-up* sia clinico che di laboratorio durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della terapia per l'epatite B.

## Acidosi lattica

Episodi di acidosi lattica (in assenza di ipossia), talvolta fatali, e di solito associati a grave epatomegalia e steatosi, sono stati segnalati durante la terapia con telbivudina, adefovir e entecavir.

## Maggiori rischi nei pazienti anziani

Nei pazienti di età > 65 anni i NUC vanno usati con particolare cautela, stante la maggiore frequenza di riduzione della funzionalità renale e cardiaca, la frequente associazione di comorbidità e l'uso concomitante di altri farmaci in questa popolazione.

Esistono inoltre eventi avversi descritti per i singoli farmaci e in particolare:

Gli eventi avversi più rilevanti per la telbivudina sono:

telbivudina
<b>Miopatia e mialgia</b> Sono stati riportati casi di miopatia (persistente dolore muscolare senza causa apparente e/o debolezza muscolare indipendentemente dall'aumento delle CPK) e miosite (miopatia con evidenza istologica di danno muscolare). In questi casi la telbivudina deve essere interrotta.
<b>Neuropatia periferica</b> Non comune in pazienti trattati con telbivudina. Nel caso se ne documenta la presenza, l'opportunità di proseguire il trattamento va attentamente riconsiderata.
<b>Compromissione della funzione renale</b> Si raccomanda un aggiustamento dell'intervallo della dose di NUC nei pazienti con <i>clearance</i> della creatinina (VFG) < 50 ml/min, compresi i pazienti emodializzati.

Gli eventi avversi più rilevanti per l'adefovir sono:

adefovir
<b>Funzionalità renale</b> Il trattamento con adefovir può comportare una compromissione della funzione renale, e si richiede un adeguamento dell'intervallo tra le somministrazioni in pazienti con VFG < 50 ml/min o in dialisi. La modifica dell'intervallo di somministrazione proposto è basata sull'estrapolazione di limitati dati da pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale e può non essere ottimale.  Il rischio di compromissione della funzione renale - generalmente basso in pazienti con funzionalità renale normale - è maggiore nei pazienti con pre-esistente alterazione della funzionalità renale e in pazienti che assumono farmaci nefrotossici.  Nei pazienti che sviluppano insufficienza renale e con epatopatia avanzata o cirrosi, si deve valutare la necessità di adattare l'intervallo tra le somministrazioni di adefovir o di utilizzare terapie alternative.  Durante il trattamento i pazienti con <b>funzionalità renale normale</b> devono essere controllati a intervalli di tre mesi per evidenziare eventuali variazioni della creatinina sierica e deve essere calcolata la VFG utilizzando le apposite formule. Nei pazienti con funzione renale alterata o in trattamento con farmaci nefrotossici si deve prendere in considerazione un più frequente monitoraggio della funzionalità renale.  Nei pazienti con <b>clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min</b> si raccomanda la somministrazione di 10 mg ogni 48 ore. Sono disponibili solo dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia di questi aggiustamenti dell'intervallo tra le somministrazioni di farmaco. Pertanto, in tali pazienti la risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere tenute sotto stretta osservazione  L'impiego di adefovir <b>non è raccomandato</b> nei pazienti con <b>VFG &lt; 30 ml/min o in dialisi</b> .

Gli eventi avversi più rilevanti per il tenofovir sono:

<b>tenofovir</b>	
<b>Funzione renale</b>	
Nella pratica clinica sono stati riportati casi di alterata funzione renale (ipofosfatemia, tubulopatia prossimale, sindrome di Fanconi). In caso di compromissione della funzionalità renale (VFG < 80 ml/min) la sicurezza renale di tenofovir è stata poco studiata; in questi casi il farmaco deve essere utilizzato con molta cautela. Nei pazienti con grave compromissione renale (VFG < 30 ml/min) il tenofovir non è raccomandato.	
Se durante il trattamento con tenofovir:	
- la fosfatemia è <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o se la VFG è < 50 ml/min, la funzione renale dovrà essere rivalutata settimanalmente, includendo la misurazione degli elettroliti sierici.	
- la fosfatemia scende a <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), considerare la possibilità di interrompere la terapia.	
La co-somministrazione di tenofovir con <b>medicinali nefrotossici</b> può incrementare le sue concentrazioni sieriche, quindi il suo uso deve essere evitato in caso di somministrazione concomitante o recente di medicinali nefrotossici.	
<b>Alterazioni a carico dell'osso</b>	
In caso di trattamento con tenofovir è necessario escludere la presenza di alterazioni ossee (osteopenia/osteoporosi o osteomalacia) in quanto nei pazienti con infezione da HIV sono state descritte lievi diminuzioni della densità minerale ossea e variazioni dai valori basali dei <i>bio-markers</i> ossei. Le anomalie ossee (che raramente conducono a fratture) possono essere associate a tubulopatia renale prossimale	

Gli eventi avversi più rilevanti per l'entecavir sono:

<b>entecavir</b>	
Non sono disponibili dati sulla <b>nefrotossicità</b> dell'entecavir, tuttavia, poiché la clearance dell'entecavir diminuisce con il diminuire della VFG, si raccomanda l'aggiustamento del dosaggio nei pazienti con VFG < 50 ml/min, compresi i pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale come descritto nella Tab.1.	
Le modifiche proposte per il dosaggio si basano sull'estrapolazione di dati limitati la cui relativa sicurezza ed efficacia non sono state valutate clinicamente. Gli aggiustamenti delle dosi richiedono pertanto una sorveglianza della risposta virologica.	

VFG (ml/min)	Dosaggio di entecavir	
	Pazienti mai trattati con nucleosidi	Resistenti alla lamivudina
≥ 50	0,5 mg una volta al dì	1 mg una volta al dì
30 - 49	0,25 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 48 h	0,5 mg una volta al dì
10 - 29	0,15 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 72 h	0,3 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 48 ore
< 10 in emodialisi o CAPD*	0,05 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 5-7 giorni	0,1 mg una volta al dì o 0,5 mg ogni 72 ore

Tabella 1. Aggiustamento del dosaggio di entecavir per i pazienti con VFG < 50 ml/min.

## NUC e gravidanza

Anche se tra gli obiettivi del presente documento non rientra la produzione di raccomandazioni cliniche per il trattamento dell'epatite cronica B in specifiche popolazioni di pazienti, il gruppo di lavoro ha ritenuto appropriato affrontare i problemi relativi all'utilizzo dei NUC

Categoria	Definizione
<b>A</b>	Esistono studi controllati su donne in gravidanza che non mostrano pericoli per il feto in caso di esposizione al farmaco durante il 1° trimestre e non vi sono evidenze di rischi nei trimestri successivi.
<b>B</b>	La presunta sicurezza si basa su studi su animali, ma non esistono studi controllati su donne in gravidanza; OPPURE gli studi su animali hanno mostrato un rischio, mentre studi controllati su donne gravide non lo hanno confermato.
<b>C</b>	Studi su animali hanno mostrato un rischio e non esistono studi controllati adeguati su donne in gravidanza; OPPURE non esistono studi su animali e non esistono adeguati studi su donne gravide.
<b>D</b>	Adeguati studi controllati o osservazionali su donne gravide hanno mostrato rischi sul feto. Tuttavia i benefici della terapia potrebbero compensarne i rischi.
<b>X</b>	Adeguati studi controllati o osservazionali su donne gravide o su animali hanno mostrato anomalie fetali. L'uso di questi prodotti è controindicato in corso di gravidanza, o in donne che stanno pianificando di esserlo.

Tabella 2. Classificazione FDA del rischio dei farmaci in gravidanza.

in gravidanza.

Pur trattandosi di un sottogruppo numericamente molto limitato rispetto alla totalità di pazienti che afferiscono ai servizi di cura, le donne affette da epatite cronica B che sono in gravidanza o che stanno pianificando di esserlo, presentano problematiche di difficile soluzione per il clinico.

L'utilizzo dei NUC in questa categoria di pazienti può essere necessario in due situazioni sostanzialmente diverse:

**A scopo terapeutico:** in questo caso, durante il primo trimestre di gravidanza, per prevenire malformazioni fetali legate all'utilizzo del farmaco, è preferibile - se possibile - utilizzare un farmaco di categoria B anziché C.

**A scopo profilattico:** in madri con epatite cronica B non in trattamento con NUC ed elevata viremia\*. In questo caso l'utilizzo dei NUC ha l'unico scopo di limitare il passaggio del virus al feto ed è pertanto limitato all'ultimo trimestre di gravidanza.

### **Terapia della epatite cronica B in donne gravide o che stanno pianificando una gravidanza**

I dati disponibili al momento in letteratura relativamente all'uso dei NUC per il trattamento della epatite cronica B in gravidanza riguardano prevalentemente gli effetti teratogeni di tali farmaci sull'animale. In particolare:

telbivudina e tenofovir, per l'assenza di effetti teratogeni nell'animale, vengono poste in classe B, mentre lamivudina, entecavir e adefovir sono classificati in classe C (vedi Tab. 2), essendo disponibili studi che mostrano la possibilità di effetti teratogeni nell'animale (Fontana R 2009).

I dati dello *Antiretroviral Pregnancy Register* suggeriscono che la frequenza di malformazioni alla nascita associata all'uso di lamivudina (3,1%) e di tenofovir (2,2%) non è significativamente diversa da quella osservata della popolazione generale. Nella interpretazione di questi dati va notato tuttavia che solamente lo 0,6% delle donne di questo database sono affette esclusivamente da epatite cronica B (la restante quota è affetta da HIV), e che le stime sopra descritte, per la numerosità del campione, sono più precise riguardo alla lamivudina (85 casi su 2784 donne) rispetto al tenofovir (11 casi su 941 donne) (Fontana R 2009; Jonas M 2009).

I dati sull'essere umano riguardanti entecavir, adefovir e telbivudina sono troppo scarsi per quantificare il rischio di eventuali malformazioni alla nascita (Fontana R 2009).

### **Prevenzione della trasmissione materno-fetale in madri affette da epatite cronica B**

I figli di madri sia HBsAg positive che HBeAg

negative sviluppano una epatite cronica B entro i 6 mesi di età nel 70-90% dei casi (Tran 2009; Jonas M 2009).

Lo screening delle madri in gravidanza e la immunoprofilassi attiva e passiva del neonato sono il modo più efficace di contrastare la trasmissione verticale del virus (Tran T 2009). Anche adottando una immunoprofilassi appropriata lo sviluppo della malattia nel bambino è comunque possibile, specie in madri altamente viremiche. Uno studio sulla prole di 298 madri con epatite cronica B sottoposte a screening e vaccinazione mostra che tra i figli di donne con viremia  $> 8 \log_{10}$  copie/ml, il 9% all'età di 9 mesi è affetto da epatite cronica B, anche se precedentemente sottoposto a vaccinazione (Wiseman E 2009).

La lamivudina è stata utilizzata durante l'ultimo trimestre della gravidanza in donne affette da epatite cronica B (anche non sottoposte a trattamento farmacologico cronico) per limitare la possibilità di trasmissione materno-fetale; i dati disponibili suggeriscono che l'utilizzo preventivo di lamivudina potrebbe essere utile nel prevenire la trasmissione del virus al feto, specialmente in madri con elevata viremia (Jonas M 2009). Lo studio di maggiori dimensioni che ha testato l'efficacia di un NUC nell'ultimo trimestre di gravidanza è un RCT controllato contro placebo in cui a 114 madri non trattate con NUC e con viremia elevata (HBV DNA  $> 1000$  MEq/ml (branched-DNA assay) = 109 copie/ml), a partire dalla 32<sup>a</sup> settimana sono state associate, alla combinazione di vaccino e immunoglobuline, lamivudina 100mg/die o placebo. Lo studio suggerisce che l'utilizzo di lamivudina produce una significativa riduzione del rischio di sieropositività HBsAg nel neonato rispetto al placebo (18% (N=10/56) vs. 39% (N=23/59), rispettivamente). Anche se la validità dei risultati dello studio è condizionata dalla elevata proporzione di drop-out (31% nel braccio placebo), una ri-analisi dei dati che teneva conto degli abbandoni ha prodotto comunque un risultato a favore della lamivudina, se pur non statisticamente significativo. (Xu W 2009). I risultati di questo studio, tuttavia, si riferiscono a una popolazione asiatica, e ciò potrebbero avere una limitata trasferibilità ad altre etnie.

\* I dati epidemiologici disponibili sulla trasmissione materno-fetale del virus riportano come "elevati" valori di HBV DNA  $> 10^8$  copie/ml (circa 20.000.000 UI), ricavati da popolazioni di donne (prevalentemente asiatiche) con caratteristiche diverse da quelle riscontrabili nel nostro Paese, dove viremie di questo ordine di grandezza sono meno frequentemente riscontrabili.

## **Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni**

In tutti i pazienti affetti da epatite cronica B che hanno iniziato per la prima volta un trattamento con NUC valutare:

1. La distribuzione percentuale dei vari NUC prescritti. \*
2. La percentuale di pazienti HBeAg positivi o HBeAg negativi con viremia  $>7 \log_{10}$  copie/ml trattati con telbivudina.

*\* sulla coorte di pazienti reclutata retrospettivamente verranno effettuate sottoanalisi sulla prescrizione dei NUC al momento disponibili.*



## Quesito 8

Come si definisce la risposta/non risposta al trattamento con NUC nei pazienti con epatite cronica B?

### RACCOMANDAZIONI

#### Premessa

Il momento di valutazione della risposta virologica alla terapia con NUC è legato a tempistiche che dipendono dal farmaco impiegato, in quanto NUC diversi possiedono caratteristiche diverse di potenza e barriera genetica che ne condizionano la rapidità d'azione.

#### Raccomandazioni

In accordo con criteri condivisi internazionalmente, il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare i seguenti criteri nel definire:

**Non risposta primaria:** una riduzione dello HBV DNA  $< 1 \log_{10}$  alla 12<sup>a</sup> settimana di terapia.

**Risposta virologica completa:** HBV DNA non più rilevabile entro la 24<sup>a</sup> (telbivudina) o 48<sup>a</sup> (adefovir, entecavir, tenofovir) settimana dall'inizio del trattamento.

**Risposta virologica sub ottimale (incompleta o parziale):** riduzione dei livelli di HBV DNA  $> 1 \log_{10}$ , ma con HBV DNA ancora rilevabile mediante metodica *real time PCR* dopo:

- 6 mesi di terapia per farmaci ad elevata potenza, ma a bassa barriera genetica (Telbivudina)
- 12 mesi di terapia per farmaci ad elevata potenza e più alta barriera genetica (Entecavir, Tenofovir) o per farmaci con alta barriera genetica, ma più lenta attività antivirale (Adefovir).

**Breakthrough virologico:** riscontro di un aumento dell'HBV-DNA  $> 1 \log_{10}$  rispetto al nadir, osservato durante il trattamento in un paziente aderente alla terapia e confermato dopo 1 mese; tale evento usualmente precede il *breakthrough* biochimico, caratterizzato dal rialzo delle ALT.

#### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Al fine di rendere uniforme la valutazione della risposta clinica e virologica ai vari trattamenti con NUC le Comunità Scientifiche Internazionali hanno proposto alcuni algoritmi (*roadmap*), che prevedono la valutazione dei livelli di HBV-DNA in specifici momenti nel corso del trattamento. In tali algoritmi vengono definite le diverse possibilità di risposta e non risposta alla terapia con NUC (Keeffe EB 2008).

Non tutte le LG esaminate dal gruppo di lavoro definiscono con precisione le diverse possibilità di risposta/non risposta al trattamento, e anche tra quelle che lo fanno non vi è completo accordo nella definizione.

In considerazione di queste incertezze, il gruppo di lavoro ha concordato di assumere come riferimento le definizioni delle LG Italiane (Carosi G 2010, in press) ed europee (EASL 2009), in quanto rispecchiano maggiormente le modalità assistenziali in uso nel nostro paese e quindi anche nella nostra Regione.

#### Non risposta primaria

Delle linee guida esaminate, 3 (EASL 2009; Carosi G 2010, in press; Liaw Y 2008) definiscono convenzionalmente come non risposta primaria una riduzione della viremia HBV DNA  $< 1 \log_{10}$  alla 12<sup>a</sup> settimana di terapia in un paziente aderente al trattamento (EASL 2009; Carosi G 2010, in press).

Le LG americane invece, definiscono convenzionalmente la non risposta primaria come una riduzione dell'HBV DNA sierico di  $< 2 \log_{10}$  IU/ml dopo almeno 24 settimane di terapia (Lok A 2009). Le restanti LG considerate non forniscono definizioni di non risposta primaria ai NUC.

#### Risposta sub ottimale, incompleta o parziale

Tra tutte le LG esaminate da parte del gruppo di lavoro, questa definizione viene riportata solamente da parte delle LG Italiane ed europee (Carosi G 2010, in press, EASL 2009).

Le tempistiche di valutazione della risposta al NUC sono diverse: più brevi (24 settimane) per

farmaci come la telbivudina, ad elevata potenza, ma a bassa barriera genetica, maggiormente lunghi (48 settimane) per farmaci come entecavir, tenofovir dotati di elevata potenza e alta barriera genetica o (come adefovir) di alta barriera genetica ma lenta attività antivirale. Studi osservazionali hanno mostrato che il fattore predittivo di maggior rischio di sviluppare resistenze è la persistenza di viremia a 24 - 48 settimane, a seconda del farmaco utilizzato (EASL 2009; Lai C 2007; Hadziyannis 2005; Fattovich G 2008; Lok A 2009).

### **Breakthrough virologico**

Quattro delle 5 LG esaminate definiscono il breakthrough virologico in modo sostanzialmente concorde, raccomandando convenzionalmente una rivalutazione della viremia a distanza di un mese (Liaw Y 2008; Carosi G 2010, in press; EASL 2009; Lok A 2009). Il *breakthrough* virologico usualmente precede il *breakthrough* biochimico, caratterizzato dal rialzo delle ALT. Poiché questo ultimo può associarsi ad un peggioramento del quadro clinico, è di fondamentale importanza che il paziente sia strettamente monitorato per individuare un eventuale innalzamento della viremia prima che si verifichi l'aumento delle transaminasi, e il conseguente peggioramento del quadro clinico.

### **Risposta virologica completa**

Le linee guida statunitensi definiscono una risposta biochimica (ritorno delle ALT a valori normali) e virologica (HBV DNA non rilevabile mediante metodica *PCR assay*, e perdita dello HBeAg nei pazienti che erano inizialmente HBeAg positivi). La risposta completa al trattamento invece viene definita come una combinazione di risposta virologica, biochimica e scomparsa dello HBsAg (Lok A 2009).

Anche le linee guida asiatiche riportano una definizione analoga di risposta biochimica, distinguendo - nell'ambito della risposta virologica - una risposta sostenuta (HBV DNA < 2000 UI/ml (104 copie/ml) con sierconversione HBeAg, se applicabile, per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della terapia) e una risposta completa (risposta virologica sostenuta e negativizzazione dello HBsAg) (Liaw Y 2008). Va notato comunque che in queste ultime linee guida il concetto di risposta alla terapia farmacologica è unico, senza distinzione tra IFN e NUC.

La definizione di risposta virologica completa, riferita specificamente alla terapia con NUC, viene formulata così come riportato nella raccomandazione (HBV-DNA non più rilevabile entro la 24<sup>a</sup> (telbivudina) o 48<sup>a</sup> (adefovir, entecavir, tenofovir) settimana dall'inizio del trattamento) solo da parte di 2 tra le 5 linee guida esaminate (EASL 2009; Carosi G 2010, in press). Anche in

questo caso, come osservato riguardo alla definizione di non risposta o risposta parziale, la tempistica di valutazione della risposta virologica varia a seconda del NUC utilizzato (HBV-DNA non più rilevabile entro la 24<sup>°</sup> settimana nel caso sia utilizzata telbivudina o entro la 48<sup>°</sup> settimana nel caso vengano utilizzati adefovir, entecavir o tenofovir).

### **Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni**

Nella popolazione in trattamento con NUC seguita secondo la tempistica adottata per valutare la risposta alla terapia verrà determinata:

1. La percentuale complessiva di pazienti in cui si ha un fallimento della risposta terapeutica ai NUC per "Non risposta primaria", "Risposta subottimale" (o "incompleta" o "parziale") o un "*Breakthrough* virologico".
2. La percentuale di pazienti che hanno eseguito una valutazione dell'HBV DNA alla 12<sup>°</sup> settimana e tra questi la percentuale dei pazienti con "Non risposta primaria".
3. La percentuale dei pazienti in terapia con a telbivudina valutati dopo 6 mesi, e di questi la percentuale con "risposta parziale".
4. La percentuale dei pazienti in terapia con entecavir, tenofovir o adefovir valutata dopo 12 mesi, e di questi la percentuale con "risposta parziale".
5. La percentuale dei pazienti con 2 valutazioni di HBV DNA nell'arco di 1 mese e di questi la percentuale con "*Breakthrough* virologico".

## Quesito 9

### In caso di non risposta primaria, risposta parziale o breakthrough quali sono le scelte terapeutiche raccomandate?

#### RACCOMANDAZIONI

In tutti i pazienti con non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* virologico si raccomanda di verificare l'**adesione del paziente alla terapia** prima di decidere la strategia da adottare.

In tutti i pazienti con non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* virologico è opportuno effettuare una **analisi genotipica delle resistenze**. La identificazione di eventuali mutazioni e delle conseguenti resistenze (semplici o multiple) ai NUC è determinante per guidare la successiva strategia terapeutica.

Il gruppo di lavoro auspica che a livello regionale la tipizzazione delle mutazioni venga eseguita con una tecnica standardizzata e con adeguati controlli di qualità.

In attesa di eseguire l'analisi genotipica delle resistenze la decisione su come proseguire la terapia con NUC sarà basata sulle caratteristiche del paziente e sulla sua storia farmacologica, considerando **alternative terapeutiche empiriche** (aggiungere un secondo NUC o sostituire il farmaco che si è dimostrato inefficace con un NUC diverso, privilegiando il farmaco più potente).

Tenendo presente che non ci sono evidenze che guidano la scelta del NUC, in caso di **associazione o sostituzione**, si raccomanda di evitare l'associazione di due nucleotidi o due nucleosidi e di sostituire un nucleotidico con un nucleosidico e viceversa.

In presenza di **non risposta primaria** in un paziente aderente al trattamento, si raccomanda di sostituire il farmaco precedentemente utilizzato con un altro NUC di classe diversa e con maggiore potenza tra le alternative disponibili.

In presenza di **non risposta parziale** in un paziente aderente al trattamento, le possibili strategie comprendono:

- sostituire il NUC dimostratosi inefficace con un altro NUC di classe diversa, con maggiore potenza tra le alternative disponibili e privo di resistenza crociata;
- oppure
- associare un secondo NUC, seguendo la regola generale enunciata precedentemente.

In caso di **breakthrough virologico** si raccomanda di aggiungere un secondo NUC al più presto, utilizzando un nucleotide se viene già utilizzato un nucleoside e viceversa, in attesa dei risultati dell'analisi genotipica.

Qualora siano disponibili i risultati della **analisi genotipica**, si raccomanda di effettuare la sostituzione o l'associazione di un secondo NUC considerando le resistenze attese per le diverse mutazioni genotipiche individuate (vedi dati fenotipici ricavati da studi in vitro presentati nella Tab. 2)

#### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

##### Non risposta alla terapia con NUC: considerazioni generali

Nei pazienti con epatite B cronica non cirrotici, con risposta virologica e biochimica a lamivudina o adefovir stabile da almeno 3 anni, pur in assenza di specifiche evidenze, i membri del gruppo di lavoro, sulla base dell'esperienza clinica, concordano sulla opportunità di non modificare il trattamento in corso, raccomandando periodici controlli di follow up. Una e-

ventuale nuova strategia terapeutica verrà decisa alla comparsa di resistenze.

Non tutte le principali linee guida internazionali esaminate forniscono indicazioni riguardo al comportamento da adottare in caso di non risposta primaria o parziale.

Le indicazioni per una terapia di salvataggio delle LG italiane non distinguono le diverse situazioni di non risposta (primaria, non-completa, o breakthrough virologico), fornendo alcune raccomandazioni generali per una terapia empirica da iniziare in attesa dei test di analisi genotipica (Carosi G 2010, in press).

Tra le linee guida esaminate, quelle americana, europea e asiatica forniscono indicazioni di comportamento specificamente riferite alla condizione di *breakthrough* virologico, indicazioni che sono tuttavia non concordanti tra i diversi documenti.

In considerazione della scarsità di prove disponibili e dell'assenza o non concordanza delle linee guida nel fornire indicazioni sulle scelte terapeutiche in caso di resistenza durante terapia con NUC, il gruppo di lavoro ha concordato di assumere come riferimento le raccomandazioni delle LG italiane (Carosi G 2010, in press) ed europee (EASL 2009), in quanto, per le caratteristiche delle popolazioni a cui fanno riferimento, presentano una maggiore trasferibilità alla realtà clinica della nostra Regione.

Le raccomandazioni sull'utilizzo dei NUC in situazioni di non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* virologico sono state elaborate dal gruppo di lavoro alla luce delle premesse sopra descritte e sulla base della esperienza clinica dei suoi componenti.

Il gruppo di lavoro considera opportuno eseguire in tutti i pazienti con non risposta primaria, risposta parziale o *breakthrough* virologico la analisi genotipica delle resistenze, indagine che può essere eseguita mediante:

- test di ibridizzazione inversa (metodo che identifica solo mutazioni già precedentemente conosciute associate a un determinato NUC);
- test di sequenziamento diretto (metodo che invece consente di studiare un segmento di genoma identificando tutte le mutazioni insorte in quella regione, sia note che non conosciute).

Dalla discussione del gruppo di lavoro relativamente a questo tema è emersa la percezione di una disomogeneità nelle modalità operative sopra descritte in diverse realtà della Regione Emilia Romagna. Il gruppo auspica pertanto che presto sia possibile standardizzarne l'esecuzione e garantirne adeguati controlli di qualità su tutto il territorio regionale.

Nel caso che i test genetici non siano disponibili, o in attesa dei loro risultati, la decisione su come proseguire la terapia con NUC sarà esclusivamente basata sulle caratteristiche del paziente e sulla sua storia farmacologica, considerando le seguenti possibili alternative terapeutiche empiriche:

- aggiungere un secondo NUC tenendo presente che non ci sono evidenze che guidino la scelta della molecola da associare. La regola empirica che viene abitualmente applicata è quella di non associare due nucleotidi o due nucleosidi per il possibile verificarsi di resistenze crociate.
- sostituire il farmaco che si è dimostrato inefficace. Anche in questo caso non ci sono evidenze per scegliere la molecola da sostit-

uire e la regola empirica che viene abitualmente applicata è quella di sostituire un nucleotidico con un nucleosidico e viceversa, privilegiando il farmaco più potente tra quelli disponibili.

### **Non risposta primaria**

Come precedentemente affermato, le linee guida forniscono poche indicazioni non univoche riguardo alle scelte terapeutiche in caso di non risposta primaria alla terapia con NUC.

Il gruppo di lavoro raccomanda che, in presenza di non risposta primaria in un paziente aderente al trattamento, il farmaco precedentemente utilizzato sia sostituito con un altro NUC di classe diversa, privilegiando il più potente tra quelli disponibili (EASL 2009).

Quando siano disponibili i risultati dei test di analisi genotipica delle resistenze, il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare come guida nella scelta del NUC lo schema della tabella 2 basato sui dati fenotipici di studi condotti in vitro. (Zoulim F 2009).

### **Non risposta parziale**

Come precedentemente affermato, le linee guida forniscono poche indicazioni non univoche riguardo alle scelte terapeutiche in caso di risposta parziale alla terapia con NUC.

Nel consigliare le strategie terapeutiche da adottare in caso di insuccesso di terapia con NUC, le linee guida italiane (Carosi G 2010, in press) non distinguono tra le varie possibilità di non risposta, fornendo indicazioni generali.

Le LG europee invece, pur distinguendo uno scenario clinico di non risposta parziale, forniscono alcune raccomandazioni più specifiche che tuttavia lasciano ampi margini discrezionali:

- in pazienti trattati con lamivudina, adefovir o telbivudina in cui si abbia una risposta parziale dopo 24 settimane
  - passare a un farmaco più potente (entecavir o tenofovir) mantenendo la scelta alternativa di classe (nucleosidici/nucleotidici)  
*oppure*
  - associare un farmaco più potente che non crei una resistenza crociata (associare tenofovir a lamivudina o telbivudina, oppure associare entecavir ad adefovir).
- in pazienti trattati con entecavir o tenofovir in cui si abbia una risposta parziale dopo 48 settimane, alcuni esperti suggeriscono di associare l'altro farmaco, tra i due, non utilizzato per prevenire resistenze a lungo termine. Non è tuttavia nota la sicurezza a lungo termine di questa associazione, e il panel che ha prodotto la linea guida esprime quest'ultima raccomandazione con forza debole (EASL 2009).

In considerazione della discordanza tra quanto

raccomandato in linee guida diverse, e a fronte della scarsità di conoscenze riguardo alla efficacia e sicurezza di alcune possibili scelte terapeutiche raccomandate, il gruppo di lavoro ha concordato di non indicare una strategia specifica in caso di non risposta parziale, lasciando al clinico, sulla base della propria esperienza e delle caratteristiche del singolo paziente la possibilità di seguire una strategia di associazione o di sostituzione tra NUC.

Il gruppo di lavoro ribadisce inoltre l'opportunità di eseguire l'analisi genotipica delle resistenze, in particolare in condizioni come la non risposta parziale, che – a differenza della non risposta primaria e soprattutto del breakthrough virologico – lascia al clinico un maggior margine di tempo per decidere strategie terapeutiche alternative.

### Breakthrough virologico

Come già detto in precedenza, il *breakthrough* virologico in un paziente aderente alla terapia è legato allo sviluppo di resistenze, e va identificato al più presto, prima che si instauri il *breakthrough* clinico (EASL 2009).

Delle 5 LG esaminate, le 4 (asiatiche, italiane, europee e americane) che definiscono il *breakthrough* virologico esprimono raccomandazioni parzialmente discordanti sulle scelte terapeutiche. Il documento di consenso del NIH non indica raccomandazioni su questo aspetto.

La strategia empirica comunemente utilizzata nella pratica clinica in caso di *breakthrough* virologico è l'aggiunta di un secondo NUC al più presto, scegliendo un nucleotide se viene già utilizzato un nucleoside e viceversa, in attesa dei risultati della analisi genotipica (EASL 2009; Carosi G 2010, in press).

Sulla base delle conoscenze ad oggi disponibili non è possibile individuare criteri univoci di scelta del NUC da associare. Quando siano disponibili i risultati dei test di analisi genotipica delle resistenze, il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare come guida nella scelta del NUC lo schema della Tab. 3 basato sui dati fenotipici di studi in vitro (Zoulim F 2009).

Una volta in possesso dei risultati dell'analisi genotipica delle resistenze, nella scelta del NUC da utilizzare si dovrà inoltre tenere conto delle seguenti considerazioni (Zoulim F 2009):

In caso di resistenza a:

- **Lamivudina** le principali linee guida (EASL 2009; Carosi G 2010, in press; Lok 2009) suggeriscono di aggiungere tenofovir, tenendo presente che
  - se la mutazione è M204V/I, sia adefovir che tenofovir sono efficaci, mentre telbivudina non è efficace ed entecavir lo è solo a dosaggi elevati, per cui questi ultimi due farmaci non devono essere utiliz-

zati;

- se la mutazione è A181T/V, entecavir è efficace (tre mutazioni necessarie per indurre resistenza), tenofovir è probabilmente meno efficace, mentre telbivudina e adefovir non sono efficaci.

- **Adefovir** sostituire con tenofovir aggiungendo un secondo farmaco privo di cross-resistenza;
  - se la mutazione è N236T, aggiungere lamivudina, telbivudina o entecavir;
  - se la mutazione è A181T/V, aggiungere entecavir (la tollerabilità della combinazione tenofovir /entecavir non è nota); lamivudina e telbivudina non sono efficaci; tenofovir è probabilmente efficace parzialmente in assenza di mutazione N236T associata, ma minimamente efficace in presenza di entrambe le mutazioni di resistenza (A181T/V e N236T).
- **Telbivudina** aggiungere tenofovir (la sicurezza a lungo termine di questa combinazione non è nota).
- **Entecavir** aggiungere tenofovir (la sicurezza a lungo termine di questa combinazione non è nota); sia tenofovir che adefovir sono efficaci.
- **Tenofovir** (resistenze non descritte finora): potrebbero essere aggiunti entecavir, telbivudina o lamivudina.

Tabella 3. Profili di resistenza indotti da singole mutazioni virali osservate in corso di terapia con i vari NUC (dati fenotipici ricavati da studi in vitro).

Variante di HBV	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
Wild type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S*	S
A181T/V	I/R	R	S	R	I**
N236T	S	S	S	R	I
L180M+M204V	R	R	I	S	S
L180M+M204V/I± I169T± V173L± M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204V+ T184G+S202I/G	R	R	R	S	S

S = sensibile;  
 R = resistente;  
 I = sensibilità intermedia/ridotta  
 \*se VL < 2x10<sup>5</sup> U/ml  
 \*\* minimo effetto se presente anche N236T  
 LAM = Lamivudina  
 LdT = Telbivudina  
 ETV = Entecavir  
 ADV = Adefovir

## **Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni**

In tutti i pazienti in terapia con NUC verrà valutata:

1. La percentuale di casi di fallimento della risposta terapeutica ai NUC ("non risposta primaria", "risposta subottimale" o "*breakthrough* virologico") che eseguono analisi genotipica delle resistenze.
2. La percentuale dei casi di non risposta primaria alla terapia con NUC nei quali un NUC nucleosidico viene sostituito con un NUC nucleotidico e viceversa.
3. Percentuale dei casi di "non risposta primaria" in cui la terapia viene continuata senza modifiche dopo il terzo mese dall'inizio della terapia .
4. La percentuale dei casi di risposta subottimale" o "*breakthrough* virologico alla terapia con NUC nei quali un NUC nucleosidico viene sostituito con un NUC nucleotidico o viceversa. La percentuale dei casi di "risposta subottimale" o "*breakthrough* virologico" alla terapia con NUC nei quali un NUC nucleosidico viene associato con un NUC nucleotidico o viceversa.

## Quesito 10 Per quanto tempo va continuata la terapia con NUC nei pazienti affetti da epatite cronica B?

### RACCOMANDAZIONI

Nei soggetti con epatite cronica HBeAg positiva la terapia con NUC dovrebbe essere sospesa 48 settimane dopo negativizzazione di HBV DNA (determinato con *PCR real time*) e sierconversione ad anti-HBe.

La sospensione della terapia non va considerata qualora, nonostante la sierconversione ad anti-HBe, persista viremia residua.

Nei soggetti con epatite cronica HBeAg negativa il trattamento dovrebbe essere continuato fino ad ottenere l'eliminazione di HBsAg e la sierconversione ad anti-HBs.

Nei soggetti cirrotici, sia HBeAg positivi che negativi, la sospensione del trattamento può essere considerata solo dopo una stabile sierconversione ad anti-HBs.

Nei soggetti con cirrosi scompensata o trapiantato di fegato con recidiva di epatite B il trattamento è raccomandato per tutta la vita.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Le evidenze ad oggi disponibili sulle durate ottimali dei trattamenti con NUC sono legate a studi a breve termine e su piccoli campioni di pazienti; inoltre le coorti osservate a 3 anni presentano un *bias* di selezione in quanto hanno progressivamente selezionato esclusivamente i pazienti *responder*.

Tutte e 5 le linee guida considerate dal gruppo di lavoro esprimono raccomandazioni a proposito della durata del trattamento con NUC, distinguendo generalmente i comportamenti da adottare in pazienti HBeAg positivi e HBeAg negativi.

Nei pazienti HBeAg positivi la sospensione della terapia con NUC è subordinata all'ottenimento della sierconversione ad anti-Hbe e della non-rilevabilità di HBV DNA (EASL 2009) in due occasioni separate a distanza di 6 mesi (Liaw 2008; Lok A 2009) o 12 mesi (Sorrell M 2009; Carosi 2010, in press).

A proposito dei pazienti HBeAg negativi le linee guida danno indicazioni diverse: quelle europee (EASL 2009) raccomandano di proseguire indefinitamente la terapia in ogni caso, mentre le linee guida statunitensi (Lok A 2009) considerano la possibilità di scomparsa dello HBsAg come motivo di interruzione della terapia. Le

linee guida Asiatiche invece suggeriscono di sospendere la terapia se lo HBV DNA risulta non determinabile in tre determinazioni a distanza di 6 mesi (Sorrell M 2009). Nelle linee guida NIH non viene fatta menzione dei pazienti HBeAg negativi.

Tutte e 5 le linee guida considerate concordano nel mantenimento di una terapia con NUC di durata indefinita nei pazienti con cirrosi, indipendentemente dalla condizione di HBeAg positività o negatività e dalla eventuale sierconversione ad anti-Hbe in pazienti HBeAg positivi. Le linee guida statunitensi limitano questa raccomandazione ai pazienti con cirrosi scompensata (Lok A 2009).

Sulla base delle evidenze disponibili, di quanto raccomandato da parte delle principali linee guida internazionali e della propria esperienza clinica il gruppo di lavoro concorda sulle raccomandazioni sopra esposte.

### Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni

In tutti i pazienti in terapia con NUC verrà valutata:

1. La percentuale dei pazienti in cui la terapia con NUC viene sospesa.

**Quesito 11** Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

**RACCOMANDAZIONE**

Il gruppo di lavoro raccomanda l'esecuzione, in particolare nell'ambito di programmi di ricerca indipendente, di diverse tipologie di studi, quali ad esempio:

- studi per precisare il ruolo della quantificazione dello HBsAg nel monitoraggio della malattia
- studi per definire il ruolo del genotipo virale nella scelta della strategia terapeutica e nella efficacia della risposta clinica
- studi per l'identificazione di profili viro-immunologici che consentano di definire criteri di sospensione della terapia con NUC
- studi per valutare l'impatto reale delle terapie farmacologiche attualmente disponibili su un'ampia casistica tratta dalla pratica clinica
- studi per valutare l'efficacia delle associazioni tra NUC e Peg-IFN, sia in pazienti che non hanno ancora effettuato alcuna terapia farmacologica, sia nei casi di fallimento terapeutico con Peg-IFN o NUC
- studi per valutare l'efficacia di un ri-trattamento con Peg-IFN nei pazienti che mostrano una ripresa della malattia dopo completamento di un ciclo terapeutico completo con Peg-IFN.



## BIBLIOGRAFIA

- Bedossa P, Poynard T. French METAVIR Co-operative Study Group "An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C". *Hepatology* 1996;24:289-293
- Buster E, Flink H, Cakaloglu Y, Simon , Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg Loss After Long-term Follow-up of HBeAg-Positive Patients Treated With Peginterferon alfa-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-467
- Carosi G, Rizzetto M Treatment of chronic hepatitis B: recommendations from an Italian Workshop. 2010, in press
- Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. BEHoLD A1463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73
- Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Baillière's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology* 2008;22:1031-48
- Chevaliez S, Pawlotsky JM. Virological techniques for the diagnosis and monitoring of hepatitis B and C. *Ann Hepatol* 2009;8:7-12
- European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52
- Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, Quero C, Mas A, Olivotto PG et al. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. *European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP)*. *Am J Gastroenterol* 1998;93:896-900
- Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84-90
- Fontana RJ, Side effects of long-Term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S185-S195
- Goodman Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th edition. McGraw-Hill 2001
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea P, DeGroote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9
- Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9
- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:133-9
- Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G, Gurel S, Tankurt E, Ersöz G et al. Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3020-2
- Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1315-41
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang et al.; Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-88
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95
- Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH et al. for the Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int.* 2008;2:263-83
- Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for

patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-31

- Lok A, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany M, Pawlotsky JM, et al. and the Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral Drug-Resistant HBV: Standardization of Nomenclature and Assays and Recommendations for Management. *Hepatology* 2007;46:254-65
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2
- Marcellin P, Bonino F, Lau G, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T et al. and Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. Sustained Response of Hepatitis B e Antigen-Negative Patients 3 Years After Treatment with Peginterferon Alfa-2a. *Gastroenterology* 2009; 136: 2169-79
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-55
- Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008; 134: 405-15
- Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-82
- Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009;150:104-10
- Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 3:S25-9
- Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-92
- Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103
- Yang Y, Zhao W, Zhong Y, Xia H, Shen L, Zhang Li N. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis* 2009;6:265-71
- Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 51;2009:11-20
- Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593-608

## Allegato 1

### NUC registrati in Italia per il trattamento dell'epatite cronica B

Indicazioni registrate degli analoghi **nucleotidici** inibitori della trascrittasi inversa

molecola	nome commerciale	formulazioni	indicazioni registrate (riportate testualmente)
Tenofovir	Viread®	cp da 245mg	<b>Infezione da epatite B:</b> tenofovir è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B in adulti con malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o di fibrosi. Queste indicazioni si basano sui risultati istologici, virologici, biochimici e sierologici ottenuti principalmente in adulti non pretrattati con nucleosidi con epatite cronica B HBeAg positiva e HBeAg negativa con funzionalità epatica compensata.
Adefovir	Hepsera®	cp da 10 mg	Trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con: - epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati di alanina aminotransferasi (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica. - epatopatia scompensata

Indicazioni registrate degli analoghi **nucleosidici** inibitori della trascrittasi inversa:

molecola	nome commerciale	formulazioni	indicazioni registrate (riportate testualmente)
Entecavir	Baraclude®	cp da 0,5 mg - 1 mg soluzione per os da 0,05mg	Trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) in adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi. Questa indicazione si basa su dati clinici in pazienti mai trattati prima con nucleosidici con infezione da virus dell'epatite B HBeAg positivi e HBeAg negativi.
Telbivudina	Subivo®	cp da 600 mg	Trattamento dell'epatite cronica B in pazienti adulti con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.
Lamivudina	Zeffix®	cp da 100mg soluzione per os da 5 mg/ml	Trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con: malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi. Malattia epatica scompensata







*Commissione Regionale Farmaco*  
(D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

RACECADOTRIL

Giugno 2010

## Racecadotril

### Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico complementare della diarrea acuta nei neonati (di età superiore a 3 mesi) e nei bambini in concomitanza con la reidratazione orale e i consueti rimedi coadiuvanti, qualora si rivelino da soli insufficienti a controllare le condizioni cliniche.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La disidratazione, nella gestione del bambino affetto da gastroenterite, è il problema principale, in particolare nel bambino di età inferiore ad 1 anno.

Si distinguono due tipi di diarree:

- diarrea osmotica, con presenza nel lume intestinale di molecole che richiamano acqua per effetto osmotico (diarrea da Rotavirus)
- diarrea secretiva, caratterizzata dalla presenza di tossine che agiscono su una mucosa integra attivando mediatori intracellulari che inibiscono il riassorbimento di sodio e cloro (tossina colerica)

La disidratazione può essere classificata in gradi di gravità:

- lieve - 1° grado: perdita idrica <5% del peso corporeo
- moderata - 2° grado: perdita idrica del 5-10% del peso corporeo
- grave - 3° grado: perdita idrica >10% del peso corporeo

La conseguenza della disidratazione è l'acidosi metabolica dovuta a :

1. perdita di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$
2. insufficienza renale
3. formazione corpi chetonici
4. aumento acido lattico con rischio di anossia tessutale da shock.

Il primo intervento da mettere in atto è la reidratazione attraverso due vie:

- 1) aumento dell'introduzione di liquidi per via orale, di soluzioni gluco-saline nelle forme lievi e medie, di soluzioni isotoniche per via endovenosa nelle forme gravi e in caso di vomito
- 2) riduzione delle perdite

Nelle forme molto gravi da shock si devono infondere all'inizio 40ml/kg nel giro di 1-2 ore e continuare per 24 ore.

La terapia farmacologica è rappresentata dalla loperamide, che però non ha l'indicazione per i bambini al di sotto dei 12 anni per complicanze neurologiche.

Il racecadotril è un profarmaco che deve essere idrolizzato a metabolita attivo, il tiorfano, inibitore dell'encefalinasasi, un enzima peptidasi della membrana cellulare situato in vari tessuti, in particolare nell'epitelio dell'intestino tenue. Le encefaline attraverso la stimolazione selettiva dei recettori delta inibiscono l'attività della adenilato-ciclastasi riducendo la concentrazione intracellulare di AMPc, opponendosi quindi alla secrezione di acqua e di elettroliti nel lume intestinale.

L'importanza dei recettori delta nella diarrea è accentuata dall'aumento della loro espressione a livello intestinale in corso di infiammazione. Le encefaline sono rapidamente inattivate ad opera dell'encefalinasasi riducendo l'effetto in pochi minuti [1].

Il racecadotril è un potente inibitore dell'encefalinasasi pertanto prolunga la vita media delle encefaline prodotte dall'organismo determinando un'inibizione protratta della secrezione di acqua ed elettroliti nel lume intestinale.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Linee guida del *National Guideline Clearinghouse 2003*.

Linee guida della *World Gastroenterology Organization 2008* [2] è per il trattamento della diarrea acuta comprendono dei farmaci antidiarroici non specifici.

Nell'età pediatrica sono presenti 4 studi clinici randomizzati :

- Studio clinico randomizzato di fase III, multicentrico, in doppio cieco, condotto verso placebo, a gruppi paralleli. Sono stati inclusi 102 pazienti di età compresa da 2 a 10 anni con diarrea acuta della durata inferiore ai 5 giorni con almeno 3 evacuazioni. Solo in questo studio il confronto attivo è con loperamide mentre gli altri studi hanno come confronto la terapia reidratante. L'efficacia di loperamide e racecadotril è risultata sovrapponibile ma tra i bambini trattati con loperamide vi è stata una maggiore frequenza di eventi avversi (22% vs 11%) [3].
- Studio clinico randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 133 bambini maschi dai 3 ai 35 mesi con diarrea acquosa della durata di meno di 5 giorni e 3 o più scariche nelle ultime 24 ore. L'output fecale totale nelle 48 ore (endpoint primario di efficacia) è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con racecadotril rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ), così come l'output totale, la durata media della diarrea e la quantità di soluzione idratante somministrata [4].
- Studio clinico randomizzato multicentrico di fase III, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto in 172 pazienti di età 3 mesi - 4 anni, con diarrea acuta da meno di 72 ore e con almeno 3 scariche acquose al giorno. Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre l'output fecale a 48 ore (endpoint primario di efficacia), mostrando una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo ( $p = 0,009$ ). La guarigione a 5 giorni, utilizzata come endpoint secondario, non ha invece mostrato alcuna differenza tra i due gruppi. La durata media della diarrea è risultata significativamente inferiore nel sottogruppo di pazienti positivi al rotavirus [5].
- Studio clinico randomizzato in aperto di fase III senza gruppo di controllo che ha coinvolto 166 pazienti dai 3 mesi a 3 anni di età con diarrea acuta e con almeno 3 scariche nelle 12 ore precedenti la randomizzazione. Risultati a favore del racecadotril ( $p < 0,001$ ) in termini di ricorso a prestazioni mediche e durata della diarrea [6].

Gli studi hanno dimostrato che il racecadotril ha ridotto significativamente la gravità della disidratazione e l'efficacia del farmaco era mantenuta anche nel sottogruppo di bambini con diarrea da rotavirus.

### Sicurezza

Tutti gli eventi avversi hanno avuto gravità di intensità lieve o moderata. Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente sono risultati vomito (7,9% vs. 9,2% e 12% nei gruppi placebo e loperamide, rispettivamente), febbre (3,2% vs. 7,3% e 4% nei gruppi placebo e loperamide, rispettivamente), e disturbi respiratori (1% vs. 1,5% e 0% nei gruppi trattati con placebo e loperamide, rispettivamente). Trattandosi di dati a breve termine derivanti da studi condotti in un numero relativamente ridotto di pazienti, non è possibile esprimere un giudizio conclusivo sul profilo di sicurezza del racecadotril, auspicabile anche in virtù della patologia cui è destinato.

### Costo

Il costo di un trattamento è pari a 11,50 euro per paziente.



## Conclusioni

Il racecadotril si è dimostrato efficace nel ridurre l'“output fecale” nelle prime 48 ore di diarrea dei bambini, pur con studi a breve termine e condotti in un numero limitato di pazienti, mentre non è nota la sua azione su altri esiti clinici rilevanti quali il rischio di disidratazione grave e di ospedalizzazione, come pure sul tasso di guarigione a 5 giorni.

Per quanto riguarda il trattamento della diarrea in pazienti adulti, il racecadotril non si è dimostrato più efficace della loperamide, trattamento di riferimento più vantaggioso dal punto di vista economico.

Alla luce di tali considerazioni, la CRF, nel ribadire l'importanza della reidratazione orale con soluzione glucosalina e della rialimentazione precoce come trattamenti di prima scelta, esprime parere positivo all'inserimento in PTR del racecadotril granulato per sospensione orale limitandone l'uso ai casi più gravi di diarrea nei bambini di età da 3 mesi a 4 anni.

Nella fascia di età 4 -12 anni, la CRF limita l'impiego del racecadotril granulato per sospensione orale a casi singoli di particolare gravità in quanto, pur in assenza di dati probanti (è disponibile un solo studio non controllato in bambini di età fino a 10 anni), non sono disponibili alternative terapeutiche (la loperamide è autorizzata solo nei pazienti adulti e non nei bambini di età inferiore ai 12 anni).

## Bibliografia

1. Pol O,Palacio JR, Puig MM. The expression of d-and k-opioid receptor is enhanced durino intestinal inflammation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:455-62
2. World Gastroenterology Organization, Practice Guidelines: Acute Diarrea, 2008.
3. D.Turck, H Berard, N Fretault, JM Lecomte *Aliment Pharmacol.Therap* 1999: Comparison of racecadotril sur le recours aux soins dans le traitment.
4. E.Salazar-Lindo Racecadotril in the treatment of acute watery diarrea in children. *The New England Journal of Medicine* 2000;343:463-7
5. J.P.Cezard *Gastroenterology*, Efficacy and tollerability of racecadodril in acute diarrea in children 2001; 120:799-805:
6. B.Cojocar Arch *Pediatr* 2002

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 giugno 2010



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

USTEKINUMAB

Giugno 2010

## Ustekinumab

### Indicazioni registrate

Ustekinumab è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA (gennaio 2009) ed è in commercio in Italia dal febbraio 2010 con la seguente indicazione: “trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato e PUVA”.

La posologia raccomandata è di 45 mg s.c. (90 mg s.c con peso corporeo > 100 kg), da somministrare alla settimana 0 e 4 e successivamente ogni 12 settimane<sup>1</sup>.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Come riportato nelle Linee Terapeutiche elaborate dal Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia della RER<sup>2</sup> “i farmaci di scelta per il trattamento della psoriasi a placche in caso di mancata risposta al trattamento topico o con UV sono: metotrexate, acitretina, ciclosporina e PUVA terapia, con la raccomandazione di utilizzare il metotrexate come terapia sistemica di prima linea quando possibile. La scelta tra i trattamenti disponibili dipenderà dall’età, dal sesso, dalle eventuali patologie associate e dall’anamnesi farmacologica del singolo paziente.

Il trattamento con farmaci anti TNF alfa (etanercept, infliximab e adalimumab) dovrebbe essere considerato quando le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- presenza di PASI >10 o BSA >10% oppure BSA<10% o PASI<10 e Skindex-29 composite index >20 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali;
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX;
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina;
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a PUVA terapia.

Il gruppo di lavoro inoltre invita a considerare, quando possibile, l’impiego della acitretina prima di candidare il paziente ad iniziare un trattamento con anti TNF alfa.

### Meccanismo d’azione

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano che lega con elevata affinità e specificità la subunità proteica p40 delle citochine umane IL-12 e IL-23, inibendone l’attività ed impedendo il legame di queste citochine con la rispettiva proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie di cellule immunitarie.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I due RCT registrativi di fase III<sup>3,4</sup>, in doppio cieco, controllati verso placebo (PHOENIX 1 e PHOENIX 2) hanno arruolato in totale 1.996 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo, che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica.

In entrambi gli studi clinici, i pazienti arruolati presentavano un punteggio del Psoriasis Area and Severity Index (PASI) compreso tra 19,4 e 20,5 un’area psoriasica della superficie corporea (Body Surface Area, BSA) > 25 % e un punteggio dell’indice dermatologico della qualità di vita (Dermatology Life Quality Index, DLQI) compreso tra 11,1 e 12,6. Circa un terzo (PHOENIX 1) ed un quarto (PHOENIX 2) dei pazienti presentava artrite psoriasica (PsA).

Si tratta di studi dal disegno piuttosto complesso che comprendono tre fasi successive; in entrambi l’endpoint primario è la proporzione di pazienti che ottengono un miglioramento del PASI di almeno il 75% rispetto al basale (PASI<sub>75</sub>) alla settimana 12 ovvero a breve termine.

Lo studio PHOENIX 1 è un RCT di 766 pazienti, due terzi dei quali erano uomini, affetti da psoriasi da circa 20 anni. Oltre il 90% dei pazienti arruolati era già stato trattato con farmaci topici ed oltre il 50% con farmaci convenzionali (psoraleni + UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e oltre il 50% con farmaci biologici (etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab); lo studio è diviso in tre fasi: nella prima fase (settimane 0 - 12) due dosaggi del farmaco attivo vengono confrontati col placebo; nella seconda fase (settimane 12 - 40) i pazienti del gruppo placebo vengono randomizzati a ustekinumab; nella terza fase (settimane 40 - 76) viene valutata la durata dell’effetto farmacologico alla sospensione attraverso un complesso sistema di randomizzazione fra il trattamento attivo ed il placebo.

**Prima fase:** I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab alla dose di 45 mg (255 pz) o alla dose di 90 mg (256 pz) alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane oppure placebo (255 pz) alle settimane 0 e 4.

**Seconda fase:** i pazienti randomizzati al placebo sono nuovamente randomizzati, questa volta al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) ogni 12 settimane. Alla settimana 28 è prevista una rivalutazione dei pazienti: in caso di PASI < 50 i pazienti devono abbandonare lo studio; ai pazienti con PASI compreso tra 50 e 75 viene aumentata la frequenza delle somministrazioni (ogni 8 settimane) ed i pazienti con PASI  $\geq$  75 continuano ad assumere la terapia ogni 12 settimane.

**Terza fase:** alla 40° settimana i pazienti originariamente randomizzati alla terapia con ustekinumab, che avevano raggiunto un PASI 75 durante le settimane 28 – 40 (risposta a lungo termine), sono stati nuovamente randomizzati e assegnati a ustekinumab, somministrato ogni 12 settimane o al placebo (vale a dire, sospensione della terapia) mentre quelli originariamente trattati col placebo sono stati randomizzati al trattamento attivo (45 e 90 mg). Qualora i pazienti assegnati al placebo avessero presentato una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI ottenuto alla settimana 40 potevano ricominciare la somministrazione di ustekinumab con lo schema posologico originale.

Alla settimana 12, l'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 67,1% (171/255pz) e 66,4% (170/256 pz) vs 3,1% (8/255 pz);  $p < 0,0001$ ). L'efficacia si mantiene nel tempo ed è possibile osservare che il massimo dell'effetto si raggiunge dopo 12 settimane. Alla settimana 40, la percentuale di pazienti che ha mantenuto il PASI<sub>75</sub> è risultata maggiore per quelli che hanno continuato la terapia rispetto a quelli che l'hanno sospesa ( $p < 0,0001$ ). Alla sospensione si ha infatti un progressivo calo di effetto che si accentua a partire dalla 52° settimana (12 settimane dopo la sospensione del trattamento); tale dato però è stato calcolato sulla metà dei pazienti ed è rappresentato solo graficamente. Inoltre gli intervalli di confidenza del miglioramento del PASI<sub>75</sub> per i pazienti che hanno sospeso la terapia sono molto ampi ad indicare una marcata variabilità del dato. Infine non sono stati riportati i risultati relativi ai 187 pazienti con risposta parziale che alla settimana 28 hanno intensificato la frequenza della dose da ogni 12 ad ogni 8 settimane.

Lo studio PHOENIX 2 ha arruolato 1230 pazienti affetti da psoriasi da circa 20 anni, due terzi dei quali erano uomini, oltre il 50% era stato già trattato con farmaci convenzionali (psoraleni + UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e circa il 38% con farmaci biologici (etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab).

Anche in questo caso lo studio prevedeva una fase di confronto verso placebo (settimane 0 – 12) e una fase di crossover da placebo a ustekinumab (questa volta più breve: settimane da 12 – 28); la terza fase prevedeva la possibilità di somministrare ustekinumab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane a seconda della risposta clinica (settimane da 28 – 52).

Inizialmente i pazienti sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab alla dose di 45 mg (409 pz) o alla dose di 90 mg (411 pz) alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane oppure placebo (410 pz) alle settimane 0 e 4. Nella seconda fase i pazienti del gruppo placebo sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16, poi ogni 12 settimane. Alla settimana 28, i pazienti con una risposta parziale (PASI tra 50 e 75) sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab ogni 8 oppure ogni 12 settimane, mentre i pazienti con PASI 75 hanno continuato ad assumere ustekinumab ogni 12 settimane e i pazienti con PASI < 50 sono stati eliminati dallo studio. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane.

Alla settimana 12, l'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 66,7% (273/409pz) e 75,7% (311/411pz) vs 3,7% (15/410pz);  $p < 0,0001$ ).

I pazienti con risposta parziale alla settimana 28, se confrontati con i pazienti che hanno ottenuto PASI >75, hanno un peso corporeo maggiore (96,2 kg vs 88,8 kg), hanno risposto in misura minore alle precedenti terapie a base di almeno un farmaco biologico (21,5% vs 12,1%) ed hanno una più alta incidenza di artrite psoriasica (34,8% vs 22,2%).

Considerando il dosaggio 90 mg, la somministrazione ogni 8 settimane si è rivelata più efficace rispetto alla somministrazione ogni 12 settimane sia in termini di numero di visite necessarie a verificare il raggiungimento del PASI<sub>75</sub> (2,63 visite vs 1,58;  $p=0,014$ ) sia in termini di percentuale di pazienti con PASI<sub>75</sub> alla settimana 52 (68,8% vs 33,3% ;  $p= 0,004$ ). Tale risultato non è stato tradotto nella pratica clinica e la posologia raccomandata è di 45 mg alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane. Considerando invece i pazienti che hanno assunto la dose di 45 mg, l'analisi dei medesimi esiti non evidenzia alcuna differenza. C'è inoltre da osservare che il numero di pazienti con PASI fra 50 e 75 sottoposti a tale valutazione sono in realtà un numero molto limitato.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Recentemente è stato pubblicato lo studio ACCEPT<sup>5</sup>, un RCT di confronto verso etanercept in cui sono stati arruolati 903 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo con caratteristiche sovrapponibili ai pazienti arruolati negli studi PHOENIX 1 e 2. Circa due terzi dei pazienti arruolati erano uomini, con età media di 45 anni, affetti da psoriasi da circa 19 anni, BSA media intorno al 20% e PASI medio di circa 20; oltre il 50% era stato già trattato con farmaci convenzionali (PUVA, MTX, ciclosporina) e circa il 12% con farmaci biologici (alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab).

Lo studio è in tre fasi: la prima fase di confronto fra ustekinumab ed etanercept (settimane 0 – 12); la seconda fase di interruzione del trattamento in entrambi i bracci (settimane 12 – 16) e la terza fase in cui tutti i pazienti assumono ustekinumab 45 o 90 mg (settimane 16 – 44). Il follow-up è a 64 settimane.

L'endpoint primario è la frequenza di pazienti che ottengono un PASI<sub>75</sub> rispetto al basale alla settimana 12.

Nella prima fase i pazienti inclusi sono stati randomizzati in rapporto 3:5:5 a ricevere ustekinumab 45 mg (209 pz) o 90 mg (347 pz) (alle settimane 0,4) oppure etanercept ad alte dosi ovvero 50 mg/2 volte alla settimana per 12 settimane (347 pz).

Dopo la valutazione della 12<sup>o</sup> settimana, ai 295 pazienti trattati con etanercept che non hanno ottenuto una risposta soddisfacente alla terapia (PGA score  $\geq 3$ ) vengono somministrati 90 mg di ustekinumab alle settimane 16 e 20; anche i pazienti dei gruppi ustekinumab (45 e 90 mg) che non hanno ottenuto una risposta soddisfacente (170 pz con 45 mg e 270 pz con 90 mg) vengono trattati con un'ulteriore dose di ustekinumab (rispettivamente di 45 e 90 mg) alla settimana 16. Il trattamento è stato invece interrotto alla settimana 12 nei pazienti con psoriasi giudicata scomparsa, minima o lieve (PGA score  $\leq 2$ ); per questi pazienti era prevista una ripresa del trattamento con ustekinumab in caso di ricomparsa di psoriasi moderata, marcata o severa.

I risultati dello studio hanno dimostrato la superiorità di ustekinumab rispetto ad etanercept; infatti l'endpoint primario alla 12<sup>o</sup> settimana è stato raggiunto nel 67,5% (141/209 pz) nel gruppo ustekinumab 45 mg, nel 73,8% (256/347 pz) nel gruppo ustekinumab 90 mg e nel 56,8% (197/347 pz) nel gruppo etanercept (rispettivamente  $p=0,01$  e  $p < 0,001$ ). La ricomparsa della sintomatologia dopo sospensione nei responders si è verificata in un tempo mediano di 14 settimane nei trattati con ustekinumab 45 mg, dopo 18 settimane nei trattati con 90 mg e di 7 settimane nei trattati con etanercept.

### Costo

Il prezzo ex-factory di una fiala di ustekinumab 45 mg sc (unico dosaggio in commercio) è di 2.842,88 €, pertanto il costo annuo per trattare un paziente di 70 kg si aggira intorno a 14.214,4 € (primo anno) e di 12.224 € (anni successivi). Il costo annuale della terapia con infliximab 100 mg ev ogni 8 settimane è di circa 12.200 €, con adalimumab 40 mg sc ogni 2 settimane di circa 12.200 € e con etanercept alla dose di 50 mg/settimana sc è di circa 12.500 € (tale spesa può aumentare quando è necessario ricorrere al dosaggio di 50 mg x 2).

### Sicurezza

Da un'analisi degli studi registrativi di fase II e III descritti nell'EPAR dell'EMA<sup>6</sup> sono riportati i risultati sulla sicurezza di ustekinumab (45 o 90 mg) relativi a 2.266 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche, di cui 1.970 trattati per almeno 6 mesi, 1.285 per almeno un anno e 373 per almeno 18 mesi. Nelle prime 12 settimane, se si analizzano i soli studi di fase III (PHOENIX 1 e 2) l'incidenza di eventi avversi è sovrapponibile nei tre gruppi di trattamento, mentre un'analisi degli studi di fase II evidenzia una maggiore frequenza di eventi avversi gravi nei trattati con ustekinumab (3,6% vs 1,5%). I confronti oltre la 12<sup>o</sup> settimana sono difficoltosi per la mancanza del gruppo placebo.

Se si analizzano gli studi nella loro intera durata mediamente la percentuale di sospensione dell'ustekinumab è stata di circa il 3% senza differenze fra le due dosi impiegate.

Complessivamente oltre il 50% dei pazienti arruolati ha mostrato almeno un evento avverso: gli eventi avversi registrati con una frequenza superiore al 9% sono stati infezioni e infestazioni (circa 26%), mal di testa e vertigini (9,6%), disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo quali artralgia, mal di schiena e mialgia (9,4%), disturbi generali e reazioni al sito di iniezione (9,1%). È stato inoltre descritto nel 4% dei pazienti trattati lo sviluppo di anticorpi anti-ustekinumab.

Gli eventi avversi gravi più frequenti sono infezioni ed eventi cardiovascolari (decesso, IMA o ictus), che si sono verificati rispettivamente nell'1% e nello 0,4% dei casi. Nello studio PHOENIX 1 con la dose più alta (90 mg) si sono verificati un caso di infezione grave ed un decesso improvviso correlato a cardiomiopatia,

avvenuto 5 giorni dopo la somministrazione della 2° dose di ustekinumab. Nello studio PHOENIX 2 due pazienti sono deceduti entro la settimana 52, probabilmente per cause non dovute al farmaco.

Nello studio di confronto con etanercept, nelle prime 12 settimane la frequenza di pazienti con almeno un evento avverso è stata simile nei tre gruppi di trattamento (70% etanercept, 66% ustekinumab 45 mg e 69,2% 90 mg), così come la frequenza di pazienti che ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi (rispettivamente 2,3%, 1,9% e 1,2%). La percentuale di pazienti con reazione al sito di iniezione è maggiore per etanercept che per ustekinumab (rispettivamente 24,8% , 4,3% e 3,7%). Anche l'incidenza di infezioni è stata simile nei tre gruppi di trattamento (rispettivamente 29,1%, 30,6% e 29,7%).

## Conclusioni

Nella psoriasi cronica a placche il trattamento con ustekinumab, al pari di infliximab, etanercept e adalimumab, può essere considerato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- la psoriasi a placche è di grado da moderato a severo;
- si osserva una mancata risposta, intolleranza o controindicazione a metotrexate, a ciclosporina e a PUVA terapia.

Non ci sono attualmente criteri forti per guidare la scelta fra i tre anti TNF disponibili e fra questi e l'ustekinumab.

Ustekinumab attualmente non può essere utilizzato nell'artropatia psoriasica.

Date le caratteristiche del farmaco che ne consentono una somministrazione ogni 12 settimane e in considerazione dei possibili rischi (in particolare di tipo infettivo) legati alla sua somministrazione, la CRF raccomanda che vengano effettuati attenti monitoraggi dell'insorgenza di infezioni o di altri eventi avversi fra una somministrazione e l'altra del farmaco anche informando adeguatamente il paziente ed il suo medico di medicina generale.

Occorre inoltre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato una risposta sufficiente (PASI < 50) ad un trattamento di 28 settimane.

## Bibliografia

1. Stelara. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (aprile 2010)
2. Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 1. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, ottobre 2009
3. Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665 – 74
4. Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–84
5. Griffiths CEM et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *NEJM* 2010;362:118-28
6. Stelara. EPAR rev. 3 (15/04/2010) (disponibile al sito <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/stelara/stelara.htm>)

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 giugno 2010

Linee guida terapeutiche /1

# Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave

*Il posto in terapia  
di ustekinumab*

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare  
sui Farmaci Biologici in Dermatologia  
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Aggiornamento delle Linee guida terapeutiche n.1

giugno 2010

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia RER

### Dermatologi

Giannetti A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)  
Patrizi A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Bologna)  
Virgili A.R. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Ferrara)

### Metodologia e coordinamento

Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
Naldi L. (Centro studi GISED, Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia, Fondazione per la ricerca Ospedale Maggiore, Bergamo)  
De Palma R. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

### Farmacisti

De Rosa M. (Azienda USL di Modena)  
Santachiara S. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)

### Direzione Sanitaria

Petropulakos K. (Azienda USL di Modena)

### Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)  
Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)  
Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)



Aggiornamenti delle Linee guida terapeutiche n.1 - Ottobre 2009 effettuato nel giugno 2010

© Regione Emilia-Romagna 2010  
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento della linea guida sul trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.1. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, Giugno 2010*



## RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate: *"trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato e PUVA"*.

Il Gruppo di lavoro concorda che nella psoriasi cronica a placche il trattamento con ustekinumab, al pari di infliximab, etanercept e adalimumab, possa essere considerato quando **tutte** le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- presenza di PASI >10 o BSA >10% oppure BSA <10% o PASI <10 e Skindex-29 composite index >20 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali.
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a PUVA terapia

Non ci sono attualmente criteri forti per guidare la scelta fra i tre anti TNF disponibili e fra questi e l'ustekinumab.

Ustekinumab attualmente **non può essere utilizzato** nell'artropatia psoriasica.

Date le caratteristiche del farmaco che ne consentono una somministrazione ogni 12 settimane e in considerazione dei possibili rischi (in particolare di tipo infettivo) legati alla sua somministrazione, il gruppo di lavoro raccomanda che vengano effettuati **attenti monitoraggi dell'insorgenza di infezioni** o di altri eventi avversi fra una somministrazione e l'altra del farmaco anche informando adeguatamente il paziente ed il suo medico di medicina generale.

Occorre inoltre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato una risposta sufficiente (PASI < 50) ad un trattamento di 28 settimane.

**Motivazione e commenti del gruppo di lavoro**

I principali RCT attualmente disponibili sono tre e sono rappresentati da due studi di confronto col placebo (Leonardi CL 2008, Papp KA 2008) e da uno studio di confronto con etanercept (Griffiths CEM 2010). Dall'analisi dei due studi vs placebo si può affermare che il farmaco (somministrato alla dose di 45 o di 90 mg), in una valutazione sul breve termine (12 settimane), si è dimostrato efficace nel migliorare l'indice PASI. L'effetto sembra mantenersi per almeno 12 settimane con un'ampia variabilità interindividuale. La dose di 45 mg si è dimostrata efficace anche se non esistono confronti diretti con la dose di 90 mg che sembra essere più efficace nei pazienti di maggior peso.

Lo studio di confronto con etanercept mostra a 12

settimane una maggiore efficacia di ustekinumab nel migliorare l'indice PASI; l'effetto sembra mantenersi nel tempo per almeno 14 settimane. C'è però da considerare che data la lenta insorgenza dell'effetto da parte di etanercept 12 settimane non rappresentano un periodo sufficiente per definirne la piena efficacia. I risultati evidenziati dagli studi consentono comunque una somministrazione di ustekinumab ad intervalli di almeno 12 settimane.

Dall'analisi degli studi registrativi si evince che quando alla 28° settimana non si raggiungeva un PASI < 50 il trattamento veniva sospeso; dai risultati degli studi quindi nulla si sa degli esiti ottenuti da tali pazienti. Il gruppo condividendo quanto riportato in scheda tecnica raccomanda l'interruzione del trattamento quando dopo 28 settimane di trattamento il PASI è < 50.

Per quanto riguarda la tollerabilità è importante considerare che le informazioni ad oggi disponibili in studi di confronto col placebo sono sul breve termine (3 mesi), mentre i monitoraggi in aperto raggiungono i 18 mesi anche se su numeri limitati di pazienti. L'evento avverso verificatosi con maggior frequenza (in circa il 26% dei casi) riguarda la comparsa di infezioni anche se nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni delle vie aeree superiori, rinfaringiti o sinusiti. Per quanto riguarda gli eventi avversi gravi sono stati osservate infezioni gravi nell'1% dei casi ed eventi cardiovascolari (decesso, IMA, ictus) nel 0,4% dei casi.

In considerazione del profilo di sicurezza e della maggiore risposta clinica a breve termine (12 settimane) rispetto agli altri farmaci biologici (etanercept) e dell'ampio intervallo fra una somministrazione e l'altra (12 settimane) il Gruppo di lavoro, per evitare la tardiva individuazione di eventuali eventi avversi, raccomanda che vengano effettuati attenti monitoraggi dell'insorgenza di infezioni o di altri rilevanti eventi avversi fra una somministrazione e l'altra del farmaco anche informando adeguatamente il paziente ed il suo medico di medicina generale.

Sulla base dell'analisi della letteratura (vedi descrizione degli studi disponibili) e delle considerazioni emerse dalla discussione fra i membri del gruppo di lavoro si può affermare che le evidenze ad oggi disponibili non consentono di affermare in modo definitivo la superiorità di un anti TNF rispetto all'altro e fra questi e l'ustekinumab. Il Gruppo di lavoro concorda sulla parziale sovrapposibilità delle loro indicazioni d'uso.

Il gruppo di lavoro inoltre ha identificato alcuni elementi di cui tenere conto nella scelta del farmaco sul singolo paziente:

- frequenza e via delle somministrazioni
- rapidità di raggiungimento dell'effetto
- anamnesi farmacologica

La scelta del principio attivo potrà, a parità di opportunità clinica, tenere conto anche del bilancio costo beneficio.

## **Benefici e rischi del trattamento**

### **Descrizione degli studi disponibili**

Oltre che negli studi di fase I e II l'ustekinumab è

stato studiato in due studi registrativi (PHOENIX 1 e PHOENIX 2) in cui il farmaco è stato confrontato col placebo e in uno studio di confronto con etanercept (ACCEPT). Nei tre studi l'endpoint primario è la proporzione di pazienti che ottengono un miglioramento del PASI di almeno il 75% rispetto al basale (PASI<sub>75</sub>) alla settimana 12 ovvero a breve termine.

Nei 3 studi disponibili, i pazienti arruolati presentavano un punteggio PASI compreso tra 19,4 e 20,5, una BSA > 25 % e un punteggio DLQI compreso tra 11,1 e 12,6. Circa un terzo (PHOENIX 1) ed un quarto (PHOENIX 2) dei pazienti presentava artrite psoriasica (PsA).

Studio **PHOENIX 1**: è un RCT di 766 pazienti, affetti da psoriasi da circa 20 anni e considerati candidati alla fototerapia o ad una terapia sistemica; oltre il 90% era già stato trattato con farmaci topici, oltre il 50% con farmaci convenzionali (psoraleni + UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e oltre il 50% con farmaci biologici (etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab). Lo studio è diviso in tre fasi:

- nella 1° fase (settimane 0 - 12) due dosaggi del farmaco attivo (45 mg e 90 mg) vengono somministrati alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane e confrontati col placebo (alle settimane 0 e 4);
- nella 2° fase (settimane 12 - 40) i pazienti del gruppo placebo vengono randomizzati a ustekinumab (45 mg o 90 mg) ogni 12 settimane; alla settimana 28 è prevista una rivalutazione: se PASI < 50 i pazienti devono abbandonare lo studio, se PASI è compreso tra 50 e 75 viene aumentata la frequenza delle somministrazioni (ogni 8 settimane), se PASI ≥ 75 continua la somministrazione ogni 12 settimane.
- nella 3° fase (settimane 40 - 76) viene valutata la durata dell'effetto farmacologico alla sospensione attraverso un complesso sistema di randomizzazione fra il trattamento attivo ed il placebo. Alla 40° settimana i pazienti originariamente randomizzati alla terapia con ustekinumab, che avevano raggiunto un PASI 75 durante le settimane 28 - 40 (risposta a lungo termine), sono stati nuova-

mente randomizzati e assegnati a ustekinumab, somministrato ogni 12 settimane o al placebo (vale a dire, sospensione della terapia) mentre quelli originariamente trattati col placebo sono stati randomizzati al trattamento attivo (45 e 90 mg). Qualora i pazienti assegnati al placebo avessero presentato una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI ottenuto alla settimana 40 potevano ricominciare la somministrazione di ustekinumab con lo schema posologico originale.

### Risultati

Alla settimana 12, l'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 67,1% (171/255pz) e 66,4% (170/256 pz) vs 3,1% (8/255 pz);  $p < 0,0001$ ). L'efficacia si mantiene nel tempo ed è possibile osservare che il massimo dell'effetto si raggiunge dopo 12 settimane. Alla settimana 40, la percentuale di pazienti che ha mantenuto il PASI<sub>75</sub> è risultata maggiore per quelli che hanno continuato la terapia rispetto a quelli che l'hanno sospesa ( $p < 0,0001$ ). Alla sospensione si ha infatti un progressivo calo di effetto che si accentua a partire dalla 52<sup>a</sup> settimana (12 settimane dopo la sospensione del trattamento); tale dato però è stato calcolato sulla metà dei pazienti ed è rappresentato solo graficamente. Inoltre gli intervalli di confidenza del miglioramento del PASI 75 per i pazienti che hanno sospeso la terapia sono molto ampi ad indicare una marcata variabilità del dato. Infine non sono stati riportati i risultati relativi ai 187 pazienti con risposta parziale che alla settimana 28 hanno intensificato la frequenza della dose da ogni 12 ad ogni 8 settimane.

Studio **PHOENIX 2**: è un RCT di 1230 pazienti affetti da psoriasi da circa 20 anni e considerati candidati alla fototerapia o ad una terapia sistemica, oltre il 50% era stato già trattato con farmaci convenzionali (psoraleni+ UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e circa il 38% con farmaci biologici (etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab). Anche in questo caso lo studio prevedeva:

- nella 1° fase (settimane 0 - 12) due dosaggi del farmaco attivo (45 mg e 90 mg) somministrati alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane e confrontati col placebo (alle settimane 0 e 4);
- una fase di crossover da placebo a ustekinumab (settimane da 12 - 28) in cui i pazienti del gruppo placebo sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16, poi ogni 12 settimane.
- Una terza fase (settimane da 28 - 52). che prevede la possibilità di somministrare ustekinumab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane a seconda della risposta clinica. Alla settimana 28, i pazienti con una risposta parziale (PASI tra 50 e 75) sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab ogni 8 oppure ogni 12 settimane, mentre i pazienti con PASI<sub>75</sub> hanno continuato ad assumere ustekinumab ogni 12 settimane e i pazienti con PASI < 50 sono stati eliminati dallo studio. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane.

### Risultati

Alla settimana 12, l'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 66,7% (273/409pz) e 75,7% (311/411pz) vs 3,7% (15/410pz);  $p < 0,0001$ ). I pazienti con risposta parziale alla settimana 28, se confrontati con i pazienti che hanno ottenuto PASI > 75, hanno un peso corporeo maggiore (96,2 kg vs 88,8 kg), hanno risposto in misura minore alle precedenti terapie a base di almeno un farmaco biologico (21,5% vs 12,1%) ed hanno una più alta incidenza di artrite psoriasica (34,8% vs 22,2%). Considerando il dosaggio 90 mg, la somministrazione ogni 8 settimane si è rivelata più efficace rispetto alla somministrazione ogni 12 settimane sia in termini di numero di visite necessarie a verificare il raggiungimento del PASI<sub>75</sub> (2,63 visite vs 1,58;  $p=0,014$ ) sia in termini di percentuale di pazienti con PASI<sub>75</sub> alla settimana 52 (68,8% vs 33,3% ;  $p=0,004$ ). Tale risultato non è stato tradotto nella pratica clinica e la posologia raccomandata è di 45 mg alle settimana-

ne 0 e 4, poi ogni 12 settimane. Considerando invece i pazienti che hanno assunto la dose di 45 mg l'analisi dei medesimi esiti non evidenzia alcuna differenza. C'è inoltre da osservare che il numero di pazienti con PASI fra 50 e 75 sottoposti a tale valutazione sono in realtà un numero molto limitato.

Studio **ACCEPT**: un RCT di confronto verso etanercept in cui sono stati arruolati 903 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo con caratteristiche sovrapponibili ai pazienti arruolati negli studi PHOENIX 1 e 2. Circa due terzi dei pazienti arruolati erano uomini, con età media di 45 anni, affetti da psoriasi da circa 19 anni, BSA media intorno al 20% e PASI medio di circa 20; oltre il 50% era stato già trattato con farmaci convenzionali (PUVA, MTX, ciclosporina) e circa il 12% con farmaci biologici (alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab). I pazienti reclutati in questo studio, non avevano risposto o si erano mostrati intolleranti o presentavano controindicazioni ad almeno un trattamento sistemico convenzionale (metotressato, ciclosporina o PUVA)

Lo studio è in tre fasi:

- la prima fase di confronto fra ustekinumab ed etanercept (settimane 0 – 12) in cui i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 3:5:5 a ricevere ustekinumab 45 mg o 90 mg (alle settimane 0,4) oppure etanercept ad alte dosi ovvero 50 mg / 2 volte alla settimana per 12 settimane;
- la seconda fase di interruzione del trattamento (settimane 12 – 16) in entrambi i bracci in cui alla 12° settimana ai pazienti trattati con etanercept che non hanno ottenuto una risposta soddisfacente alla terapia (PGA score  $\geq 3$ ) vengono somministrati 90 mg di ustekinumab alle settimane 16 e 20; anche i pazienti dei gruppi ustekinumab (45 e 90 mg) che non hanno ottenuto una risposta soddisfacente (170 pz con 45 mg e 270 pz con 90 mg) vengono trattati con un'ulteriore dose di ustekinumab (rispettivamente di 45 e 90 mg) alla settimana 16. Il trattamento è stato invece interrotto alla settimana 12 nei pazienti con psoriasi giudicata scomparsa, minima o lieve (PGA score  $\leq 2$ ); per

questi pazienti era prevista una ripresa del trattamento con ustekinumab in caso di ricomparsa di psoriasi moderata, marcata o severa.

- la terza fase in cui tutti i pazienti assumono ustekinumab 45 o 90 mg (settimane 16 – 44).

Il follow-up è a 64 settimane.

L'endpoint primario è la frequenza di pazienti che ottengono un PASI 75 rispetto al basale alla settimana 12.

## Risultati

I risultati dello studio hanno dimostrato la superiorità di ustekinumab rispetto ad etanercept; infatti l'endpoint primario alla 12° settimana è stato raggiunto nel 67,5% (141/209 pz) nel gruppo ustekinumab 45 mg, nel 73,8% (256/347 pz) nel gruppo ustekinumab 90 mg e nel 56,8% (197/347 pz) nel gruppo etanercept (rispettivamente  $p=0,01$  e  $p < 0,001$ ). La ricomparsa della sintomatologia dopo sospensione nei responders si è verificata in un tempo mediano di 14 settimane nei trattati con ustekinumab 45 mg, dopo 18 settimane nei trattati con 90 mg e di 7 settimane nei trattati con etanercept.

## Rischi

Da un'analisi degli studi registrativi di fase II e III descritti nell'EPAR dell'EMA (EPAR rev.3 del 15/04/2010) sono riportati i risultati sulla sicurezza di ustekinumab (45 o 90 mg) relativi a 2.266 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche, di cui 1.970 trattati per almeno 6 mesi, 1.285 per almeno un anno e 373 per almeno 18 mesi. Nelle prime 12 settimane, se si analizzano i soli studi di fase III (PHOENIX 1 e 2) l'incidenza di eventi avversi è sovrapponibile nei tre gruppi di trattamento, mentre un'analisi degli studi di fase II evidenzia una maggiore frequenza di eventi avversi gravi nei trattati con ustekinumab (3,6% vs 1,5%). I confronti oltre la 12° settimana sono difficoltosi per la mancanza del gruppo placebo.

Se si analizzano gli studi nella loro intera durata mediamente la percentuale di sospensione dell'ustekinumab è stata di circa il 3% senza differenze fra le due dosi impiegate.

Complessivamente oltre il 50% dei pazienti arruolati

ha mostrato almeno un evento avverso: gli eventi avversi registrati con una frequenza superiore al 9% sono stati infezioni e infestazioni (circa 26%), mal di testa e vertigini (9,6%), disordini muscolo scheletrici e del tessuto connettivo quali artralgia, mal di schiena e mialgia (9,4%), disturbi generali e reazioni al sito di iniezione (9,1%).

E' stato inoltre descritto nel 4% dei pazienti trattati lo sviluppo di anticorpi anti-ustekinumab.

Gli eventi avversi gravi più frequenti sono infezioni ed eventi cardiovascolari (decesso, IMA o ictus), che si sono verificati rispettivamente nell'1% e nel 0,4% dei casi. Nello studio PHOENIX 1 con la dose più alta (90 mg) si sono verificati un caso di infezione grave ed un decesso improvviso correlato a cardiomiopatia, avvenuto 5 giorni dopo la somministrazione della 2° dose di ustekinumab. Nello studio PHOENIX 2 due pazienti sono deceduti entro la settimana 52, probabilmente per cause non dovute al farmaco.

Nello studio di confronto con etanercept, nelle prime 12 settimane la frequenza di pazienti con almeno un evento avverso è stata simile nei tre gruppi di trattamento (70% etanercept, 66% ustekinumab 45 mg e 69,2% 90 mg), così come la frequenza di pazienti che ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi (rispettivamente 2,3%, 1,9% e 1,2%). La percentuale di pazienti con reazione al sito di iniezione è maggiore per etanercept che per ustekinumab (rispettivamente 24,8% , 4,3% e 3,7%). Anche l'incidenza di infezioni è stata simile nei tre gruppi di trattamento (rispettivamente 29,1%, 30,6% e 29,7%). Le principali controindicazioni o avvertenze d'uso presenti in scheda tecnica sono elencate nella tabella .

**In particolare ustekinumab è controindicati in caso di tubercolosi attiva. I pazienti in terapia con ustekinumab, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento**

Inoltre in tutti i candidati al trattamento con ustekinumab andrebbe valutata la presenza di infezione tubercolare latente. In caso positivo si dovranno seguire le regole già presentate nella linea guida regionale (Linee guida terapeutiche n.1. *Assessorato alla Sani-*

*tà e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna, ottobre 2009)*

**Tabella 4. Ustekinumab: controindicazioni e reazioni avverse presenti in scheda tecnica.**

Controindicazioni assolute
Infezione attiva, clinicamente rilevante. Ustekinumab è controindicati in caso di tubercolosi attiva.
Precauzioni d'impiego
Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego in pazienti affetti da <b>un'infezione cronica</b> o con anamnesi positiva per infezione ricorrente. È necessario informare i pazienti di richiedere una consulenza medica, se osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario monitorarlo attentamente ed ustekinumab non deve essere somministrato fino a che l'infezione non si risolve. Vista la mancanza di dati è preferibile evitare l'uso di ustekinumab in <b>gravidanza</b> . Le donne in età fertile devono usare efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento e fino a 15 settimane dopo la sua sospensione. Non sono stati condotti studi clinici che hanno incluso pazienti con un'anamnesi positiva per <b>neoplasie</b> o in cui il trattamento con ustekinumab è continuato nonostante l'insorgenza di neoplasie. Occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento con tale farmaco in pazienti con anamnesi positiva per neoplasia negli ultimi 5 anni. Si raccomanda di non somministrare <b>vaccini virali</b> o batterici vivi in concomitanza con il trattamento. La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab in associazione ad altri immunosoppressori, compresi gli agenti biologici o la fototerapia, non sono state valutate. Non sono stati condotti studi specifici nei pazienti affetti da disfunzione renale o epatica
Reazioni avverse
<b>Molto comuni</b> ( $\geq 1/10$ ) : infezione delle vie respiratorie superiori, rinfaringite <b>Comuni</b> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ): cellulite, infezione virale delle vie respiratorie superiori, depressione, capogiri, cefalea, patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche, dolore faringolaringeo, congestione nasale, diarrea, prurito, lombalgia, mialgia, affaticamento, eritema nel sito di iniezione
Esami raccomandati prima di iniziare il trattamento
Emocromo con formula leucocitaria, enzimi epatici, PCR, creatininemia, sedimento urinario, test di gravidanza, HBV/ HCV, HIV, screening per la tubercolosi con Rx torace e test alla tubercolina e/o dosaggio ematico di interferone gamma.

## Costi

Il prezzo ex-factory di una fiala di ustekinumab 45 mg sc (unico dosaggio in commercio) è di 2.842,88 €, pertanto il costo annuo per trattare un paziente di 70 kg si aggira intorno a 14.214,4 € (primo anno) e di 12.224 € (anni successivi). Il costo annuale della terapia con infliximab 100 mg ev ogni 8 settimane è di circa 12.200 €, con adalimumab 40 mg sc ogni 2 settimane di circa 12.200 € e con etanercept alla dose di 50 mg/settimana sc è di circa 12.500 € (tale spesa può aumentare quando è necessario ricorrere al dosaggio di 50 mg x 2),

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Documentazione di mancata o inadeguata risposta ad almeno 3 trattamenti sistemici e/o presenza di specifiche controindicazioni agli stessi.
- Documentazione delle motivazioni che hanno portato alla scelta dell'ustekinumab.
- Compilazione trimestrale di una scheda di monitoraggio clinico e risultati ottenuti espressi come % di raggiungimento di PASI<sub>75</sub> e PASI<sub>50</sub>.
- Percentuale di pazienti che non hanno raggiunto un PASI<sub>50</sub> alla 28° settimana di trattamento con ustekinumab.

## Bibliografia

- EPAR rev. 3 (15/04/2010) (disponibile al sito <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/stelara/stelara.htm>)
- Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *NEJM* 2010; 362:118-28
- Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.1. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, ottobre 2009
- Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665 – 74.
- Papp KA, Langley LG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–84



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

ORMONE PARATIROIDEO

Giugno 2010

## Ormone paratiroideo

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato (ultima pubblicazione aprile 2009) l' Ormone Paratiroideo (PTH 1-81) con la seguente indicazione "trattamento dell'osteoporosi accertata nelle donne in post-menopausa. È stata dimostrata una riduzione significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali, ma non delle fratture femorali".

La nota 79, aggiornata nell'agosto 2009, considera per l'ormone paratiroideo la prescrivibilità in due condizioni cliniche:

- *“Soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato/vitamina D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore.*
- *Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della Nota 79 (alendronato, alendronato/vitamina D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore (o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale).*

La Nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.”

Va notato inoltre che le indicazioni contenute nella scheda tecnica menzionano l'osteoporosi nelle donne in postmenopausa mentre la nota recita genericamente "soggetti" e quindi teoricamente si applicherebbe anche al sesso maschile.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La terapia dell'osteoporosi si basa sull'utilizzo di calcio e vitamina D e, per la profilassi primaria e secondaria di fratture osteoporotiche, di bifosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, acido zoledronico), ranelato di stronzio e raloxifene. Il ruolo attuale degli estrogeni nella terapia dell'osteoporosi andrebbe considerato come marginale.

Per i casi particolarmente gravi e/o resistenti agli altri trattamenti è disponibile il frammento attivo 1-34 del PTH (teriparatide).

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia del PTH in donne con osteoporosi in post-menopausa è stata valutata in 3 RCT principali includendo un totale di 2.976 donne; il farmaco è stato confrontato con placebo<sup>1,2</sup> e/o con alendronato<sup>3,4</sup>. Un ulteriore RCT ha valutato l'effetto del PTH 1-84 con dosi settimanali in un campione di 50 donne post-menopausa ma non osteoporotiche<sup>5</sup>.

Il primo studio vs.placebo<sup>1</sup> aveva analizzato, in 217 donne osteoporotiche in postmenopausa, l'effetto di diverse dosi di PTH 1-84 sui marcatori di rimodellamento osseo e sulla BMD a livello lombare e coxo-femorale.

La dose di 100 µg/die per via s.c. aveva indotto un aumento della BMD (L1-L4) del 7,8 % rispetto ai valori basali, l'incremento era già significativo dopo solo 3 mesi, l'incremento conseguito con le dosi minori (75 e 50 µg) era ai limiti della significatività rispetto al basale, ma il risultato conseguito dalla dose di 100 µg era significativamente superiore. A livello femorale i risultati sono meno univoci e di difficile interpretazione. L'effetto dei 100 µg non raggiungeva la significatività statistica né a 6 mesi, né a 12 mesi; la dose di 75 µg forniva i risultati migliori: + 1,8% a 6 mesi e + 1,9% a 12 mesi (p< 0,05 vs basale e vs placebo).

Gli autori sottolineano come l'incremento della BMD (densità minerale rapportata ad una superficie in cm<sup>2</sup>) in realtà sottostimi l'effetto ottenuto in quanto l'aumento del contenuto minerale osseo totale (BMC) sarebbe superiore essendovi un aumento bidimensionale della superficie ossea.

Lo studio più importante è lo studio TOP<sup>2</sup> che ha valutato l'efficacia di PTH 1-84 alla dose di 100 µg die per via s.c vs. placebo in 2532 donne con osteoporosi (T score medio -3): nel campione studiato la percentuale di donne con fratture prevalenti era relativamente bassa (19 %). La percentuale di adesione decisamente bassa (67%) ha privato lo studio di un terzo dei risultati e questo si è tradotto in una decisione arbitraria



nell'applicazione del criterio di analisi *intention to treat*. Dopo un periodo di 18 mesi sono state riscontrate fratture vertebrali in 42 donne trattate con placebo (3,4%) e in 18 donne trattate con PTH (1,4%). I ricercatori hanno elaborato diverse analisi della riduzione di rischio: solo considerando pari a 0 il rischio delle donne perse al follow-up, il trattamento con PTH risultava efficace nel prevenire le fratture vertebrali ( $p < 0,001$  ARR - 2.0; NNT 51). Nessuna differenza è stata riscontrata per le fratture non vertebrali. Considerando i risultati ottenuti nel solo sottogruppo di pazienti con fratture prevalenti sono state riscontrate 21 nuove fratture (8.9%) nelle donne che avevano assunto placebo e 7 nelle trattate con PTH (4,2%: AAR -4,7%  $p < 0,04$  NNT 22).

A causa della elevata percentuale di dati perduti al follow-up e per le opinabili assunzioni di rischio in tali pazienti, la affidabilità delle conclusioni dello studio è quantomeno discutibile.

La densità minerale ossea (BMD) era aumentata a livello del tratto lombare della colonna vertebrale e del collo femorale in modo statisticamente significativo.

Lo studio PaTH<sup>3</sup> ha confrontato l'effetto della associazione di PTH1-84 (100 µg sc/die) con alendronato (10 mg os/die) vs. i farmaci somministrati singolarmente in un campione di 238 donne osteoporotiche in menopausa.

Dopo il primo periodo di 1 anno, la somministrazione del solo PTH ha indotto un aumento del 6% della BMD in sede vertebrale non significativamente superiore rispetto al 4,1% ottenuto col solo alendronato o con l'associazione alendronato + PTH.

Nel secondo anno di studio venivano valutati i risultati di 4 diversi gruppi : - PTH 1°anno vs Alendronato 2°anno; - PTH 1°anno vs placebo 2°anno - PTH+alendronato 1°a. vs Alendronato 2°a.; - Alendronato 1° e 2° anno. Le pazienti che avevano assunto alendronato nel 2° anno hanno mostrato un ulteriore incremento (+12,6% totale) mentre nel gruppo PTH placebo nell'anno 2 c'è stata una perdita della BMD (da + 6% dopo i primi 12 mesi a + 4,1 % dopo 24 mesi).

In sede femorale l'incremento della BMD è stato riscontrato solo nei gruppi che avevano assunto alendronato. Nel radio distale la BMD si è ridotta nelle donne trattate con solo PTH, ma non nelle donne trattate con Alendronato .

Recentemente sono stati resi noti i risultati relativi ad una nuova modalità di somministrazione monosettimanale del PTH: studio POWR<sup>5</sup>. La popolazione studiata era composta da 50 donne in postmenopausa con T score compreso tra -1 e -2 randomizzate a ricevere una dose s.c. settimanale di 100 mcg di PTH per 11 mesi (dopo un mese di dosi giornaliere) o placebo. Al termine dello studio il gruppo di donne trattate aveva BMD Lombare + 2,1 % vs. placebo ( $p = 0,03$ ) volumetria vertebrale + 3,8 % ( $p = 0,08$  vs placebo), miglioramento del volume trabecolare radiale vs. placebo ( $p < 0,04$ ). I marcatori miglioravano nettamente dopo il primo mese, mantenendo un miglioramento nei mesi successivi. Non si è osservato alcun effetto favorevole sulla BMD e sul volume osseo dell'anca, né sullo spessore trabecolare al radio.

Non esistono al momento risultati pubblicati da studi sul PTH 1-84 nel sesso maschile o nella prevenzione delle fratture in pazienti trattati con glucocorticoidi.

### **Ruolo in terapia**

I dati attualmente disponibili su end-points clinicamente rilevanti provengono essenzialmente da un solo studio vs. placebo e mostrano – con doverose riserve metodologiche - un effetto statisticamente significativo solo sulle fratture vertebrali in una popolazione di donne osteoporotiche prevalentemente in prevenzione primaria. Le problematiche metodologiche dello studio citato con dimostrata inefficacia nella prevenzione delle fratture di femore o di polso e la assenza di dati nella prevenzione delle fratture da cortisonici, limitano fortemente il potenziale ruolo del PTH 1-84 che non può essere ritenuto sovrapponibile al farmaco di riferimento (teriparatide) nella prevenzione delle fratture da fragilità. Inoltre, la assenza di studi di confronto con le terapie standard su end-points clinicamente rilevanti rende difficile definirne il ruolo in terapia.

Gli studi su end-points surrogati come BMD e marcatori di rimodellamento osseo, mostrano una potenziale riduzione di efficacia nella associazione ed in ogni caso un effetto sfavorevole sulla mineralizzazione del radio distale ed una efficacia dubbia sulla BMD femorale.

Vista la lunga durata del loro effetto, in assenza di studi che dimostrino il contrario, non è possibile escludere che anche il pretrattamento con bisfosfonati possa precludere l'efficacia del PTH 1-84 rendendo discutibile l'impiego del PTH dopo intolleranza o documentata inefficacia di un bisfosfonato (pur se riconosciuto dalla nota 79).

La dimostrazione di un beneficio rispetto agli altri trattamenti disponibili in termini di riduzione delle fratture vertebrali in pazienti con situazioni cliniche di gravità elevata, con fratture multiple e T score molto basso

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

ammette - in questa precisa tipologia di paziente - un impiego in prima linea del PTH, analogamente a quanto espresso per la teriparatide.

Data l'assenza di effetti protettivi sulle fratture non vertebrali non esistono motivi per preferire l'impiego in prima scelta del PTH 1-84 in donne con demineralizzazione (T score  $\leq$  - 3) severa in prevenzione primaria.

I dati dello studio POWR sulla somministrazione monosettimanale del PTH sono potenzialmente interessanti per le possibili implicazioni pratiche di comodità di somministrazione e di risparmio di risorse, ma vanno al momento intesi come preliminari in quanto ottenuti solo su esiti surrogati e in assenza di efficacia in sede femorale.

Va inoltre sottolineato che:

- lo studio TOP è stato condotto su un campione di 2532 donne osteoporotiche dove la percentuale di donne con pregressa frattura è limitata al 18%; un confronto indiretto tra le percentuali di eventi o gli NNT calcolati per PTH 1-84 in questo studio e teriparatide nello studio FPT (dove oltre l'80% aveva fratture vertebrali multiple) è < metodologicamente discutibile.
- per quanto riguarda le fratture non vertebrali, in base ai dati disponibili, la terapia con PTH 1-84 non pare comportare reali vantaggi in termini di efficacia e sicurezza rispetto a farmaci con un ruolo in terapia più consolidato.

### Costo

Sei mesi (26 settimane) di trattamento con 100 µg/die di PTH 1-84 costano 3253 € al pubblico (1971 € all'ospedale) rispetto ai 3458 € al pubblico (2093 € all'ospedale) per la teriparatide (20 µg/die) e ai 126 € richiesti per la terapia con 70 mg di alendronato una volta alla settimana.

Pertanto il trattamento massimo previsto di 18 mesi costerebbe all'ospedale 5913 €

### Sicurezza

Gli studi clinici disponibili mostrano con una certa frequenza effetti avversi<sup>2</sup>; un'analisi comparativa documenta una interruzione del trattamento in una percentuale di pazienti superiore a quella registrata per teriparatide, bisfosfonati o ranelato di stronzio.

Gli studi preclinici hanno evidenziato la comparsa di osteosarcoma per somministrazione protratta di teriparatide nel ratto<sup>6</sup>. Il riscontro è avvenuto principalmente per dosi molto elevate, ma anche dosi di solo 3 volte superiori a quelle impiegate nell'uomo hanno causato osteosarcoma per cui la prudenza è necessaria<sup>7</sup>.

Gli unici due casi di osteosarcoma nella specie umana descritti a seguito di esposizione alla teriparatide – per la quale esiste un utilizzo al momento superiore - si sono sviluppati in segmenti ossei sottoposti a radioterapia o in pazienti a rischio per altri motivi<sup>8</sup>. Anche se i dati di monitoraggio non hanno fornito ad oggi alcuna segnalazione di osteosarcoma in pazienti trattati con il PTH 1-84, questa osservazione impone comunque cautela. In particolare è necessaria una particolare attenzione nella raccolta dell'anamnesi per i diversi fattori di rischio che controindicano la somministrazione di PTH 1-84 quali la pregressa radioterapia, il morbo di Paget o le condizioni con elevazione inspiegata della fosfatasi alcalina.

### Conclusioni

Allo stato attuale delle conoscenze, la CRF non ravvisa elementi di vantaggio terapeutico per l'inclusione del PTH 1-84 nel PTR per le seguenti ragioni:

- rispetto al farmaco di riferimento (teriparatide) non esistono studi di confronto diretto;
- le evidenze disponibili su esiti clinicamente rilevanti derivano da un unico studio vs placebo di qualità metodologica discutibile, in cui il farmaco si è dimostrato superiore al placebo nella prevenzione delle fratture vertebrali, ma non nelle fratture di femore e di polso. La casistica studiata, a differenza del farmaco di riferimento inoltre non comprende pazienti in terapia cortisonica e riguarda quasi esclusivamente donne osteoporotiche in prevenzione primaria.

## **Bibliografia**

1. Hodsman AB et al Efficacy and safety of human PTH (1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5212-5220
2. Greenspan S et al Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis Ann Int Med 2007; 146: 326-339 Black D et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis New Engl J Med. 2003; 349: 1207-1215
3. Black D et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis New Engl J Med. 2005; 353: 555-565
4. Black D et al Randomized trial of once weekly parathyroid Hormone (1-84) on bone mineral density and remodeling J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2166-2172
5. Vahle JL et al. Bone neoplasm in F344 rats given teriparatide are dependent on duration of treatment and dose Toxicol Pathol 2004; 32: 426-438
6. Kuijpers G et al Preclinical data on rat osteosarcoma were not dismissed BMJ 2002; 324: 1218
7. Subbiah V et al Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. Osteoporos Int. 2009; e- pub DOI 10.1007/s00198-009-1004-0.

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 giugno 2010



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

ORMONE PARATIROIDEO

Giugno 2010

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

RUFINAMIDE

Luglio 2010

### Rufinamide

#### Indicazioni registrate

La rufinamide è indicata come terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut, in pazienti di età pari o superiore a 4 anni.

#### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

L'acido valproico è autorizzato come farmaco di prima linea. Lamotrigina, felbamato e topiramato sono invece autorizzati come terapia aggiuntiva in pazienti refrattari o intolleranti agli altri antiepilettici. Ad ogni modo, la maggior parte dei casi di sindrome di Lennox-Gastaut è resistente alla terapia.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione in realtà è ignoto, come per per la maggior parte degli antiepilettici. Studi in vitro mostrano che la rufinamide potrebbe avere un effetto inibitorio sui potenziali d'azione sodio-dipendente.

#### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione è stata concessa sulla base di un singolo trial clinico controllato e randomizzato<sup>1, 2</sup>, in doppio cieco. Sono stati arruolati 138 pazienti dai 4 ai 30 anni per una durata del trattamento complessiva di 12 settimane. La rufinamide è stata aggiunta ad un regime fisso di terapia costituito da uno fino a tre farmaci antiepilettici (in genere acido valproico, lamotrigina o topiramato).

Sebbene nessun paziente abbia avuto un controllo completo delle crisi, è stata registrata:

- una riduzione complessiva delle crisi del 32,7% nei trattati rispetto al 11,7% dei placebo;
- una riduzione delle crisi tonico-atoniche del 41% nel braccio dei trattati con rufinamide rispetto al pre-trattamento vs un aumento dell'1% nel braccio placebo;
- una riduzione della gravità delle crisi, secondo una valutazione del genitore/osservatore, nel 53% dei pazienti nel braccio trattato con rufinamide rispetto ad un 30% registrato nel braccio placebo.

#### Costo

Il costo per 30 giorni di terapia con rufinamide è 415 euro (dose media: 1800 mg/die), con valproato è pari a 50,28 euro.

#### Sicurezza

Il 9% dei pazienti appartenenti al gruppo dei trattati ha interrotto il trattamento per effetti collaterali, mentre non si sono registrati casi del genere nel gruppo placebo.

Gli effetti collaterali più comuni sono stati: sonnolenza ( 24% rufinamide vs 12% placebo) e vomito ( 21% vs 6%).

Esistono interazioni farmacologiche importanti con la rufinamide e, quindi, da non sottovalutare:

- il valproato può far aumentare il livello plasmatico di rufinamide del 70%;
- la rufinamide può far aumentare le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina .

#### Conclusioni

Come per molti antiepilettici, gli endpoint considerati sono costituiti dalla frequenza delle crisi, mentre non vengono valutati gli effetti del trattamento sulla qualità di vita dei pazienti o sul loro inserimento sociale, ovvero sul carico assistenziale per i familiari. Pertanto, è difficile considerare nel complesso l'efficacia del trattamento sulla vita dei pazienti, tenendo anche conto degli effetti collaterali.

Tuttavia, nel caso specifico della rufinamide, si può ritenere che un vantaggio non trascurabile sia correlato alla riduzione della frequenza delle crisi atoniche, con conseguente riduzione di traumatismi secondari da caduta a carico del paziente. In considerazione della indicazione "orfana" del farmaco, pur nella limitatezza delle evidenze disponibili, la CRF si esprime a favore dell'inserimento in PTR della rufinamide. La disponibilità di altri trattamenti di uso consolidato nella sindrome di Lennox-Gastaut, suggerisce alla CRF di limitare la prescrizione della rufinamide al trattamento di pazienti refrattari o intolleranti ad altri antiepilettici

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

assunti in maniera ottimale e per un periodo di tempo adeguato e di vincolare la prescrizione alla compilazione di una RMP.

### **Bibliografia**

1. T.Glauser, G. Kluger, R. Sachdeo et al Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology, 2008 ; 70:1950-1958.
2. Micromedex

Documento approvato nella seduta della CRF del 22 luglio 2010

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

Documento relativo a:

SUGAMMADEX

Luglio 2010



## Sugammadex

### Indicazioni registrate

“Inversione del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio o vecuronio. Per la popolazione pediatrica: sugammadex è raccomandato solo per l’inversione di routine del blocco indotto da rocuronio in bambini e adolescenti”.

### Meccanismo d’azione

Sugammadex é una ciclodestrina modificata che lega in modo selettivo i bloccanti neuromuscolari steroidei (rocuronio, vecuronio) con cui genera un complesso molto stabile. Sottraendo tali bloccanti dal compartimento plasmatico, e riducendone la concentrazione a livello della placca neuromuscolare, è in grado di accelerare il recupero neuromuscolare.

### Inquadramento generale

I bloccanti neuromuscolari (*NeuroMuscular Blocking Agents o NMBA*) sono farmaci che bloccano specificatamente le giunzioni neuromuscolari e vengono utilizzati durante l’anestesia generale per consentire l’intubazione necessaria alla ventilazione meccanica e facilitare l’esecuzione dell’intervento.

Sulla base del loro meccanismo d’azione, gli NMBA vengono distinti in depolarizzanti e non depolarizzanti.

La succinilcolina agisce mimando l’azione dell’acetilcolina (il neurotrasmettitore naturale che determina l’attivazione della placca neuromuscolare): innesca il meccanismo di contrazione delle fibre muscolari con la comparsa di fascicolazioni transitorie e depolarizzazione prolungata poiché viene idrolizzata più lentamente dell’acetilcolina, provocando il blocco neuromuscolare con paralisi flaccida. È il miorilassante ad azione più rapida tra quelli in uso e viene utilizzato soprattutto quando sono richiesti una rapida insorgenza e una breve durata d’azione, come nel caso in cui sia necessario solamente per consentire l’intubazione tracheale. Non esistono farmaci in grado di antagonizzarlo e, quindi, il recupero può essere soltanto spontaneo per effetto delle pseudocolinesterasi plasmatiche.

I NMBA non depolarizzanti agiscono bloccando in maniera competitiva i recettori nicotinici dell’acetilcolina: a questa categoria appartengono i farmaci steroidei (vecuronio e rocuronio) e i benzilisochinolinici (atracurio, cisatracurio, mivacurio). Presentano un effetto prolungato e devono essere antagonizzati rapidamente in caso di intubazione difficile imprevista e impossibilità a ventilare il paziente (*Cannot Intubate, Cannot Ventilate o CICV*) e al termine dell’intervento per ripristinare la respirazione spontanea.

La valutazione clinica del recupero neuromuscolare (per esempio la capacità di tenere la testa o la gamba sollevata per 5 secondi, capacità di restituire la stretta di mano per 5 secondi) non è spesso sufficiente a rilevare con sufficiente sensibilità la PORC (*Post-Operative Residual Curarization*). E’ quindi fortemente raccomandato il monitoraggio strumentale: la tecnica più utilizzata è il *Train-Of-Four ratio* (TOF) basata su misurazioni del libero movimento del pollice. Consiste nella somministrazione di 4 stimoli sopramassimali ogni 0,5 secondi: in condizioni normali le 4 contrazioni evocate sono di intensità uguale, mentre in presenza di un blocco non depolarizzante avviene una riduzione sequenziale della loro ampiezza. Il *TOF ratio* è il rapporto tra la 4° e la 1° contrazione (T4/T1). Il blocco neuromuscolare, e la conseguente PORC, vengono solitamente considerati risolti quando il *TOF ratio* è  $> 0,9$ .

L’importanza del monitoraggio e dell’antagonismo farmacologico del blocco sono legati agli eventi avversi conseguenti come l’ aumentata incidenza di ab ingestis e di ipossiemia post-operatoria legata a ostruzione delle vie aeree superiori<sup>1,2,3</sup>.

### Trattamenti di riferimento disponibili

La classe di farmaci attualmente utilizzata per antagonizzare il blocco neuromuscolare indotto dai curarici è rappresentata dagli anticolinesterasici come la neostigmina e la fisostigmina che aumentano la concentrazione di acetilcolina a livello della placca. Vengono somministrati in associazione ad anticolinergici (atropina) per la prevenzione di bradicardia, scialorrea e altri effetti muscarinici indotti dall’anticolinesterasico.

### Evidenze disponibili e loro trasferibilità

Esistono 4 studi clinici randomizzati e controllati (RCT)<sup>4</sup> di fase III condotti in differenti *setting* anestesiológicos: 1) inversione del blocco neuromuscolare moderato, 2) inversione del blocco neuromuscolare profondo 3) inversione immediata.

Il primo studio ha confrontato il tempo di recupero dal **blocco neuromuscolare moderato** mediante sugammadex 2 mg/kg o neostigmina (associata a 0,5 mg/ml di glicopirrolato) alla ricomparsa del T2.

L'endpoint primario consisteva nel tempo intercorso tra la ricomparsa di T2 e il recupero del TOF (*Train Of Four*) a 0,9 dopo somministrazione di rocuronio 0,6mg/kg o di vecuronio 0,1 mg/kg. Il tempo di recupero (mediana) si è dimostrato significativamente più breve con sugammadex rispetto a neostigmina: rispettivamente 1,4 vs 17,6 minuti dopo rocuronio e 2,1 vs 18,9 minuti dopo vecuronio.

Anche il secondo RCT ha messo a confronto il tempo di recupero dal blocco neuromuscolare moderato somministrando sugammadex 2 mg/kg o neostigmina 50 mcg/kg alla ricomparsa di T2 e misurando il recupero del TOF a 0,9 dopo somministrazione di rocuronio 0,6 mg/kg oppure cisatracurio 0,15 mg/kg. I pazienti nel gruppo rocuronio + sugammadex hanno mostrato un tempo di recupero significativamente più breve (1,9 minuti) rispetto ai pazienti del gruppo cisatracurio + neostigmina (7,2 minuti).

L'inversione del **blocco neuromuscolare profondo** è stata valutata somministrando sugammadex 4 mg/kg o neostigmina 70 mcg/kg alla ricomparsa di 1-2 PTC (Conta Post-Tetanica<sup>a</sup>) dopo l'ultima dose di rocuronio 0,6mg/kg o vecuronio 0,1 mg/kg. Il tempo di recupero del TOF 0,9 è stato significativamente più veloce nel gruppo rocuronio-sugammadex (2,7 minuti) rispetto al gruppo rocuronio-neostigmina-glicopirrolato (49 minuti), e nel gruppo vecuronio-sugammadex (3,3 minuti) rispetto al gruppo vecuronio-neostigmina-glicopirrolato (49,9 minuti).

L'**inversione immediata** è stata valutata confrontando i tempi di recupero dal blocco neuromuscolare ottenuto con succinilcolina e con alte dosi di rocuronio 1,2 mg/kg (necessarie per poter ottenere condizioni di intubazione paragonabili a quelle che si hanno dopo somministrazione di succinilcolina) seguito dopo 3 minuti da sugammadex 16 mg/kg. Sono stati valutati i tempi di recupero del T1 al 10% e al 90%. Il tempo medio di recupero di T1 10%, che costituiva l'endpoint primario, è risultato significativamente inferiore per rocuronio + sugammadex (4,2 minuti) rispetto a succinilcolina (7,1 minuti). Anche il recupero di T1 90% è risultato essere significativamente più veloce con rocuronio + sugammadex (5,7 minuti) rispetto a succinilcolina (10,7 minuti).

La *Cochrane Review*<sup>5</sup> del 2009 intitolata “*Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade*” che ha analizzato 18 RCT e 1321 pazienti, conclude che il farmaco ha dimostrato di essere più efficace del placebo e della neostigmina nell'antagonizzare il blocco neuromuscolare indotto dai NMBA steroidei con analogo profilo di sicurezza (<1% di eventi avversi gravi). La revisione conclude con la necessità di studi di conferma eseguiti su popolazioni più vaste.

Due trial randomizzati successivi alla *Cochrane Review* confermano i dati degli studi registrativi:

1) Duvaldestin et al: A randomized, dose response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium or vecuronium induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2010 Jan 110(1) 74-82.

2) Khuenl-Brady et al: Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010 Jan 110(1) 64-73

Il documento NHS Scotland<sup>6</sup> pubblicato in Febbraio 2009 dal titolo “*ADVISE: Sugammadex is accepted for restricted use within Scotland for the immediate reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade*” raccomanda l'utilizzo del farmaco nell'inversione immediata del blocco neuromuscolare limitatamente all'adulto. Ne limita quindi l'indicazione alle condizioni di emergenza.

### Popolazione pediatrica

Solo 20 bambini (2-11 anni) sono stati trattati con sugammadex a diverse dosi e 4 con placebo. Le ADR più frequenti sono state vomito, che si è verificato in 9 soggetti con sugammadex e in 2 con placebo e dolore postoperatorio (6 vs 1). Negli adolescenti (25 trattati con il farmaco e 6 con placebo), il più frequente evento avverso è stato il dolore post operatorio (11 con sugammadex vs 3 con placebo), vomito (6 vs 3) e nausea (5 vs 1). Il *Risk Management Plan* prevede la conduzione di uno studio su soggetti pediatrici, che tuttavia non

<sup>a</sup> Modalità di stimolazione che permette di valutare il blocco neuromuscolare residuo quando non ci sia una risposta TOF: consiste in una stimolazione di 50 Hz per 5 secondi (un display visualizza il numero di risposte rilevate).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

risulta in corso. Negli studi su ratti é stata osservata una ritenzione del composto nel tessuto osseo e nei denti, probabilmente a causa del legame con l'idrossiapatite, che é la matrice inorganica di questi tessuti. In ratti giovani é stato osservato nei denti uno sbiancamento e danni alla formazione dello smalto, ma a livelli di esposizione superiori di 48-480 volte l'esposizione clinica a 4 mg/kg. Quindi sono necessari ulteriori dati prima di utilizzare il farmaco nella popolazione pediatrica (Dialogo sui farmaci, n. 1/2010).

### Sicurezza

Gli studi mettono in evidenza una buona tollerabilità del farmaco, analoga a quella dei trattamenti attualmente disponibili. Poiché negli studi condotti sono stati registrati eventi di allungamento del tratto QT, che tuttavia non hanno portato a torsioni di punta, occorre prestare attenzione qualora si intendano somministrare farmaci che influiscono sul tratto QT.

### Costi

Confezione miorilassanti	Dose intubazione/pz	Costo fiala in Euro (EF)
Succinilcolina 100 mg/2ml 1fl	1 mg/kg (1 fl)	0,20
Cisatracurio 10 mg/fl	0,15 mg/kg (1 fl)	5,68
Mivacurio 10 mg/fl	0,2 mg/kg (1-2 fl)	2,45
Vecuronio 10 mg/fl	0,08-0.1 (1 fl)	4,61
Rocuronio 50 mg/5ml 10fl	0,6 mg/kg (1 fl)	2,75

Confezione antagonisti	Dose/ pz (70 kg)	Costo fiala in Euro (EF)
Neostigmina 0,5 mg/ml 6fl	4-6 fl	0,11
Atropina 1 mg/fl	1 fl	0,074
Sugammadex 100 mg/2ml (10fl)	2-16 mg/kg (1-6 fl da 200 mg)	73,4

### Conclusioni

Nell'inversione del blocco moderato e profondo, il sugammadex ha dimostrato di determinare una riduzione statisticamente significativa del tempo intercorso dalla sua somministrazione al raggiungimento del recupero neuromuscolare ( $T_4/T_1=0,9$ ) rispetto alla neostigmina, tuttavia ad oggi non è possibile stabilire se tale riduzione determini un reale vantaggio clinico nella chirurgia elettiva mentre ciò che risulta evidente è la notevole differenza in termini di prezzo (a favore della neostigmina) rispetto ai trattamenti di uso consolidato.

Il sugammadex può tuttavia risultare utile qualora si renda necessaria una rapida inversione del blocco neuromuscolare, dopo somministrazione di rocuronio, nelle seguenti situazioni cliniche:

- antagonismo in emergenza in caso di intubazione difficile nella *Rapid Sequence Induction* (RSI);
- RSI in urgenza per i pazienti in cui l'impiego della succinilcolina sia controindicato o che sono a rischio di sviluppare reazioni avverse gravi in quanto affetti da iperpotassiemia, ferite gravi, ustioni gravi, grave degenerazione muscolare, miastenia e sindromi miasteniformi, malattie neuromuscolari, anamnesi personale o familiare di ipertermia maligna, atipia ereditaria della colinesterasi o con bassi livelli plasmatici di colinesterasi, obesi (BMI > 35) e BPCO severa (III e IV stadio).

La CRF esprime quindi parere favorevole all'inserimento del sugammadex nel PTR restringendone l'impiego alle sole condizioni di emergenza (punto a) e urgenza (punto b) sopra menzionate.

L'impiego nella popolazione pediatrica è sconsigliato salvo casi di assoluta necessità stante i pochi dati di efficacia disponibili e le incertezze sul profilo di sicurezza in questa categoria di pazienti.

Le farmacie ospedaliere delle Aziende che avranno inserito nei Prontuari locali il Sugammadex dovranno assicurare l'uso di emergenza secondo le modalità e i dosaggi previsti nel documento.

L'impiego in urgenza del farmaco dovrà essere tempestivamente seguito da una relazione sulle circostanze cliniche dell'utilizzo.

**Bibliografia**

1. Eriksson LI et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechano myography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035-43
2. Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis in respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000; 49: 455-462
3. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130-7
4. EMEA, Assessment report for Bridion. Doc. Ref.: EMEA/CHMP/317523/2008
5. Abrishami A, Ho J Wong J, Yin L, Chung F Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade (review) The Cochrane Collaboration 2009
6. NHS Sugammadex 100 mg/ml solution for injection 9 febbraio 2009

Documento approvato nella seduta CRF del 22 luglio 2010

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento PTR n.110 relativo a:*

<p><b>Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) per farmaci antimicotici sistemici</b></p>
--

Luglio 2010  
Revisione: Novembre 2010

**Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco**  
**Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) per farmaci antimicotici sistemici**

**CODICE SEZ. U.O.**

ASSISTITO ..... Data di nascita.....

Comune di residenza .....

Etichetta Codice nosografico

Codice fiscale .....

**- ALLA FARMACIA**

Diagnosi: Patologia di base  leucemia acuta  altra emopatia maligna  tumore solido  AIDS

HSCT  GVHD  Trapianto OS (.....)  altro: .....

Fattori di rischio:  diabete  BPCO grave  neutropenia

politrauma  plurioperato  IRC/IRA  epatopatia

Infezione fungina (sede)..... <input type="checkbox"/> provata <input type="checkbox"/> probabile <input type="checkbox"/> possibile
Isolamento Microbiologico: no <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> specificare Micete .....
<input type="checkbox"/> sangue <input type="checkbox"/> urine <input type="checkbox"/> espettorato <input type="checkbox"/> BAL <input type="checkbox"/> liquor <input type="checkbox"/> istologico <input type="checkbox"/> sierologia <input type="checkbox"/> altro .....

<input type="checkbox"/> neutropenia febbrile
---

consulenza specialistica no  sì  specificare

**PRESCRIZIONE**

<b>L- Amfotericina B</b> <input type="checkbox"/>	<b>Amfotericina B complesso lipidico</b> <input type="checkbox"/>	<b>Caspofungin</b> <input type="checkbox"/>
<b>Posaconazolo</b> <input type="checkbox"/>	<b>Voriconazolo</b> <input type="checkbox"/>	
DOSE CARICO -----	DOSE DI MANTENIMENTO -----	
DURATA PREVISTA: <input type="checkbox"/> 1° TRATTAMENTO x gg ..... <input type="checkbox"/> PROSECUZIONE x gg .....		
<input type="checkbox"/> 1° scelta <input type="checkbox"/> 2° scelta <input type="checkbox"/> 3° scelta		
se 2°/3° scelta antimicotico utilizzato in precedenza..... iniziato il / /		
Motivazione della scelta terapeutica		
<input type="checkbox"/> Terapia empirica neutropenia febbrile	<input type="checkbox"/> Terapia empirica micosi invasiva .....	
<input type="checkbox"/> Fallimento terapeutico dopo 96h	<input type="checkbox"/> Intolleranza .....	
<input type="checkbox"/> Profilassi*.....		

MEDICO ( timbro e firma)..... Data.....

<u>PARTE RISERVATA ALLA FARMACIA</u>
Quantità consegnata (max per 5 giorni di terapia) .....
Firma di chi ritira ..... Il Farmacista .....

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Richiesta Motivata Personalizzata (RMP) per farmaci antimicotici sistemici

ASSISTITO .....

**1. Infezione fungina invasiva provata:**  a evidenza istologica dell'agente causale, in associazione a danno tissutale (per le muffe)  b. evidenza culturale dell'agente causale da biopsia tissutale o da materiali e da liquidi biologici normalmente sterili (liquor, sangue, ecc.).

**2. Infezione fungina invasiva probabile:** almeno 1 criterio legato all'ospite + 1 criterio microbiologico + 1 criterio clinico maggiore o 2 minori (Tab. 1).

**3. Infezione fungina invasiva possibile:** almeno 1 criterio legato all'ospite + 1 criterio microbiologico oppure 1 criterio clinico maggiore o 2 minori (Tab. 1).

**Tab 1: Criteri microbiologici, clinici o legati all'ospite.**

Tipo criterio	Criterio	
<b>Legato all'ospite</b>	<input type="checkbox"/> Neutropenia (< 500 PMN/mm <sup>3</sup> da > 10 gg); <input type="checkbox"/> Febbre da >96h, nonostante terapia antibiotica a largo spettro, in un soggetto a rischio elevato di IFI <input type="checkbox"/> Temperatura >38°C o < 36°C e uno dei seguenti elementi: <input type="checkbox"/> Neutropenia da > 10 gg, nei 60 gg precedenti; <input type="checkbox"/> Terapia con immunosoppressori nei 30 gg precedenti; <input type="checkbox"/> IFI provata o probabile in corso di precedente neutropenia; <input type="checkbox"/> AIDS sintomatico. <input type="checkbox"/> GVHD sintomatico, specie severo (> grado 2) o cronico esteso; <input type="checkbox"/> Terapia corticosteroidica per > 3 settimane, nei 60 gg precedenti.	
<b>Microbiologico</b>	<input type="checkbox"/> Isolamento culturale di <i>Aspergillus</i> spp. da <i>brushing</i> bronchiale o da BAL; <input type="checkbox"/> Isolamento o esame citopatologico indicativo per muffa, da prelievo dei seni paranasali; <input type="checkbox"/> Isto/citologia da <i>brushing</i> bronchiale o da BAL o prelievo da sito sterile, indicativo per presenza di una muffa; <input type="checkbox"/> Antigene aspergillare (galattomannano o β-D-glucano) positivo in almeno 2 prelievi di sangue o nel BAL o nel LCR.; <input type="checkbox"/> 2 urinocolture positive per lieviti, in assenza di catetere vescicale; <input type="checkbox"/> <i>Candida</i> nell'urina all'esame diretto, in assenza di catetere vescicale; <input type="checkbox"/> Candidemia, fusariemia <input type="checkbox"/> Antigene criptococcico su siero o si liquor	
<b>Clinico:</b>	<b>Maggiore</b>	<b>Minore</b>
- Polmone	<input type="checkbox"/> CT torace: micetoma, segno dell'alone, della semiluna d'aria o escavazione all'interno di un infiltrato (da Micobatteri, <i>Legionella</i> o <i>Nocardia</i> ).	<input type="checkbox"/> Segni/sintomi di infezione polmonare, altre anomalie radiologiche, versamento pleurico.
- Tracheobronchite	<input type="checkbox"/> Ulcera, nodule, pseudomembrane, placche o escare tracheobronchiali alla broncoscopia	
- Seni paranasali	<input type="checkbox"/> Lesioni radiologiche suggestive: erosione della parete dei seni, estensione alle strutture vicine, distruzione della base cranica.	<input type="checkbox"/> Ostruzione o scolo nasale, ulcere o escare nasali, epistassi, edema peri-orbitale, dolore in sede mascellare, lesioni necrotiche o ulcere del palato.
- Sistema Nervoso centrale	<input type="checkbox"/> Lesioni radiologiche suggestive: mastoidite, empiema extradurale, massa intracranica.	<input type="checkbox"/> Lesioni focali, alterazioni delle funzioni superiori, meningismo, alterazioni chimico-fisiche o pleiocitosi del LCR, in assenza di altri patogeni o di cellule neoplastiche.
- Infezione disseminata	<input type="checkbox"/> Papule o noduli senza cause note, corioretinite o endoftalmite.	
- Candidosi disseminata cronica	<input type="checkbox"/> Lesioni piccole, multiple a coccarda, periferiche, a carico del fegato e della milza, evidenziate mediante ecografia, CT o RMN ed aumento dei valori della fosfatasi alcalina. <input type="checkbox"/> Nessun criterio microbiologico richiesto.	
- Candidemia	<input type="checkbox"/> Sufficiente l'emocoltura (non esistono candidemie "possibili")	

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

LIRAGLUTIDE

Settembre 2010



## Liraglutide

### Indicazioni registrate

La liraglutide è indicata per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico in combinazione con:

- metformina o una sulfanilurea, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia.

In combinazione con:

- metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidindione in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La liraglutide viene proposta come ultimo livello di trattamento del diabete tipo 2 non adeguatamente compensato prima di iniziare la terapia insulinica basale. La liraglutide appartiene alla classe degli incretino-mimetici aggiungendosi al composto già in uso exenatide. Entrambi hanno studi di non inferiorità rispetto all'insulina. Altri recenti farmaci proposti per un ruolo terapeutico analogo sono gli inibitori della DPP-4 come sitagliptin, vildagliptin e loro associazioni.

### Meccanismo d'azione

La liraglutide è un analogo strutturale del substrato naturale glucagon-like peptide-1 [GLP-1(7-37)] con una omologia del 97% con il prodotto nativo, per la sostituzione di un solo aminoacido (arginina per lisina in posizione 34) e l'aggiunta di acido palmitico in posizione 26. L'azione prolungata è ottenuta sia per una autoaggregazione spontanea nel sito di iniezione sia per un legame con l'albumina circolante, rendendo il principio attivo idoneo ad una singola somministrazione giornaliera.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione EMA è stata concessa sulla base di 5 studi clinici: LEAD1/2/3/4/5<sup>1</sup>, a cui è seguito lo studio LEAD6, disegnato per valutare la tollerabilità a lungo termine rispetto ad exenatide (LEAD 6) (vedi tabella 1).

In tutti gli studi l'endpoint primario era rappresentato dalla variazione del controllo glicemico espresso come riduzione del valore di HbA1c. Il principale endpoint secondario è stata la variazione del peso corporeo. Altri endpoint secondari sono stati la variazione della glicemia sia a digiuno sia post-prandiale e della pressione arteriosa. Gli endpoint di sicurezza valutati sono stati l'incidenza di episodi ipoglicemici, la formazione di anticorpi circolanti anti-liraglutide e la tollerabilità di liraglutide in associazione con gli altri antidiabetici orali.

**Tabella 1**

Studio e popolazione	Trattamento in studio	Trattamento di confronto	Durata	Endpoint primario
1573 (LEAD3) n=745	Liraglutide 1,2 mg/die Liraglutide 1,8 mg/die	Glimepiride 8 mg	52 settimane + 4 anni estensione <i>open-label</i>	Variazione del valore di HbA1c a 52 settimane
1572 (LEAD2) n=1087	Liraglutide (0,6/1,2/1,8 mg) + metformina	Metformina Glimepiride + metformina	26 settimane + 1,5 anni <i>open-label</i>	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane
1436 (LEAD1) n=1040	Liraglutide (0,6/1,2/1,8 mg) + glimepiride	glimepiride rosiglitazone + glimepiride	26 settimane	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane

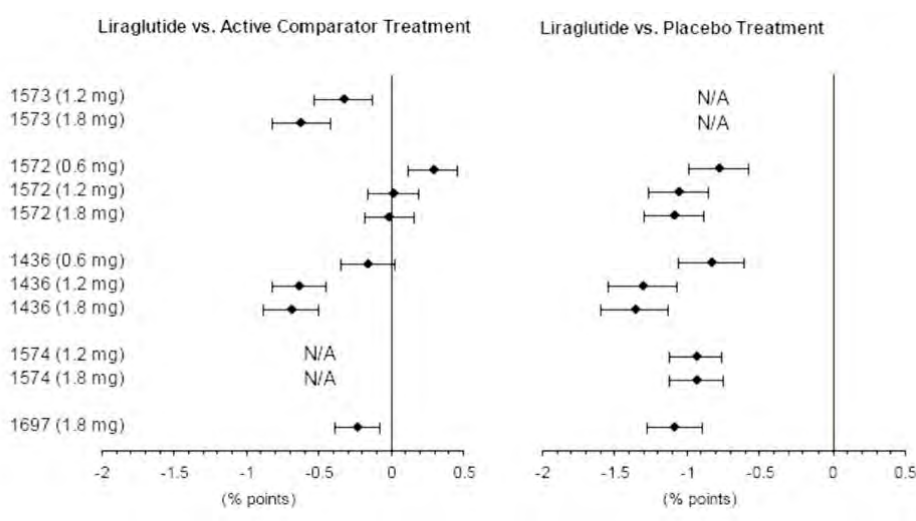
Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

1574 (LEAD4) n=530	Liraglutide (0,6/1,2/1,8 mg)+ metformina + rosiglitazone	metformina + rosiglitazone	26 settimane	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane
1697 (LEAD5) n=576	Liraglutide 1,8 mg + metformina + glimepiride	Metformina + glimepiride insulina glargine + metformina + glimepiride	26 settimane	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane
1797 (LEAD6) n=467	Liraglutide 1,8 mg + antidiabetici orali	Exenatide + antidiabetici orali	26 settimane	Variazione del valore di HbA1c a 26 settimane

La liraglutide ha dimostrato di determinare una riduzione statisticamente significativa dei valori di HbA1c quando associata agli altri antidiabetici orali in confronto all’associazione degli stessi antidiabetici orali con placebo (studi LEAD2 e LEAD4). L’efficacia della liraglutide sui livelli di HbA1c è risultata superiore:

- alle dosi di 1,2 e 1,8 mg/die in confronto a glimepiride 8mg (LEAD3);
- alle dosi di 1,2 e 1,8 mg/die associata a glimepiride vs glimepiride in monoterapia o glimepiride più rosiglitazone (LEAD1) o in triplice terapia (LEAD5) (vedi tabella 2).

Tabella 2



Osservazioni:

- il trattamento con liraglutide, sia in monoterapia sia in combinazione con uno o più farmaci antidiabetici orali, ha determinato una riduzione di peso nelle prime 8 settimane di trattamento che si è mantenuta costante per tutto il periodo di studio. L’effetto maggiore (fino a 2,5 kg) si è osservato nello studio in monoterapia e quando la liraglutide è stata associata alla metformina. Una analisi *ad hoc* che ha confrontato calo di peso ed insorgenza, entità e durata della nausea ha escluso che questa sia una concausa della perdita di peso.
- è stato osservato un ritardo nello svuotamento gastrico nei pazienti trattati con liraglutide per cui è stato inserito un *warning* riguardante il rischio di potenziali interazioni con sostanze attive dotate di scarsa solubilità e con indice terapeutico ristretto, come il warfarin.
- nei bracci in trattamento con liraglutide vi è stata una maggiore percentuale di interruzioni di trattamento, soprattutto nel primo trimestre, dovuta a reazioni avverse (ADR) come disturbi GI, neoplasie, gotta, eventi a carico della tiroide, pancreatiti, ADR di immunogenicità ecc.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Costo

Un mese di terapia (30 giorni) con la liraglutide (1 somministrazione/die) ha un prezzo *ex-factory* di 85,50 euro, con exenatide (2 somministrazioni/die) 101,76 euro.

### Sicurezza

Dagli studi registrativi e post-marketing emerge che la liraglutide determina un aumento del rischio di neoplasie o altre patologie tiroidee, di pancreatiti e un'umentata incidenza di eventi avversi cardiovascolari (aspetti, peraltro, emersi con altri farmaci che inducono un persistente aumento dei livelli circolanti di GLP-1 ed una continua iper-stimolazione dei recettori come exenatide e sitagliptin).

Patologie tiroidee: la continua stimolazione dei recettori per il GLP-1 indotta da liraglutide determina un'umentata produzione di calcitonina e conseguente iperplasia delle cellule C e talora formazione di adenomi o addirittura di tumori maligni di quasi tutte le specie esaminate (incluso l'uomo), specialmente a livello tiroideo. Nell'animale, l'iperplasia è visibile dopo 2-4 settimane dall'inizio del trattamento e la formazione di adenomi dopo 6-8 mesi, fenomeno che nei roditori non è genotossico poiché legato ad un meccanismo di iper-stimolazione dei recettori a cui questi animali sono molto sensibili. La rilevanza nell'uomo è bassa, ma non può essere esclusa. Il basso tasso di incidenza di questa patologia (circa 600 casi/anno negli Stati Uniti) e la durata relativamente breve degli studi registrativi rendono molto difficile la valutazione di una maggiore incidenza di tumori midollari della tiroide nei pazienti che hanno ricevuto liraglutide rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo o un altro antidiabetico orale. Per maggiore sicurezza l'agenzia americana per il farmaco (FDA) ha richiesto comunque che venga attivato un registro dei tumori tiroidei nei primi 15 anni di utilizzo del farmaco.

Pancreatiti: negli studi registrativi di fase 2 e 3 è stato segnalato un numero superiore di pancreatiti nei pazienti trattati con la liraglutide rispetto a quelli che hanno assunto altri antidiabetici orali (7/4257 pazienti trattati vs 1/2381 pazienti). Malgrado la possibile imprecisione nella segnalazione post-marketing, malgrado sia riconosciuto un rischio di sviluppare spontaneamente una pancreatite nei soggetti diabetici tre volte più elevato che nei non diabetici, la possibilità che la patologia pancreaticita si sviluppi va tenuta assolutamente in considerazione e ben descritta al paziente al momento della prescrizione del farmaco, anche per la sovrapponibilità dei sintomi iniziali della pancreatite con gli effetti collaterali più frequenti di questi farmaci (nausea, vomito, dolori addominali ecc). Non va dimenticato che il rischio globale di sviluppare un episodio di pancreatine, anche dopo correzione per la durata di esposizione a liraglutide, resta nei soggetti trattati di circa 4 volte superiore rispetto ai trattati con farmaco comparatore.

Rischio cardiovascolare (CV): la domanda che viene posta nell'articolo pubblicato sul NEJM<sup>2</sup> è se sia possibile escludere un aumentato rischio di eventi cardiovascolari legato all'uso di liraglutide. Viene ricordato che nel dicembre 2008 l'FDA, pubblicò le linee guida riguardanti la valutazione del rischio CV negli studi condotti su nuovi farmaci antidiabetici. In tale documento l'FDA suggeriva che le case farmaceutiche valutassero il rischio CV in tutti gli studi per lo sviluppo clinico di nuovi farmaci per il diabete e per l'approvazione all'immissione in commercio considerando come limite superiore dell'intervallo di confidenza del rischio relativo un valore inferiore a 1,8 che deve scendere, nel periodo successivo all'approvazione a 1,3. Poiché gli studi registrativi della liraglutide si sono conclusi prima del 2008, non è stato valutato il rischio CV e sono stati esclusi a priori i pazienti con comorbidità CV. Mediante una valutazione a posteriori di tali studi registrativi si è dimostrato il raggiungimento di un CI inferiore a 1,8 ma non quello più stringente di un limite superiore inferiore a 1,3. Sulla base di questi risultati è stato programmato un ulteriore studio clinico finalizzato a valutare il rischio CV che interesserà circa 10.000 pazienti, Italia inclusa.

### Conclusioni

Sulla base delle evidenze disponibili, la CRF esprime parere favorevole all'inserimento della liraglutide nel PTR, esclusivamente per l'uso nell'ambito del monitoraggio AIFA, al termine del quale verrà eseguita una rivalutazione delle evidenze a supporto della permanenza del farmaco nel PTR. Nelle frattempo, poiché mancano informazioni sulla sicurezza a lungo termine (vedi paragrafo "Sicurezza") si raccomanda una attenta sorveglianza dei pazienti da parte dei medici prescrittori.

**Bibliografia**

1. Victoza: EPAR ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001026/WC500050016.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001026/WC500050016.pdf))
2. Weighing Risks and Benefits of Liraglutide — The FDA’s Review of a New Antidiabetic Therapy  
Mary Parks, M.D., and Curtis Rosebraugh, M.D., M.P.H. The New England Journal of Medicine  
2010 Mar 4;362(9):774-7.

Documento approvato nella seduta CRF del 23 settembre 2010

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

**SAXAGLIPTIN**

Settembre 2010

## Saxagliptin

### Indicazioni registrate

Il saxagliptin è indicato in pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico:

- in associazione con metformina, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia;
- in associazione con una sulfanilurea, quando la sulfanilurea da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia, nei pazienti per i quali non è appropriato l'uso di metformina;
- in associazione con un tiazolidinedione, quando il tiazolidinedione da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia nei pazienti per i quali è appropriato l'uso di tiazolidinedione.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il saxagliptin viene proposto come ultimo livello di trattamento del diabete tipo 2 non adeguatamente compensato prima di iniziare la terapia insulinica basale. Il saxagliptin appartiene alla classe degli inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), aggiungendosi ai composti già in uso sitagliptin e vildagliptin.

### Meccanismo d'azione

Il saxagliptin è un inibitore selettivo, reversibile e competitivo della DPP-4. La affinità per altre DPP è bassa, con un rapporto di 1 a 75 per DPP-9 e 1 a 391 per DPP-8.

Il principale metabolita, BMS-510849, possiede anche esso una elevata affinità per la DPP-4 ed ha un'efficacia inferiore in termini di riduzione della glicemia, ma è stato considerato in caso di trattamento di alcune classi di pazienti (insufficienza renale o epatica).

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

A supporto della richiesta registrativa<sup>1</sup>, sono stati presentati 2 studi in monoterapia (CV181011 e CV181038), 3 studi *add-on* (CV181013, CV181014 e CV181040) rispettivamente a glitazoni, metformina e gliburide ed 1 studio di combinazione iniziale con metformina (CV181039).

Il *Randomised Subjects Data Set* ha preso in esame tutti i soggetti che al momento dell'arruolamento avevano assunto almeno una dose del farmaco in studio includendo un totale di 3382 soggetti (rispettivamente n=743 dal CV181014, n=565 dal CV181013, n=768 dal CV181040 e n=1306 dal CV181039).

Inoltre, è stato presentato uno studio di non inferiorità (D1680C0002) tra l'associazione saxagliptin + metformina (n=403) vs l'associazione sitagliptin + metformina (n=398).

In tutti gli studi l'endpoint primario era la riduzione della emoglobina glicosilata (HbA1c) vs placebo alla 24 settimana, tranne il D1680C0002 durato 18 settimane.

La suddivisione della casistica per sesso, razza ed età è stata considerata corretta dall'EMA, anche se la classe di pazienti con età >75 anni non era sufficientemente rappresentativa. I pazienti con problemi cardiaci sono stati esclusi, così come anche pazienti con sintomi di scompenso metabolico, anche se questo ultimo punto è questionabile, dato l'ampio spettro di valori di HbA1c all'arruolamento (fino a 10%).

In tutti gli studi *add-on*, che sono quelli ritenuti validi ai fini delle indicazioni autorizzate, il saxagliptin alle dosi di 2,5 e 5 mg è risultato significativamente superiore al placebo nel ridurre i livelli di HbA1c, tranne nel caso della associazione saxagliptin 2,5 mg + glitazone. In tale studio vi è stata una notevole risposta nel gruppo placebo, il che ha fatto pensare che non tutti i pazienti stessero assumendo la dose massimale di pio/rosiglitazone e che quindi, non essendo realmente in *failure* a questi farmaci, l'effetto positivo non possa ascrivere solamente alla aggiunta di saxagliptin ma anche al perdurare dell'effetto del glitazone anche nel gruppo placebo.

Nello studio CV181013 (*add-on* a glitazoni) la variazione della HbA1c a 24 settimane, aggiustata vs placebo è stata con saxagliptin 2,5 mg pari a -0,36 (CI: -0,15; -0,57) e di -0,63 (CI: -0,42; -0,84) con saxagliptin 5 mg.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Nello studio CV181040 (*add-on* a gliburide) la variazione della HbA1c a 24 settimane, aggiustata vs placebo è stata con saxagliptin 2,5 mg di -0,62 (CI: -0,45; -0,78) e con saxagliptin 5 mg pari a -0,72 (CI: -0,36; -0,83).

Nello studio CV181014 (*add-on* a metformina) la variazione della HbA1c a 24 settimane, aggiustata vs placebo è stata -0,73 (CI: -0,53; -0,92) con saxagliptin 2,5 mg -0,83 (CI: -0,63; -1,02) con saxagliptin 5 mg e -0,72 (CI: -0,52; -0,91) con saxagliptin 10 mg.

Lo studio di combinazione iniziale (D1680C0002) è stato ritenuto di scarsa rilevanza clinica e comunque non conforme alle linee guida<sup>2</sup> della Società europea di Diabetologia e della *American Diabetes Association* che prevedono di iniziare il trattamento del diabete di tipo 2 di nuova diagnosi con la monoterapia.

In tutti gli studi gli endpoint secondari di efficacia (glicemia a digiuno e post-prandiale, numero di pazienti che raggiungevano il compenso metabolico) si correlavano bene con il risultato della HbA1c. Il saxagliptin non ha prodotto variazioni significative del peso corporeo e della circonferenza addominale. Nei casi in cui è stato utilizzato il dosaggio di 10 mg non ha dato risultati superiori a quello di 5 mg, che è stato poi proposto ed accettato come dosaggio standard.

### Costo

Un mese di terapia (28 giorni) con il saxagliptin (1 cpr/die) ha un prezzo al pubblico di 65,16 euro (*ex-factory* 39,48 euro), con sitagliptin (1 cpr/die) e vildagliptin (2 cpr/die) il prezzo al pubblico è 65,62 euro (*ex-factory* 39,76 euro).

### Sicurezza

Negli studi presentati, tutti a breve termine (24 settimane), sono stati segnalate reazioni avverse già note per gli altri farmaci di questa classe (sitagliptin e vildagliptin) e cioè gastroenteriti, sinusiti, cefalea, vomito, dolore addominale, ipertensione, edema periferico. Nel caso di saxagliptin sono state riportate anche abbastanza frequentemente infezioni delle vie aeree superiori e infezioni urinarie. Trascurabile il numero dei pazienti che hanno interrotto il trattamento per queste reazioni avverse.

Anche la segnalazione di episodi ipoglicemici è modesta come nel caso degli altri inibitori del DPP-4 e diviene più evidente solo nel caso di associazione con una sulfanilurea. Tutti gli eventi avversi sono stati più evidenti con la dose di 10 mg rispetto a quella standard di 5 mg.

Mancano al momento dati di tollerabilità nel lungo periodo, che andranno attentamente valutati quando disponibili, alla luce anche da quanto ipotizzato recentemente<sup>3</sup> su un possibile ruolo degli inibitori del DPP-4 sul sistema immunologico. Al produttore sono stati richiesti 2 studi a lungo termine per meglio chiarire il problema, alla luce anche di alcuni rari eventi avversi segnalati che sembrano indicativi di compromissione del sistema immunocompetente (riattivazione di eventi legati a herpes simplex ed a mycobacterium tuberculosis, riduzione dei linfociti circolanti).

Non sono disponibili dati su soggetti in età pediatrica e su donne in gravidanza o in fase di allattamento. In queste categorie di soggetti il farmaco non deve essere utilizzato.

Non sono previste modifiche di dosaggio in soggetti anziani, anche se il numero molto basso di soggetti di età >75 anni negli studi di registrazione consiglia prudenza nell'uso di saxagliptin in questa classe di età.-

La scarsità dei dati in soggetti con insufficienza epatica moderata e la assenza di soggetti in studio con insufficienza epatica grave impongono cautela all'uso nel primo caso e lo sconsiglia nel secondo caso. Lo stesso dicasi per i soggetti con insufficienza renale, fino a che maggiori dati non saranno disponibili.

### Conclusioni

L'aggiunta di saxagliptin, in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con un ipoglicemizzante orale tradizionale (metformina, sulfanilurea o glitazoni), determina una modesta riduzione di HbA1c rispetto al placebo, analoga a quella osservata con gli inibitori delle DPP-4 già presenti sul mercato. Non sono disponibili dati su esiti clinicamente rilevanti (diminuzione delle complicanze diabetiche e della mortalità cardiovascolare) ma solo endpoint clinici surrogati come la riduzione di HbA1c. L'unico studio condotto verso controllo attivo ha mostrato una non inferiorità di saxagliptin vs sitagliptin.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Come per gli altri inibitori della DPP-4, mancano informazioni sulla sicurezza a lungo termine, in particolare per quanto riguarda l'effetto immunosoppressivo e la potenziale tossicità cardiaca (per la quale non vi sono dati anche a causa del mancato arruolamento di soggetti a rischio di complicanze cardiovascolari). Solo il monitoraggio d'uso *postmarketing* potrà mettere in luce aspetti critici di questa nuova molecola, analogamente a quanto accaduto in passato per sitagliptin e vildagliptin.

Alla luce delle evidenze disponibili, la CRF esprime parere favorevole all'inserimento del Saxagliptin nel PTR, esclusivamente per l'uso nell'ambito del monitoraggio AIFA, al termine del quale verrà eseguita una rivalutazione delle evidenze a supporto della permanenza del farmaco nel PTR. La CRF raccomanda una attenta sorveglianza dei pazienti da parte dei medici prescrittori, data l'assenza di informazioni relative alla sicurezza a lungo termine del Saxagliptin, in particolare per quanto riguarda l'effetto immunosoppressivo e la potenziale tossicità cardiaca (in riferimento a quest'ultima la carenza di dati è dovuta anche al mancato arruolamento di soggetti a rischio di complicanze cardiovascolari).

### Bibliografia

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001039/WC500044319.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf)
2. [www.easd.org](http://www.easd.org)
3. Richter B, et al. D peptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Databases of Systematic Reviews 2008; 2: CD006739.

Documento approvato nella seduta CRF del 23 settembre 2010



## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento relativo a:*

**ACIDO ZOLEDRONICO**

Settembre 2010

## Acido zoledronico

### Indicazioni registrate

L'acido zoledronico (4 mg e 5 mg) è attualmente in PTR per (1) il trattamento del morbo di Paget osseo in adulti (Aclasta®, fiala ev 5 mg), (2) la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso e (3) il trattamento dell'ipercalcemia neoplastica (Zometa®, fiala ev 4 mg).

La presente valutazione riguarda le seguenti estensioni delle indicazioni di Aclasta®:

- trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura (autorizzazione EMA del 03/10/2007);
- trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa e degli uomini ad aumentato rischio di frattura, inclusi coloro con recente frattura dell'anca da trauma lieve (autorizzazione EMA del 24/07/2008);
- trattamento dell'osteoporosi associata ad una terapia sistemica di glucocorticoidi a lungo termine in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di frattura (autorizzazione EMA del 22/06/2009).

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

I bifosfonati autorizzati per il trattamento dell'osteoporosi, e già inclusi in PTR, sono l'acido alendronico e l'acido risedronico.

Altri farmaci indicati per l'osteoporosi sono il raloxifene, la teriparatide e il ranelato di stronzio.

### Meccanismo d'azione

L'acido zoledronico appartiene alla classe dei bifosfonati contenenti azoto ed agisce principalmente sul tessuto osseo. È un analogo stabile del pirofosfato endogeno che, legando l'idrossiapatite presente nell'osso, inibisce il processo di riassorbimento del tessuto osseo mediato dagli osteoclasti.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

*1) Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura.*

L'efficacia dell'acido zoledronico nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale è stata valutata in uno studio clinico randomizzato e controllato (RCT)<sup>1</sup>, condotto verso placebo, della durata di 3 anni, che ha incluso 7736 donne di età 65-89 anni che presentavano una delle seguenti caratteristiche:

- T-score della densità minerale ossea (BMD) del collo femorale • -1,5 e almeno due fratture vertebrali pre-esistenti lievi o una moderata;
- T-score della BMD del collo femorale • -2,5 con o senza evidenza di fratture vertebrali pre-esistenti.

L'85% dei pazienti era al primo trattamento con bifosfonati.

La coorte è stata suddivisa in due gruppi: donne che non assumevano nessun trattamento concomitante per l'osteoporosi (I gruppo) e donne che ricevevano un trattamento concomitante (II gruppo) con altri farmaci diversi dai bifosfonati (calcitonina, raloxifene, tamoxifene, terapia ormonale sostitutiva, tibolone). Entrambi i gruppi ricevevano una terapia concomitante a base di calcio (1000-1500 mg) e supplementi di vitamina D.

L'obiettivo primario consisteva nel dimostrare la superiorità dell'acido zoledronico rispetto al placebo in termini di riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali (valutata solo nel I gruppo) e di fratture dell'anca (valutata in entrambi i gruppi). I risultati hanno evidenziato un'incidenza di nuove fratture vertebrali (endpoint primario) nel 3,26% delle pazienti trattate con acido zoledronico rispetto al 10,87% del gruppo trattato con il placebo ( $p < 0,0001$ ).

Per quanto riguarda le fratture dell'anca, l'acido zoledronico 5 mg ha determinato una riduzione del rischio del 41% ( $p = 0,0024$ ) rispetto al placebo.

A supporto della richiesta di estensione delle indicazioni è stato presentato uno studio di non inferiorità dell'acido zoledronico 5 mg vs alendronato 70 mg/settimana condotto in donne in postmenopausa precedentemente trattate con alendronato. I risultati dell'endpoint primario, rappresentato dall'aumento percentuale della BMD lombare dal basale al dodicesimo mese, non hanno evidenziato differenze

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

statisticamente significative tra i due trattamenti, confermando la non inferiorità dell'acido zoledronico 5 mg rispetto all'alendronato in termini di sicurezza e tollerabilità.

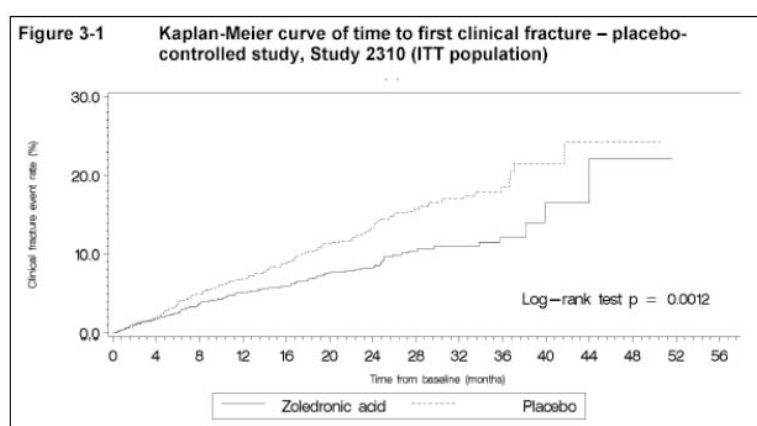
2) *Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa e degli uomini ad aumentato rischio di frattura, inclusi coloro con recente frattura dell'anca da trauma lieve.*

L'efficacia dell'acido zoledronico, nella prevenzione di nuove fratture cliniche in condizioni di aumentato rischio è stata valutata in un RCT<sup>2</sup> condotto verso placebo che ha incluso 2127 pazienti di età • 50 anni. I soggetti arruolati sono quindi stati trattati con acido zoledronico (n=1065) o con placebo (n=1062) per un totale di 508 uomini (24%) e 1619 donne (76%).

Il campione comprendeva anche soggetti che avevano avuto una frattura dell'anca nei 90 giorni precedenti alla data di inizio dello studio.

I pazienti di entrambi i bracci sono stati trattati con paracetamolo (per contrastare i sintomi post-infusione), calcio e vitamina D, mentre non è stato concesso l'uso di qualsiasi altro farmaco per l'osteoporosi.

L'obiettivo primario dello studio era la valutazione del tempo necessario all'insorgenza della prima frattura clinica. I risultati sono riportati nel grafico sottostante:



I pazienti trattati con acido zoledronico hanno avuto una riduzione del rischio di fratture cliniche del 33% rispetto ai pazienti trattati col placebo nei diversi sottogruppi; le riduzioni • 33% sono state statisticamente significative per le donne caucasiche di età • 75 anni (p<0,005). Al termine dello studio, 92 pazienti in trattamento con l'acido zoledronico hanno avuto almeno una frattura clinica vs 139 pazienti del gruppo placebo, con una riduzione dell'incidenza di fratture pari al 35% (OR 0,65; CI 0,50 – 0,84 p=0,0012).

Un ulteriore RCT<sup>2</sup> di supporto ha messo in evidenza la non inferiorità, in termini di efficacia e sicurezza, dell'acido zoledronico (5 mg/anno ev) rispetto all'acido alendronico (70 mg/settimana os) in un campione di 302 uomini con osteoporosi primaria oppure osteoporosi secondaria a ipogonadismo. L'endpoint primario era rappresentato dall'aumento percentuale della densità ossea (BMD) a 24 mesi.

3) *Trattamento dell'osteoporosi associata ad una terapia sistemica di glucocorticoidi a lungo termine nelle donne in post-menopausa e negli uomini ad aumentato rischio di frattura(22/06/2009)*

Questa indicazione è stata approvata sulla base di un RCT<sup>3</sup>, della durata di 12 mesi, che ha coinvolto 833 pazienti (uomini e donne di età 18-85 anni) suddivisi in "popolazione di prevenzione" (pazienti con terapia sistemica di glucocorticoidi ad alto dosaggio per un periodo ≤3 mesi; n=545) e "popolazione di trattamento" (pazienti con terapia sistemica di glucocorticoidi ad alto dosaggio per più di 3 mesi; n=288). Entrambi i gruppi ricevevano una terapia concomitante a base di calcio (1000-1500 mg) e supplementi di vitamina D.

L'obiettivo primario dello studio era dimostrare la non inferiorità dell'acido zoledronico (5 mg/anno ev) vs risendronato (5 mg/die os) in entrambe le popolazioni attraverso la valutazione del cambiamento percentuale di densità ossea (BMD) del tratto lombare. Dopo 1 anno di terapia, l'aumento nella BMD del tratto lombare ottenuta con acido zoledronico è stato confrontabile a quella ottenuta con risedronato, confermando quindi la non inferiorità dell'acido zoledronico 5 mg impiegato sia nella prevenzione sia nel trattamento dell'osteoporosi. L'incidenza complessiva di reazioni avverse è stata significativamente più alta con l'acido zoledronico (p<0,05).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Costo

Un anno di trattamento con acido zoledronico (5 mg ev / anno) ha un prezzo al pubblico di 557,36 euro; mentre il prezzo al pubblico di un anno di acido alendronico (70 mg os a settimana) è di 232,32 euro.

### Sicurezza

Il CHMP ha confermato il profilo di sicurezza già noto per l'acido zoledronico 5 mg ev. Non è emerso nessun segnale inatteso, sebbene sia stata osservata una significativa incidenza di fibrillazione atriale grave (1,3% vs 0,6%) ed un incremento acuto della creatinina sierica rispetto ai controlli. Le reazioni avverse hanno riguardato principalmente reazioni dovute all'infusione come piressia, dolori muscolo-scheletrici e malessere simil-influenzale che si sono verificati entro 3 giorni dall'infusione. Tali sintomi sono diminuiti alle successive infusioni, come noto dai risultati dei precedenti studi.

Il CHMP ha, inoltre, affermato che la sicurezza del farmaco negli uomini è comparabile a quella emersa dagli studi sulle donne in postmenopausa con osteoporosi.

Da evidenziare che nella fase *post-marketing* sono stati segnalati diversi casi di compromissione e insufficienza renale che hanno portato alla pubblicazione di una Nota Informativa Importante<sup>4</sup> da parte dell'AIFA e all'aggiornamento della scheda tecnica di Aclasta® nei paragrafi 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) e 4.8 (Effetti indesiderati).

### Conclusioni

L'acido zoledronico si è dimostrato efficace nel trattamento dell'osteoporosi e presenta il vantaggio della monosomministrazione annuale con miglioramento dell'aderenza al trattamento. Tuttavia, fino a quando non saranno disponibili studi comparativi con le formulazioni di bifosfonati già in PTR e non saranno chiariti alcuni importanti aspetti di sicurezza, prevalentemente di tipo cardiaco (fibrillazione atriale) e renale (compromissione e insufficienza renale), l'inclusione nel PTR dell'acido zoledronico 5 mg per l'indicazione nell'osteoporosi è da considerare limitata ai pazienti che non hanno ottenuto benefici dalla terapia con le formulazioni orali di bifosfonati già incluse in PTR.

### Bibliografia

1. Aclasta-H-595-II-10 : EPAR - Scientific Discussion – Variation
2. Aclasta-H-595-II-16 : EPAR - Assessment Report - Variation
3. Aclasta-H-595-II-17 : EPAR - Assessment Report – Variation
4. <http://www.agenziafarmaco.it/it/nii>

Documento approvato nella seduta della CRF del 23 settembre 2010

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento PTR n. 114 relativo a:*

DRONEDARONE  
E  
PIANO TERAPEUTICO REGIONALE

Ottobre 2010  
Aggiornamento Marzo 2011

## Dronedarone

### Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con la seguente indicazione “trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con anamnesi di fibrillazione atriale (FA) oppure con FA non permanente in corso, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare”.

L'AIFA ha vincolato la rimborsabilità di dronedarone a carico SSN subordinandola alla compilazione di un PT. Il Dronedarone è disponibile in compresse orali rivestite da 400 mg.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Attualmente i farmaci disponibili per la prevenzione della FA sono gli antiaritmici della classe IC (flecainide e propafenone) e della classe III (sotalolo ed amiodarone). I farmaci della classe I C ed il sotalolo sono utilizzabili nei casi con assente o lieve cardiopatia, il sotalolo nei casi con cardiopatia ischemica, mentre l'amiodarone è di scelta nei casi con cardiopatia ischemica e/o disfunzione ventricolare sinistra.

Il farmaco di confronto rispetto al dronedarone per la prevenzione della FA è l'amiodarone, che blocca i canali del Na<sup>+</sup> allo stato inattivato e i canali del K<sup>+</sup>.

L'amiodarone è altamente lipofilo, si concentra in molti tessuti ed è eliminato molto lentamente. I suoi effetti avversi si manifestano soprattutto a livello della tiroide, pelle, fegato e polmoni e in taluni soggetti ne limitano l'impiego.

### Meccanismo d'azione

Dronedarone è un bloccante multicanale che inibisce le correnti del K<sup>+</sup>, prolungando il potenziale d'azione cardiaco e il periodo refrattario, oltre che i canali del Na<sup>+</sup> e del Ca<sup>+</sup>. Inoltre, antagonizza in modo non competitivo l'attività adrenergica.

Dronedarone è una molecola con struttura benzofuranica, chimicamente correlata all'amiodarone ma modificata allo scopo di migliorarne le proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche e il profilo di tollerabilità. Il farmaco non possiede i gruppi iodati ritenuti responsabili delle alterazioni tiroidee associate all'uso di amiodarone. Inoltre, l'aggiunta del gruppo metansulfonamidico, ha ridotto la lipofilia della molecola di dronedarone, abbreviando l'emivita plasmatica e riducendo la tendenza ad accumularsi nei tessuti. Questa caratteristica potrebbe ridurre il rischio di tossicità d'organo.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Sono stati svolti 5 studi clinici sull'impiego di dronedarone in pazienti con FA o flutter atriale (FLA), quattro controllati vs placebo (ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO) e uno studio comparativo vs amiodarone (DIONYSOS); un ulteriore studio (ANDROMEDA) ha verificato l'efficacia e la sicurezza del dronedarone nel trattamento di pazienti con scompenso cardiaco<sup>1,9</sup>.

#### Studio ATHENA<sup>2</sup>

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo condotto in pazienti con almeno un episodio di FA parossistica o persistente o di FLA negli ultimi 6 mesi e con almeno un fattore di rischio (tra cui età, ipertensione, diabete, evento cerebrovascolare pregresso); per ogni paziente si doveva avere la documentazione nei 6 mesi precedenti di un ECG con FA o FLA e un ECG in ritmo sinusale. I pazienti che erano stati in terapia con amiodarone nelle 4 settimane precedenti la randomizzazione erano esclusi. Lo studio ha arruolato pazienti trattati fino a un massimo di 30 mesi (follow-up medio 22 mesi).

Dronedarone ha ridotto in modo significativo (-24,2%, p<0,0001) il rischio di prima ospedalizzazione per cause CV o la mortalità per tutte le cause rispetto al placebo (endpoint primario): in particolare, l'endpoint si è verificato nel 31,9% di pazienti con dronedarone vs il 39,4% con placebo. Questa riduzione è risultata uniforme in tutti i sottogruppi definiti in funzione delle caratteristiche iniziali dei pazienti o dei trattamenti cardiovascolari in corso. La mortalità per tutte le cause non è risultata significativamente diversa nei due gruppi (dronedarone 116/2301, placebo 139/2327; p 0,18). Nei pazienti trattati con dronedarone sono stati osservati significativi incrementi della creatinemia e significativi allungamenti del QT rispetto al placebo. Si sottolinea che vi è stata un'alta percentuale di pazienti che hanno sospeso il trattamento nel corso dello

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

studio (30,2% nel gruppo dronedarone e 30,8% nel gruppo placebo); la principale ragione della sospensione del trattamento è stata la comparsa di effetti collaterali (dronedarone 12,7%, placebo 8,1%).

### Studi EURIDIS e ADONIS<sup>3,4</sup>

Nei due studi, 1237 pazienti con un pregresso episodio di FA o FLA ed in ritmo sinusale da almeno 1 ora all'arruolamento sono stati randomizzati in ambiente ambulatoriale a ricevere dronedarone (828 pazienti) o placebo (409 pazienti) per 12 mesi in aggiunta alla terapia convenzionale. I dati aggregati dei due studi mostrano che dronedarone ha ridotto il rischio di prima recidiva di FA/FLA del 25,7% ( $p=0,00007$ ) rispetto al placebo (endpoint primario); in particolare, il tempo medio alla prima recidiva è 116 giorni nel gruppo trattato con dronedarone rispetto a 53 giorni nel gruppo con placebo. Circa  $\frac{3}{4}$  dei pazienti stavano assumendo farmaci antiaritmici prima della randomizzazione (sospesi per il trial); circa il 30% dei pazienti era in terapia con amiodarone al momento della randomizzazione (sospeso per il trial).

### Studio ERATO<sup>5</sup>

Studio in doppio cieco, controllato vs placebo condotto su 174 pazienti con FA sintomatica permanente (di durata superiore a 6 mesi). L'endpoint primario era definito come il cambiamento della frequenza ventricolare media dopo due settimane valutata con ECG dinamico sec Holter. Al 14° giorno, dronedarone ha diminuito la frequenza ventricolare media e tale effetto si è mantenuto per 4 mesi con una riduzione media rispetto a quella iniziale di 8,8 bpm ( $p<0,0001$ ) rispetto al placebo. Al 14° giorno si è osservata inoltre una diminuzione della frequenza ventricolare sotto il massimo sforzo (-24,5 bpm,  $p<0,0001$ ).

### Studio DIONYSOS<sup>6</sup>

Studio randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli in cui sono stati confrontati dronedarone e amiodarone sia in termini di efficacia che di sicurezza. Condotta in 504 pazienti con FA persistente di durata maggiore di 72 h nei quali era indicata cardioversione ed una terapia antiaritmica nell'opinione dello sperimentatore; la terapia è stata protratta per almeno 6 mesi. L'incidenza dell'endpoint primario, definito come prima recidiva di FA o sospensione prematura del farmaco in studio per intolleranza o per mancanza di efficacia a 12 mesi, è stato del 75% nel gruppo trattato con dronedarone e del 59% in quello trattato con amiodarone (HR 1,59;  $p<0,0001$ ). La recidiva di FA è stata del 63,5% vs 42% rispettivamente; una percentuale maggiore di pazienti con dronedarone (33%) non ha avuto una conversione a ritmo sinusale rispetto alla popolazione in terapia con amiodarone (11%), di conseguenza le procedure di cardioversione elettrica sono state maggiori nei pazienti trattati con dronedarone, rispettivamente 200 vs 153. La sospensione prematura del farmaco in studio per intolleranza è stata più frequente nel gruppo trattato con amiodarone (13,3% vs 10,4% non significativo). L'incidenza di eventi avversi considerati gravi è stata simile per i due farmaci (13,7% per dronedarone e 14,5% per amiodarone).

### Studio ANDROMEDA<sup>7</sup>

Studio randomizzato in doppio cieco su 627 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco inquadabili in classe 3°-4° NYHA con FE all'Ecocardiografia  $<35\%$ . Il dronedarone è stato somministrato alla dose di 400 mg bid vs placebo. Lo studio era stato programmato nell'ipotesi che il dronedarone riducesse il tasso di ospedalizzazione dovuto a insufficienza cardiaca ed eventualmente anche il tasso di mortalità riducendo l'incidenza di eventi fatali conseguenti ad aritmia. Lo studio, invece, è stato prematuramente interrotto per eccesso di mortalità dovuta a cause cardiologiche (scompenso cardiaco progressivo, aritmia ventricolare) nel gruppo di pazienti trattato con dronedarone (8,1%) rispetto al gruppo trattato con placebo (3,8%), dopo un periodo di follow-up medio di soli due mesi. Il trattamento con dronedarone ha determinato frequentemente incremento significativo della creatininemia.

### META-ANALISI<sup>8</sup>

In una recente metanalisi, che ha riunito i dati provenienti da 4 studi clinici, si è osservato che in pazienti affetti da FA/FLA, la recidiva si presenta nel 43% dei pazienti trattati con dronedarone rispetto al 54% di quelli trattati con placebo (una differenza di rischio assoluto pari a 11%; NNT= 9,  $p<0,0001$ ). Secondo gli autori questi dati suggeriscono una modesta efficacia antiaritmica del dronedarone che dovrebbe essere riservato solo ai pazienti intolleranti all'amiodarone.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Costo

Una confezione di dronedarone (60 compresse da 400 mg) costa 100€ (prezzo al pubblico).

Considerando la dose raccomandata in scheda tecnica (400 mg due volte al giorno), dronedarone presenta un costo/die di 3,33€.

Una confezione di amiodarone (20 compresse da 200 mg) costa 4,35€ (prezzo al pubblico). Considerando la dose di mantenimento (da 100 a 400 mg/die), il costo giornaliero della terapia varia da 0,12 a 0,45€.

### Sicurezza

Lo studio DIONYSOS ha valutato anche la tollerabilità della terapia con dronedarone, definendo come principale endpoint di sicurezza la comparsa di eventi specifici a livello tiroideo, epatico, polmonare, neurologico, cutaneo, oculare o gastrointestinale oppure la sospensione prematura del farmaco in studio in seguito a qualsiasi evento avverso. Il gruppo trattato con dronedarone ha mostrato una riduzione del 20% rispetto al gruppo trattato con amiodarone riguardo l'endpoint considerato ( $p=0,129$ ), in particolare l'endpoint si è verificato nel 39,3% dei pazienti trattati con dronedarone e nel 44,5% di quelli con amiodarone. La incidenza di reazioni avverse gravi è risultata simile per i due farmaci (13,7% per dronedarone e 14,5% per amiodarone). Un maggior numero di eventi avversi gastrointestinali, principalmente diarrea, è stato osservato nel gruppo trattato con dronedarone (12,9% vs 5,1%).

Gli effetti indesiderati più comuni del dronedarone (rilevati in più di un paziente su dieci) sono l'aumento dei livelli di creatinina nel sangue e un allungamento del QTc.

I risultati dello studio ANDROMEDA hanno portato all'inserimento nella scheda tecnica del farmaco della controindicazione in pazienti in condizioni emodinamiche instabili inclusi i pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca a riposo o al minimo sforzo (corrispondente alla classe *New York Heart Association*, NYHA, IV e pazienti instabili di classe III) [1].

### Conclusioni

I dati derivanti dall'insieme degli studi condotti sul dronedarone documentano un'efficacia nella prevenzione della fibrillazione atriale nettamente inferiore a quella dell'amiodarone, rispetto al quale l'unico reale vantaggio sembra essere rappresentato dalla mancanza di effetti sul metabolismo tiroideo. La nota informativa importante<sup>10</sup> pubblicata sul portale dell'AIFA nel mese di gennaio 2011 pone rilievo al danno epatico grave associato all'uso del dronedarone e raccomanda ai medici prescrittori di attenersi a quanto riportato nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

Alla luce delle evidenze attualmente disponibili, la CRF decide di inserire il dronedarone nel PTR vincolandone:

- 1) la prescrizione alla compilazione di un Piano Terapeutico Regionale (allegato) rilasciato dalle Cardiologie o, in assenza di queste, dalle Medicine Generali con competenza cardiologica, autorizzate dalla Regione;
- 2) la distribuzione in erogazione diretta.

L'inserimento del dronedarone nel PTR è da intendersi limitato al trattamento di seconda o terza linea in pazienti con:

- FA sintomatica che necessitano di un controllo del ritmo e che non tollerano altri farmaci antiaritmici della classe IC (propafenone e flecainide) e III (sotalolo e amiodarone) e dove sussistano controindicazioni (prevalentemente di tipo tiroideo) all'uso di amiodarone;
- FA non permanente che richiedono un controllo della frequenza ventricolare e che non tollerano il beta-bloccante, calcio antagonisti non diidropiridinici e dove sussistano controindicazioni (prevalentemente di tipo tiroideo) all'uso di amiodarone.

La CRF raccomanda una stretta osservanza delle controindicazioni [es. nei pazienti con scompenso cardiaco in classe 3°-4° NYHA o con importante disfunzione ventricolare sinistra ( $FE < 35\%$ )], avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego riportate nella scheda tecnica del farmaco e di quanto indicato nella nota informativa importante sopracitata:



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- i test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima dell'inizio del trattamento con dronedarone e poi ripetuti mensilmente per sei mesi, al 9° ed al 12° mese e da allora in poi periodicamente.
- se i livelli di ALT sono elevati a  $\geq 3$  volte il limite superiore del valore di normalità (ULN), i livelli di ALT dovranno essere rimisurati entro 48-72 ore. Se i livelli di ALT sono confermati a  $\geq 3 \times$  ULN, il trattamento con dronedarone deve essere sospeso. Indagini appropriate ed un'attenta osservazione dei pazienti devono continuare fino alla normalizzazione dei livelli di ALT.
- ai pazienti deve essere consigliato di riportare immediatamente al proprio medico qualsiasi sintomo di potenziale danno epatico (come dolore addominale intenso di nuova insorgenza, anoressia, nausea, vomito, febbre, malessere, affaticamento, ittero, urine di colore scuro o prurito).

### Bibliografia

1. Multaq - H/C/001043: EPAR – Assessment Report
2. S.H. Hohnloser et al. “Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation” (Studio ATHENA) N Engl J Med 2009;360:668-78.
3. Singh BN et al. “Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter” (Studio EURIDIS). N Engl J Med 2007;357:987-999.
4. Singh BN et al. “Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter” (Studio ADONIS). N Engl J Med 2007;357:987-999.
5. Davy JM et al. “Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study.” Am Heart J 2008;156: 527.e1-527.e9
6. Krishnamoorthv S. et al. “Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: focus on dronedarone” (Studio DIONYSOS) Exper Rev Cardiovasc Ther 2009;7: 473-481.
7. Lars Kober, M.D. et al. “Increased Mortality after Dronedarone Therapy for Severe Heart Failure” (Studio ANDROMEDA) N Engl J Med 2008;358:2678-87.
8. Singh D. et al. “Dronedarone for Atrial Fibrillation” J Am Coll Cardiol 2010, 55(15):1569-76
9. NICE Technology Appraisal Guidance 197, Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation, agosto 2010.
10. Nota informativa sul danno epatico grave associato all'uso di Multaq (dronedarone): [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nota\\_informativa\\_importante\\_su\\_multaq.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nota_informativa_importante_su_multaq.pdf)

Documento approvato nella seduta CRF del 14 Ottobre 2010  
Aggiornamento approvato nella seduta CRF del 16 Marzo 2011

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Allegato al Doc PTR n.114

### Piano Terapeutico per la prescrizione di Dronedarone

Centro prescrittore	_____
Medico prescrittore (nome e cognome)	_____
Tel.	_____ e-mail _____

Paziente (nome e cognome)	_____	
Data di nascita	_____	sessu M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Codice fiscale	_____	
Residente a	_____	Tel. _____
Regione	_____	
ASL di residenza	_____	Prov. _____
Medico di Medicina Generale	_____	

Il piano terapeutico regionale è a carico del SSR se rilasciato dalle Cardiologie o, in assenza di queste, dalle Medicine Generali con competenza cardiologica, autorizzate dalla Regione Emilia-Romagna.

La prescrizione del Dronedarone nel “trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con anamnesi di fibrillazione atriale (FA) oppure con FA non permanente in corso, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare” deve rispondere alle seguenti condizioni:

#### TIPOLOGIA DI PAZIENTI e MOTIVAZIONE PER CUI È STATO PRESCRITTO IL FARMACO

Pazienti con FA sintomatica che necessitano di un controllo del ritmo intolleranti ad altri farmaci antiaritmici della classe IC (propafenone e flecainide) e III (sotalolo e amiodarone) e dove sussistano controindicazioni (prevalentemente di tipo tiroideo) all’uso di amiodarone

Pazienti con FA non permanente che richiedono un controllo della frequenza ventricolare e che non tollerano il beta-bloccante, calcio antagonisti non diidropiridinici e dove sussistano controindicazioni (prevalentemente di tipo tiroideo) all’uso di amiodarone

#### Dose e durata del trattamento

Dronedarone 400 mg compresse

Dose/die: \_\_\_\_\_ Durata prevista del trattamento: \_\_\_\_\_

Indicare se:

Prima prescrizione

prosecuzione della cura

#### PARAMETRI DA MONITORARE NELLA TERAPIA CON DRONEDARONE

- Test di funzionalità epatica da eseguire: prima dell’inizio della terapia, su base mensile per sei mesi, al 9° e al 12° mese, e successivamente su base periodica.

- Valore delle ALT: se i livelli di ALT sono elevati a  $\geq 3$  volte il limite superiore del valore di normalità (ULN), i livelli di ALT dovranno essere rimisurati entro 48-72 ore. Se i livelli di ALT sono confermati a  $\geq 3 \times$  ULN, il trattamento con dronedarone deve essere sospeso.

- Monitoraggio dei valori di creatinina plasmatica.

- Monitoraggio del tratto Qtc.

#### Farmaco distribuito in erogazione diretta

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico prescrittore

*Documento PTR n.115*

**Raccomandazioni d'uso**

**Tumore del polmone  
(Non Small Cell Lung Cancer)  
localmente avanzato o metastatico**

**Gefitinib  
I e II linea di terapia**

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based**

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

**Raccomandazioni d'uso n. 9/2010**

**Rev. luglio 2011**

## Indice

<b>Composizione del Gruppo GREFO</b>	pag. 3
<b>Premessa</b>	pag. 4
<b>Sintesi delle Raccomandazioni</b>	pag. 5
Indicazioni registrate	pag. 8
<b>Metodologia seguita</b>	pag. 8
Contesto attuale e Linee Guida disponibili	pag. 9
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del gefitinib o dei farmaci anti-EGFR	pag. 10
<b>Raccomandazione del Panel in esteso</b>	pag. 10
<b>Quesito clinico 1</b>	pag. 10
Formulazione della raccomandazione	pag. 10
<b>Quesito clinico 2 - prima linea di terapia</b>	pag. 11
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: gefitinib in prima linea	pag. 11
Valutazione della qualità delle evidenze in prima linea	pag. 13
Conclusioni sulla qualità delle evidenze in prima linea	pag. 14
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 18
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 18
<b>Quesiti clinici 3 e 4 - seconda linea di terapia</b>	pag. 19
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: gefitinib in seconda linea	pag. 19
Valutazione della qualità delle evidenze in seconda linea	pag. 21
Conclusioni sulla qualità delle evidenze in seconda linea	pag. 21
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 25
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 25
<b>Bibliografia</b>	pag. 26

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

## Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Raccomandazioni d'uso n.9 - luglio 2011

Raccomandazioni discusse e votate nel periodo dicembre 2010-aprile 2011

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

### Premessa

Il presente documento sull'utilizzo di gefitinib nella terapia di prima e seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule, metastatico o non operabile, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## **Tumore del polmone (NSCLC) localmente avanzato o metastatico Gefitinib**

### Sintesi delle Raccomandazioni

#### Quesito Clinico 1

**In quali pazienti con NSCLC, stadio IIIb-IV, è opportuno effettuare l'analisi mutazionale di EGFR?**

Il Panel ha concordato la seguente raccomandazione:

L'analisi mutazionale per l'utilizzo di gefitinib dovrebbe essere effettuata nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIb – IV (o recidive post-chirurgiche) inoperabili e con istotipo non squamoso.

Di seguito si riportano le frequenze attese di mutazione EGFR per i principali istotipi:

- adenocarcinoma (35-39% della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 17%
- bronchioloalveolare (4-10 della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 23%
- grandi cellule (circa 10-13% della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 11%

Nel caso in cui non fosse disponibile materiale bioptico sufficiente per l'analisi mutazionale dell'EGFR un ulteriore prelievo bioptico può essere considerato in base a:

- Frequenza attesa di mutazione (non fumatore, sesso femminile, istotipo BAC)
- Accessibilità diagnostica con tecniche mini-invasive
- Alternative terapeutiche e condizioni cliniche del paziente

## Sintesi delle Raccomandazioni in *prima* linea di terapia

### Quesito Clinico 2

Nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK è raccomandabile l'utilizzo di gefitinib, in prima linea?

### Raccomandazione

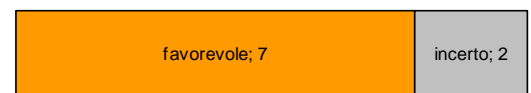
Nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK, gefitinib in prima linea di terapia **deve** essere utilizzato.  
(Raccomandazione positiva forte, basata su evidenze di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il Panel prevede un tasso di utilizzo di gefitinib superiore al 60% dei pazienti con NSCLC non operabile o metastatico, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea di terapia.

La qualità delle evidenze è stata considerata **MODERATA**, il giudizio è stato abbassato di un punto per motivi di **validità interna**, in quanto non sono disponibili valutazioni indipendenti dei risultati derivanti da studi in aperto; e per **trasferibilità**. Il limite sulla trasferibilità si osserva sia per quanto riguarda il **comparator** utilizzato negli studi, che non corrisponde allo schema chemioterapico di associazione ad oggi considerato ottimale, sia per le **caratteristiche cliniche delle popolazioni** studiate (asiatici ed non anziani).

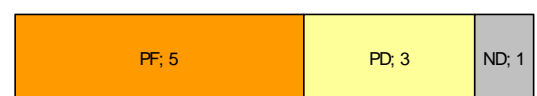
Qualità delle evidenze: **MODERATA**

Il **bilancio Benefici/Rischi (B/R)** è stato considerato **FAVOREVOLE** (vedi votazione a fianco).  
Nella popolazione selezionata per la presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con gefitinib comporta sempre un beneficio in termini di PFS e i dati di sopravvivenza, laddove disponibili per adeguato numero di eventi, anche se non statisticamente significativi, potrebbero portare un beneficio rilevante dal punto di vista clinico (6,9 mesi). La QOL è migliore con l'anti TKIs e la tossicità, rappresentata da rash cutaneo e diarrea, è meno frequente rispetto a quella indotta dalla chemioterapia.



Bilancio Benefici/Rischi: **FAVOREVOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE** (vedi votazione a fianco)



Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**



## Sintesi delle Raccomandazioni in seconda linea di terapia

### Quesito Clinico 3

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) **che hanno già effettuato terapia di prima linea** in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR ed è disponibile materiale biotico, è raccomandabile l'esecuzione **dell'analisi genetica** al fine di poter prescrivere, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, terapia con **gefitinib**?

### **Raccomandazione**

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) **che hanno già effettuato terapia di prima linea** in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR ed è disponibile materiale biotico, è raccomandabile l'esecuzione **dell'analisi genetica** al fine di poter prescrivere, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, terapia con **gefitinib**.

*(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole)*

*Gli esiti della votazione per il quesito 3 vengono riportati dopo il quesito 4, dal momento che sono strettamente dipendenti l'uno dall'altro.*

### Quesito Clinico 4

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) **che hanno già effettuato terapia di prima linea** in cui è presente la mutazione attivante di EGFR-TK, è raccomandabile la terapia con gefitinib?

### **Raccomandazione**

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui è presente la mutazione attivante l'EGFR-TK ed è disponibile materiale biotico, è raccomandabile la terapia con gefitinib.

*(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole)*

*Indicatore:* Sulla base della raccomandazione formulata il Panel prevede un tasso di utilizzo di gefitinib intorno al 20-50% dei pazienti con NSCLC non operabile o metastatico, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, già precedentemente trattati con chemioterapia.

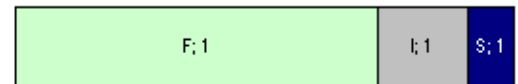
# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

## Esiti delle votazioni per il quesito 3

La qualità delle evidenze è stata considerata dal panel complessivamente: **Bassa**.  
Gli studi disponibili in seconda linea sono stati condotti su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico 4

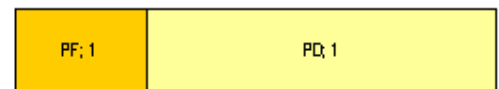
Qualità delle evidenze: **BASSA**



Il **bilancio Benefici/Rischi (B/R)** è stato considerato **FAVOREVOLE** (vedi votazione a fianco).

Bilancio Benefici/Rischi: **FAVOREVOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (vedi votazione a fianco). Il panel ha ritenuto che la presenza della mutazione attivante sia predittiva di efficacia del farmaco anti TKis in qualunque fase della malattia.



Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

## Indicazioni registrate EMA/AIFA:

### **Gefitinib (IRESSA)**

è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK

## Metodologia seguita

Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono meglio esplicitati nel seguito del documento:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di gefitinib
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del gefitinib - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

### Contesto attuale e Linee Guida disponibili

Il tumore del polmone è una delle neoplasie più comuni al mondo. L'istotipo non a piccole cellule (NSCLC) ne rappresenta l'85% e la sua sopravvivenza a 5 anni, considerati tutti gli stadi, varia dal 10 al 15%. Già alla diagnosi l'85-90% dei pazienti non può essere sottoposto a chirurgia potenzialmente curativa ed è destinato a terapia palliativa. La sola BSC ottiene una sopravvivenza mediana di 4 mesi. Il cisplatino (uno degli agenti, anche singolarmente, più studiato nel NSCLC) ha aggiunto, nei pazienti con buon PS (0-1), 1,5-2 mesi di sopravvivenza mediana. L'associazione di questo ai farmaci di nuova generazione ha comportato un ulteriore incremento della OS, che si è stabilizzata sui 10 mesi, con sostanziale sovrapposibilità di tutti i regimi. Anche il carboplatino, altro derivato del platino, ha ottenuto analoghi risultati. La meta-analisi di Ardizzoni et Al. ha dimostrato, però, migliori RR ed OS, senza aggravio di tossicità, per i regimi contenenti cisplatino. Pertanto, nei pazienti con buon PS, lo standard terapeutico è la doppietta con sali di platino, che, per lo meno in Europa, è rappresentato dal cisplatino.

I benefici della chemioterapia da sola risultano complessivamente non soddisfacenti e la neoplasia polmonare resta la prima causa di morte per cancro negli uomini e la seconda nelle donne. Le conoscenze attuali hanno dimostrato che è una patologia eterogenea dal punto di vista clinico e molecolare ed è sempre più evidente, e necessario, che l'approccio alla terapia debba considerare farmaci diversi a seconda dell'istotipo (es. pemetrexed, bevacizumab nell'adenocarcinoma) e a seconda del target molecolare implicato.

L'EGFR è espresso nei tumori NSCLC e promuove la crescita tumorale, bloccando l'apoptosi, aumentando la produzione di fattori angiogenetici e facilitando i processi di metastatizzazione.

Complessivamente l'8% della popolazione caucasica (a fronte del 16% di quella asiatica) presenta mutazioni attivanti il dominio della tirosin chinasi dell'EGFR (EGFR-TK) che causano modificazioni conformazionali del recettore conferendogli maggiore affinità per gli inibitori delle TK (Gefitinib, Erlotinib): le mutazioni più frequenti sono quelle degli esoni 19 e 21 (90% di tutte le mutazioni) e sono responsabili della maggior sensibilità al farmaco, mentre le mutazioni degli esoni 18 e 20 sembrano influire negativamente sulla sua efficacia. Il 18% delle donne affette da tumore del polmone non a piccole cellule è portatrice di mutazioni, rispetto al 7% degli uomini.

Le linee guida raccolgono le evidenze più recenti riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico di una singola patologia oncologica. Le linee guida sul NSCLC più aggiornate al momento sono quelle NCCN (aggiornate mensilmente) ed ESMO (2010). Le LG italiane AIOM hanno come riferimento quelle europee ESMO. Le LG americane ASCO sono aggiornate al 2009 (JCO, dicembre 2009).

Le linee-guida NCCN ed ESMO relative alla prima linea riassumono senza particolari commenti i risultati di tutti gli studi registrativi effettuati per i nuovi farmaci, non confrontando i risultati ottenuti e non ipotizzando strategie terapeutiche preferibili.

## Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del gefitinib o dei farmaci anti-EGFR

### Esiti di beneficio

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Qualità della vita

### Esiti di tossicità generale

- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV

### Esiti di tossicità specifica per gli inibitori delle EGFR-TK (gefitinib)

- Tossicità cutanea
- Diarrea

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

## Raccomandazioni in esteso

### Quesito clinico 1

In quali pazienti con NSCLC stadio IIIb- IV è opportuno effettuare l'analisi mutazionale di EGFR?

Il Panel ha concordato la seguente raccomandazione:

L'analisi mutazionale per l'utilizzo di gefitinib dovrebbe essere effettuata nei pazienti affetti da NSCLC in stadio IIIb – IV (o recidive post-chirurgiche) inoperabili e con istotipo non squamoso. Di seguito si riportano le frequenze attese di mutazione EGFR per i principali istotipi:

- adenocarcinoma (35-39% della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 17%
- bronchioloalveolare (4-10 della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 23%
- grandi cellule (circa 10-13% della popolazione affetta da NSCLC) la frequenza della mutazione è intorno al 11%

Nel caso in cui non fosse disponibile materiale biotipico sufficiente per l'analisi mutazionale dell'EGFR un ulteriore prelievo biotipico può essere considerato in base a:

- Frequenza attesa di mutazione (non fumatore, sesso femminile, istotipo BAC)
- Accessibilità diagnostica con tecniche mini-invasive
- Alternative terapeutiche e condizioni cliniche del paziente

## Prima linea di terapia

### Quesito clinico 2

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK è raccomandabile l'utilizzo di gefitinib, in prima linea?

### Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: *gefitinib*.

Sono disponibili tre studi clinici, di fase III, sull'impiego di gefitinib nel trattamento del NSCLC in seconda linea di terapia in pazienti non selezionati per la mutazione attivante l'EGFR-TK, ed altri tre in prima linea in pazienti selezionati per la mutazione. Si riporta di seguito una sintesi dei principali studi distinti per linea di terapia.

Referenza studio	Tipo di studio	Pazienti	Intervento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Mok TS, NEJM 2009 (IPASS trial)	RCT di fase III, di <b>non inferiorità</b> , in aperto	1217 pazienti <b>asiatici</b> con NSCLC ( <b>selezione clinica</b> )	Gefitinib 250 mg/die per os (609 pz.)	Paclitaxel ev (200 mg/mq) + Carboplatino ev (dose necessaria per AUC 5.0-6.0 mg/ml/min)	<b>PFS</b>	- OS - Tumor Resp - QoL - tossicità
Maemondo M, et al. NEJM 2010	RCT di fase III, di superiorità	230 pazienti <b>asiatici</b> con NSCLC e mutazioni EGFR ( <b>selezione genetica</b> )	Gefitinib (250 mg/die) (115 pz)	Paclitaxel ev (200 mg/mq) + Carboplatino ev (dose necessaria per avere una AUC 6.0 )	<b>PFS</b>	- OS - RR - Tempo al peggioramento d PS ( $\geq 3$ ) - tossicità
Mitsudomi T. Et Al. Lancet 2010 (UMIN)	RCT di fase III, di superiorità	177 pz <b>asiatici</b> con NSCLC con mutazioni EGFR ( <b>selezione genetica</b> )	gefitinib (250 mg/die). (88 pz)	Cisplatino (80 mg/m <sup>2</sup> )+ docetaxel (60 mg/m <sup>2</sup> ) ogni 21 gg da 3 a 6 cicli. (89 pz)	<b>PFS</b>	- OS - RR - disease control rate - tossicità - sopravvivenza per tipo di mutazione

Tabella.1: Studi di fase III per gefitinib nel NSCLC localmente avanzato o metastatico in prima linea di terapia

### **Mok TS, et al. ( IPASS trial - NEJM 2009) Selezione clinica**

E' uno degli studi registrativi, di fase III, randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli, in aperto, condotto in pazienti asiatici non fumatori (<100 sigarette nella vita), o blandi fumatori (interruzione del tabagismo da almeno 15 anni e che avessero fumato  $\leq 10$  pacchetti/anno), affetti da adenocarcinoma (compreso il bronchioloalveolare) del polmone in stadio IIIb-IV, non precedentemente trattato, randomizzati a ricevere gefitinib 250 mg/die (609) fino a progressione oppure carboplatino (AUC 5-6) e paclitaxel 200 mg/mq (608) ogni 21 giorni fino a un massimo di 6 cicli. L'end point primario era la non inferiorità di gefitinib rispetto a CP in termini di *progression free survival* (PFS). End points secondari erano la OS, ORR, la QOL, il profilo di tossicità. La randomizzazione veniva bilanciata per PS, abitudine tabagica, sesso e centro. Analisi pianificate prevedevano la correlazione di PFS con PS, abitudine tabagica, sesso, età alla randomizzazione, stadio di malattia all'esordio e presenza o assenza di biomarcatori. La PFS mediana era di 5.7 mesi nel gruppo trattato con G confrontato con i 5.8 mesi per il gruppo trattato con CP; il 24.9% dei pz trattati con G era libero da progressione dopo un anno, a fronte del 6.7% dei pz sottoposti a CP. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo di non inferiorità dimostrando poi la superiorità di G rispetto a CP in termini di PFS (HR 0.74;95%CI 0.65-0.85;P<0.001). Tra i parametri clinici, solo l'età si è mostrata in grado di influenzare l'andamento della PFS, comportando una maggior riduzione del rischio di progressione (HR 0.58) nei pz >65 aa. Il 35.9% della popolazione in studio è stata valutata per lo stato mutazionale di EGFR: di questi il 59.7% (261) presentava mutazioni. La PFS si confermava significativamente più lunga nei pz trattati con G rispetto a quelli trattati con CP in presenza di mutazioni

(HR 0.48;  $P < 0.001$ ), mentre era significativamente più breve in assenza di mutazione (HR 2.85;  $P < 0.001$ ). L'ORR nella popolazione ITT risultava significativamente migliore nel gruppo trattato con G (43% vs 32%, odds ratio 1.59;  $P < 0.001$ ); in presenza di mutazioni del 71.2% vs 47.3% ( $P < 0.001$ ) ed in assenza del 1.1% vs 23.5% ( $P = 0.001$ ). La sopravvivenza globale in un'analisi preliminare (dopo 450 eventi) era simile nei due gruppi, con un valore mediano di 18.6 mesi nel gruppo trattato con G e 17.3 mesi in quello trattato con CP. In presenza di mutazioni l'HR con G era di 0.78 e in assenza era di 1.38. La QOL era significativamente migliore nel gruppo trattato con Gefitinib, mentre simile risultava il controllo dei sintomi. Il gruppo trattato con G risultava meno soggetto ad eventi avversi (28.7% vs 61.0%), ad una minor interruzione del trattamento (6.9% vs 13.6%) ed a una minor riduzione di dose (16.1% vs 35.2%). Morti correlate al farmaco si sono verificate nel 3.8% dei pazienti trattati con G e nel 2.7% di quelli trattati con CP. Le tossicità significativamente più frequenti nel braccio sperimentale erano rash o acne, diarrea ed aumento degli enzimi epatici, mentre neurotossicità, nausea e vomito, e mielosoppressione si avevano nel braccio sottoposto a chemioterapia. Polmoniti interstiziali si sono verificate nel 2.6% dei pazienti trattati con G e nel 1.4% dei pazienti trattati con CP.

### **Maemondo M, et al. (NEJM 2010) Selezione genetica**

E' uno studio di fase III, randomizzato, in aperto che arruola pazienti asiatici affetti da NSCLC in stadio IIIb-IV non precedentemente trattati e selezionati per la presenza di mutazioni attivanti del recettore per EGF. I pazienti, stratificati per sesso, stadio e centro, venivano randomizzati a ricevere Gefitinib 250 mg/die fino a progressione o intolleranza o Carboplatino [AUC] 6 e Paclitaxel 200mg/mq ogni 21 gg per almeno 3 cicli (mediana: 4). E' uno studio di superiorità con endpoint primario PFS e secondari OS, RR, tempo di deterioramento del PS e tossicità. La PFS e la RR sono stati valutati in cieco da revisori indipendenti. La valutazione dei dati di efficacia, come programmato, è stata effettuata ad una interim analysis dopo l'arruolamento di 200 pazienti. La PFS è risultata significativamente migliore nel braccio sottoposto a G (mediana 10.4 mesi vs 5.5 mesi; HR per morte o per progressione 0.36;  $P < 0.001$ ). La differenza statisticamente significativa si è mantenuta anche all'analisi finale effettuata a dicembre 2009. L'analisi per sottogruppo ha evidenziato che il sesso femminile ha con G un miglioramento statisticamente significativo della PFS. Anche il RR è risultato statisticamente migliore nel gruppo trattato con G (73,7% vs 30,7%,  $P < 0.001$ ). La sopravvivenza mediana non differisce in modo statisticamente significativo tra i due gruppi (G 30.5 e CP 23.6 mesi;  $P = .31$ ). Gli eventi avversi più comuni nei pazienti trattati con G sono stati il rash cutaneo, la diarrea ed un rialzo degli enzimi epatici, con 3 casi di interstiziopatia polmonare grave, mentre nel gruppo sottoposto a chemioterapia si sono verificati perdita dell'appetito, neutropenia, anemia e neuropatia. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata significativamente maggiore nel gruppo trattato con chemioterapia (71.7% vs 41.2%;  $P < 0.001$ ).

### **Mitsudomi T, et al. (Lancet, 2010) Selezione genetica**

E' uno studio di fase III, randomizzato, in aperto che arruola pazienti asiatici affetti da NSCLC stadio IIIb-IV, non precedentemente trattati per la malattia localmente avanzata o metastatica, con mutazioni attivanti dell'EGFR sugli esoni 19 e 21. 337 pazienti sono stati sottoposti a screening per stato mutazionale nel laboratorio del Centro, e di questi i 118 con mutazioni, 106 venivano randomizzati a ricevere gefitinib (250 mg/die) continuativo o Cisplatino (80 mg/mq) e Docetaxel (60 mg/mq) ogni 21 gg per 3-6 cicli, stratificati per centro, per trattamento adiuvante post chirurgico (sì-no), tempo alla recidiva dopo chirurgia, stadio, sesso. Ad essi si aggiungevano 71 pazienti valutati in laboratori commerciali, portando la popolazione ITT a 172 soggetti. L'istotipo adenocarcinoma era presente in più del 90% dei casi, mentre il 31,4% dei pazienti era fumatore. Obiettivo principale era la PFS, secondari la OS e il RR, terziari il tasso di controllo di malattia, la tollerabilità e la sopravvivenza secondo il tipo di mutazione. Il cut-off per la raccolta dei data si verificò dopo un follow up mediano di 81 gg, la PFS mediana risultò di 9.2 mesi per il gruppo trattato con gefitinib, contro i 6.3 mesi per il gruppo trattato con chemioterapia (HR 0.489,  $p < 0.0001$ ). L'ORR nella popolazione con malattia misurabile fu del 62,1% nel gruppo trattato con gefitinib e del 32,2% in quello sottoposto a chemioterapia ( $p < 0.0001$ ). Al momento della valutazione dell'efficacia solo il 15,7% dei pazienti era deceduta, pertanto i dati su OS non erano ancora maturi, con un HR a favore di gefitinib di 1.638. 51 pazienti sottoposti a chemioterapia alla progressione furono trattati con gefitinib, e 17 dopo la CT passarono al trattamento con antiTKis. Gli eventi avversi più comuni nel braccio gefitinib furono rash cutaneo, diarrea ed alterazione degli enzimi epatici, con tossicità di G II solo in quest'ultimo caso. La chemioterapia era gravata da nausea, mielosoppressione, fatigue ed

alopecia, in oltre la metà dei pazienti. 2 pazienti trattati con gefinitib svilupparono una interstiziopatia polmonare, con un decesso.

### Valutazione delle qualità delle evidenze in prima linea

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE. La qualità delle evidenze è stata classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni limiti evidenziati: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

#### Mok et Al. NEJM 2009

- **Validità interna:** Trattandosi di uno studio in aperto era prevista la valutazione indipendente della PFS; i risultati di tale analisi non sono descritti nell'articolo pubblicato che rimanda all'appendice supplementare in cui però non sono chiaramente esplicitati. Viene riportato solo che l'analisi è stata condotta da uno statistico indipendente
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** il comparator utilizzato nello studio, chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel, non appare ad oggi lo schema terapeutico di riferimento, in particolare per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC istotipo non squamoso (vedi raccomandazione d'uso sul Tumore del polmone -Non Small Cell Lung Cancer -Pemetrexed – GREFO-RER luglio 2009).  
Si tratta di uno studio su pazienti asiatici, non selezionati per stato mutazionale di EGFR e pertanto non direttamente trasferibile alla popolazione oggetto del quesito. L'analisi effettuata sulla base dello stato mutazionale, su circa un 36% dei pazienti inclusi, appare più a scopo esplorativo.  
Inoltre i pazienti inclusi nello studio risultano più giovani (età mediana di 57 anni) rispetto alla popolazione in cui si presenta la maggiore incidenza del tumore polmonare (Età mediana: 72-74 aa<sup>1</sup>).
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

#### Maemondo M, et al. (NEJM 2010)

- **Validità interna:** Si tratta di uno studio in aperto senza una revisione dei risultati in cieco rispetto all'assegnazione del trattamento pertanto a rischio di bias nella valutazione dell'effetto.
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** anche in questo studio il comparator utilizzato, chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel, non è attualmente considerato lo schema terapeutico di riferimento, in particolare per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC istotipo non squamoso (vedi raccomandazione d'uso sul Tumore del polmone -Non Small Cell Lung Cancer -Pemetrexed – GREFO-RER luglio 2009).  
Esiste, inoltre, un limite di trasferibilità ai pazienti anziani in quanto i soggetti inclusi nello studio risultano più giovani (età media di 64-63 anni) rispetto alla popolazione in cui si presenta la maggiore incidenza del tumore polmonare (Età mediana: 72-74 aa)<sup>1</sup>
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

#### Mitsudomi T, et al. (Lancet, 2010)

- **Validità interna:** E' uno studio in aperto in cui viene chiaramente descritta la modalità di assegnazione del trattamento che risulta nascosta agli sperimentatori (allocation concealment).
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** anche in questo studio il comparator utilizzato, chemioterapia a base di docetaxel e cisplatino, non può essere considerato oggi lo schema terapeutico ottimale per il trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC istotipo non squamoso. Lo schema utilizzato nel braccio di controllo, comunque, al posto di carboplatino contiene cisplatino. Quest'ultimo ha mostrato, nell'istotipo non squamoso, una maggiore efficacia in termini di overall survival rispetto a carboplatino (metanalisi di Ardizzone et Al.) (vedi raccomandazione d'uso sul Tumore del polmone -Non Small Cell Lung Cancer -Pemetrexed – GREFO-RER luglio 2009).  
Inoltre esiste un limite di trasferibilità ai pazienti anziani in quanto i soggetti studiati risultano più giovani (età media di 64-63 anni) rispetto alla popolazione in cui si presenta la maggiore incidenza del tumore polmonare

<sup>1</sup> Dato rilevato da registro tumori di Modena – anno 2006

(Età mediana: 72-74 aa<sup>2</sup>)

- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

## Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata considerata dal panel complessivamente: **MODERATA** (valutata con metodo GRADE). Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva delle informazioni disponibili sugli esiti di efficacia e sicurezza. Tale giudizio è stato abbassato di un punto per motivi di:

- **validità interna** legata alla mancata descrizione/pubblicazione della valutazione indipendente dei risultati trattandosi di studi in aperto;

- **trasferibilità** sia per quanto riguarda il **comparator** utilizzato negli studi, che non corrisponde allo schema di associazione chemioterapica ad oggi considerato ottimale, sia per le **caratteristiche cliniche delle popolazioni** studiate (asiatici e non anziani). E' comunque da evidenziare che in due dei tre studi disponibili in prima linea di terapia, la popolazione, seppur asiatica, è stata selezionata sulla base dello stato mutazionale di EGFR, pertanto la differenza di razza potrebbe essere meno influente sulla trasferibilità del risultato.

---

<sup>2</sup> Dato rilevato da registro tumori di Modena – anno 2006



# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

*per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based*

Tabella 3 : benefici di gefitinib – Mok et Al, NEJM 2009

Ref.: Mok TS et Al, NEJM 2009		Intervento		Controllo		Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
Metodologia dello studio	<b>Popolazione dello studio</b> 1217 pz asiatici con NSCLC stadio IIb o IV, istotipo adenocarcinoma, PS 0-2, non fumatori o blandi fumatori, naive alla chemioterapia <b>(selezione clinica)</b> Età mediana: 57 aa Età range = 24-84 aa PS status: 0 → 25.8% vs 26.5% 1 → 64.2% vs 62.8% 2 → 10% vs 10.7% Stadio IV → 75.4% vs 76.2% Maschi: 20.5% vs 20.9% Non fumatori: 93.8% vs 93.6% <b>Istologia</b> Adenocarcinoma → 95.4% vs 94.2% BAC → 4.4% vs 2.5%	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	n. pz: 609	n. pz: 608		
RCT di fase III, in aperto, ipotesi di non inferiorità, limite non inf. HR = 1.2		Età >= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa PS status: 1 → ND Stadio IV → ND	<b>Gefitinib per os</b> 250 mg/die		<b>Paclitaxel</b> (200 mg/mq)+ <b>carboplatino</b> (AUC =6) al gg 1 del ciclo di 3 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ Durata prevista: fino a progressione o tossicità intollerabile o completamento di 6 cicli.</li> <li>□ follow-up mediano: 5.6 mesi.</li> </ul>
Stratificato per: - sesso - centro - abitudine al fumo: fumatore vs non fumatore		<b>Istologia</b> Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%				
<b>BENEFICI</b>						
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)</b>						
ITT population (1217 pz)	<b>OS - Sopravvivenza mediana in mesi</b>		18.6 mesi		17.3 mesi	
	<b>mortalità % (n. eventi)</b>		36.6% (223/609)		37.3% (227/608)	
	<b>Tasso di sopravvivenza a 6 mesi</b>		84%		85.5%	
	<b>Tasso di sopravvivenza a 12 mesi</b>		68.3%		64.4%	
	<b>effetto</b>		Relativo 95% CI)		assoluto	
		HR= 0.91 (0.76-1.10)				
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito primario)</b>						
ITT population (1217 pz)	<b>PFS - Mediana in mesi</b>		5.7 mesi		5.8 mesi	
	<b>Tasso di progressione a 1 anno</b>		24.9%		6.7%	
	<b>ORR in %</b>		43.0%		32.2%	
<b>effetto</b>		Relativo (95% CI)		assoluto		
		HR = 0.74 (0.65-0.85)		-0.1 mese (3 gg)		
<b>Tasso risposta obiettivo (esito secondario)</b>						
ITT population (1217 pz)	<b>ORR in %</b>		43.0%		32.2%	
<b>effetto</b>		Relativo (95% CI)		assoluto		
		OR = 1.59 (1.25-2.01)		10.8%		
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione</b>						
Sottogruppi per stato mutazionale EGFR 437 pz con mutazione nota (36% della pop. ITT)			<b>% progressioni</b>		Relativo (95% CI)	
	EGFR + (261 pz)		73.5% (97/132)		86% (111/129)	
	EGFR - (176 pz)		96.7% (88/91)		82.4% (70/85)	
	EGFR non noto (780 pz)		69.4% (268/386)		80.2% (16/394)	
<b>effetto</b>		Relativo (95% CI)		Assoluto		
		HR = 0.48 (0.36-0.64)		-12.5%		
		HR = 2.85 (2.05-3.98)		14.3%		
		HR = 0.68 (0.58-0.81)		-10.8%		
<b>OS - Sopravvivenza globale</b>						
Sottogruppi per stato mutazionale EGFR 437 pz con mutazione nota (36% della pop. ITT)			<b>Mortalità % (n. eventi)</b>		Relativo (95% CI)	
	EGFR + (261 pz)		28.8% (38/132)*		33.3% (43/129)*	
	EGFR - (176 pz)		57.1% (52/91)*		49.4% (42/85)*	
	EGFR non noto (780 pz)		34.5% (133/386)*		36% (142/394)*	
<b>effetto</b>		Relativo (95% CI)		Assoluto		
		HR = 0.78 (0.50-1.20)		-		
		HR = 1.38(0.92-2.09)		-		
		HR = 0.86 (0.68-1.09)		-		
<b>Tasso risposta obiettivo</b>						
Sottogruppi per stato mutazionale EGFR 437 pz con mutazione nota (36% della pop. ITT)			<b>ORR in %</b>		Relativo (95% CI)	
	EGFR + (261 pz)		71.2% (94/132)		47.3% (61/129)	
	EGFR - (176 pz)		1.1% (1/91)		23.5%(20/85)	
	EGFR non noto (780 pz)		43.3% (167/386)		29.2 (115/394)	
<b>effetto</b>		Relativo (95% CI)		Assoluto		
		OR = 2.75 (1.65-4.60)		23.9%		
		OR = 0.04 (0.01-0.27)		-22.4%		
		OR = 1.88 (1.39-2.53)		14.1%		

Tabella 4: rischi di gefitinib – Mok et Al, NEJM 2009

<b>Rischi/Eventi avversi</b>				
Popolazione di sicurezza	Intervento		Controllo	
N. pazienti 1196	Gefitinib (n. pz 607)		Carboplatino + paclitaxel (n. pz 589)	
Eventi di grado >= 3	Incidenza %		Differenza % calcolata	p value
Rash/acne	3.1%	0.8%	2.3%	p<0.0001
Diarrea	3.8%	1.4%	2.4%	p<0.0001
Nausea	0.3%	1.5%	-1.2%	p<0.0001
Vomito	0.2%	2.7%	-2.5%	p<0.0001
Stitichezza	0	0.2%	---	nr
Anoressia	1.5%	2.7%	-1.2%	nr
Prurito	0.7%	0.2%	0.5%	nr
Stomatite	0.2%	0.2%	0%	nr
Astenia	0.3%	1.9%	-1.6%	nr
Paronichia	0.3%	0	0.3%	nr
Neurotossicità	0.3%	4.9%	-4.6%	p<0.0001
Mialgia	0.5%	1.7%	-1.2%	nr
Artralgia	0.2%	1.0%	-0.8%	nr
Innalzamento dei livelli delle transaminasi	9.4%	1.0%	8.4%	p<0.0001
<b>Eventi ematologici di grado &gt;= 3</b>				
Neutropenia	<b>Incidenza complessiva %</b>		%	p value
	3.7%	67.1%	63.4%	p<0.0001
	<b>Incidenza neutropenia febbrile %</b>		%	p value
	0.2%	2.9%	-2.7%	nr
Anemia	2.2%	10.6%	8.4%	p<0.0001
Leucopenia	1.5%	35.0%	33.5%	p<0.0001
Trombocitopenia	0.8%	4.9%	4.1%	p<0.0001
<b>Altro</b>				
Interruzione definitiva del trattamento a causa degli EA	6.9%	13.6%	6.7%	nr
Modificazione del dosaggio a causa degli EA	16.1%	35.2% per carboplatino	-19.1%	nr
		37.5% per paclitaxel	-21.4%	nr
Mortalità correlabile al trattamento	3.8%	2.7%	1.1%	nr

nr: non riportato

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 5: benefici di gefitinib – Maemondo et Al. NEJM 2010

Ref.: Maemondo et Al, N Eng J Med 2010		Intervento		Controllo		Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
Metodologia dello studio	<b>Popolazione dello studio</b> 228 pz asiatici inclusi (224 analizzati) con NSCLC stadio IIb o IV, con mutazione EGFR, (PS 0-1), naive alla chemioterapia ( <b>selezione genetica</b> )	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	n. pz 114	n. pz 114		
RCT di fase III Ipotesi di superiorità, in aperto  Stratificato per: - sesso - stadio malattia: IIb, IV, recidiva post-operatoria - centro	Età media: 64 vs 63 aa Età range = 43-75 aa vs 33-75 PS status: 0 → 47% vs 50% 1 → 52% vs 48% Stadio IV → 77% vs 74% Maschi: 37% vs 36% Non fumatori: 66% vs 58% <b>Istologia</b> Adenocarcinoma → 90% vs 96% Grandi cellule → 0.9% vs 0% Squamosi → 2.6% vs 1.8%	Età >= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa PS status: 1 → ND Stadio IV → ND <b>Istologia</b> Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	<b>Gefitinib</b> per os 250 mg/die	<b>Paclitaxel</b> (200 mg/mq)+ <b>carboplatino</b> (AUC =6) al gg 1 del ciclo di 3 settimane		<input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione  Durata prevista: gefitinib → fino a progressione o tossicità intollerabile chemio → almeno 3 cicli  follow-up mediano: 17.5 mesi
<b>BENEFICI</b>						
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)</b>						
PFS population (224 pz)		<b>OS - Sopravvivenza mediana in mesi (95%CI)</b>				<b>effetto</b>
		30.5      23.6				relativo      assoluto
		<b>Tasso di sopravvivenza a 24 mesi</b>				P=0.31      -
		61.4%      46.7%				
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito primario)</b>						
PFS population (224 pz)		<b>PFS - Mediana in mesi (95%CI)</b>				relativo      assoluto
		10.8 mesi      5.4 mesi				HR = 0.30 (0.22-0.41)      5.4 mesi
Tasso di progressione a 1 anno		42.1%      8.4%				n.r.
Tasso di progressione a 2 anni		3.2%      0%				n.r.
<b>Tasso risposta obiettivo (esito secondario)</b>		%				
Tutti i pazienti (228 pz)		73.7      30.7				P<0.001      43%
<b>Tempo al peggioramento del PS (&gt;3) (esito secondario)</b>		mesi				
Tutti i pazienti (228 pz)		n.r.      n.r.				Nessuna differenza
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione</b>						
sottogruppi		<b>PFS - Mediana in mesi (95%CI)</b>				relativo      Assoluto (in mesi)
Donne		6.5      6				HR = 0.68 (0.51-0.92)      0.5

Tabella 6: rischi di gefitinib – Maemondo et Al. NEJM 2010

<b>Rischi/Eventi avversi</b>			
Popolazione di sicurezza	Intervento	Controllo	p value
N° pazienti (227)	Gefitinib n. pz 114	paclitaxel + carboplatino n. pz 113	
<b>Eventi di grado &gt;= 3</b>	<b>Incidenza %</b>		
Rash	5.3	2.7	<0.001
Diarrea	0.9	0	<0.001
Perdita appetito	5.3	6.2	<0.001
Fatigue	2.6	0.9	0.002
Artralgia	0.9	7.1	<0.001
Polmonite	2.6	0	0.02
Aumento aminotrasferasi	26.3	0.9	<0.001
Neutropenia	0.9	65.5	<0.001
Anemia	0	5.3	<0.001
trombocitopenia	0	3.5	<0.001
Neuropatia sensoriale	0	6.2	<0.001
Qualsiasi EA	41.2	71.7	<0.001
Interstiziopatia polmonare	3 casi	0	
convulsioni	1 caso		
Infarto cerebrale		1 caso	
Ostruzione intestinale		1 caso	
<b>Altro</b>			
Interruzione in assenza di progressione di malattia	n.r.	n.r.	
Mortalità correlabile al trattamento	n.r.	n.r.	

n.r.: non riportato

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

## per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 7: benefici di gefitinib – Mitsudomi et Al. Lancet 2010

Ref.: Mitsudomi et Al. Lancet Oncol 2010		Intervento		Controllo	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	n. pz 86	n. pz 86	
RCT di fase III (ipotesi di superiorità, in aperto)	172 pz. asiatici (analizzati) con NSCLC stadio IIb o IV, con mutazione EGFR, (PS 0-1), naive alla chemioterapia ( <b>selezione genetica</b> )	Eta >= 65 aa: 80.5% Età mediana: <b>72-74</b> aa PS status: 1 → ND Stadio IV → ND	<b>Gefitinib</b> per os 250 mg/die	<b>Docetaxel</b> (60 mg/mq)+ <b>cisplatino</b> (80 mg/mq) ogni 21 gg per 3-6 cicli	✓ <b>problemi di trasferibilità</b> (vedi qualità delle evidenze)  problemi di validità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione  Durata prevista: fino a progressione o tossicità intollerabile o completamento dei 6 cicli  follow-up mediano al tempo dell'analisi: 81 gg per gefitinib 4 cicli per docetaxel+ cisplatino
<b>BENEFICI</b>					
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)</b>					
		OS - Sopravvivenza mediana in mesi (95%CI)		effetto	
		30.9      Non raggiunta		relativo	assoluto
				HR= 1.64 (0.75-3.58) p=0.21	-
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito primario)</b>					
		PFS - Mediana in mesi (95%CI)		relativo	assoluto
		9.2 mesi (8-13.9)      6.3 mesi (5.8-7.8)		HR = 0.49 (0.34-0.71)	2.9 mesi
<b>Tasso risposta obiettivo (esito secondario)</b> Popolazione con malattia misurabile (117 pz)		%			
		62.1      32.2		P<0.0001	29.9 (12.6 - 47.1)
<b>Tasso di controllo della malattia</b>					
		%			
		93.1%      78%		P=0.02	15.1 (2.7 - 27.6)
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>					
		PFS - Mediana in mesi (95%CI)		relativo	Assoluto
sottogruppi	Donne (meglio gefitinib)	n.r.		n.r.	HR = 0.42(0.27-0.65)
	Non fumatori (meglio gefitinib)	n.r.		n.r.	HR = 0.47(0.29-0.73)
	Stadio IIb/IV (meglio gefitinib)	n.r.		n.r.	HR = 0.33(0.20-0.54)

Tabella 8: rischi di gefitinib – Mitsudomi et Al. Lancet 2010

<b>Rischi/Eventi avversi</b>			
Popolazione di sicurezza	Intervento	Controllo	p value*
N° pazienti (175)	Gefitinib n. pz 87	docetaxel + cisplatino n. pz 88	
<b>Eventi di grado ≥ 3</b>	Incidenza % calcolata		
Rash	2	0	p< 0.001
Diarrea	1	0	n.s.
Fatigue	2	2	p< 0.001
stomatite	0	0	n.s.
Aumento AST	16	1	p< 0.001
Aumento ALT	27	2	p< 0.001
Nausea	1	3	p< 0.001
Costipazione	0	0	p< 0.001
Alopecia	0	0	p< 0.001
Disturbi sensoriali	1	0	p< 0.001
Anemia	0	17	p< 0.001
trombocitopenia	0	0	p< 0.001
Neutropenia	0	84	p< 0.001
leucopenia	0	49	p< 0.001
Intrerstiziopatia polmonare	2 casi (1 fatale)		
<b>Altro</b>			
Interruzione in assenza di progressione di malattia	n.r.	n.r.	
Mortalità correlabile al trattamento	n.r.	n.r.	

\* p value riportato per tutti i gradi di tossicità

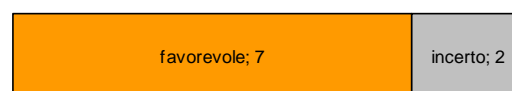
n.s.: non significativo

### Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

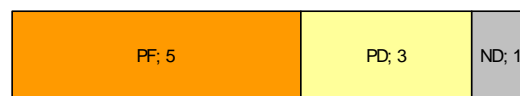
Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del gefitinib nei pazienti con NSCLC, localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK

**Il bilancio benefici/rischi è stato considerato favorevole.**

Nella popolazione selezionata per la presenza di mutazioni attivanti l'EGFR, il trattamento con gefitinib comporta sempre un beneficio in termini di PFS e i dati di sopravvivenza, laddove disponibili per adeguato numero di eventi, anche se non statisticamente significativi, potrebbero portare un beneficio rilevante dal punto di vista clinico (6,9 mesi). La QOL è migliore con l'anti TKis e la tossicità, rappresentata da rash cutaneo e diarrea, è meno frequente rispetto a quella indotta dalla chemioterapia.



**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **positiva forte** (votazione - vedi a fianco)



### **Raccomandazione**

Nei pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), localmente avanzato o metastatico, con mutazione attivante l'EGFR-TK, gefitinib in prima linea di terapia **deve** essere utilizzato.

*(Raccomandazione positiva forte, basata su evidenze di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi favorevole)*

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:

Il panel ha individuato come indicatore di monitoraggio per la raccomandazione formulata un tasso di utilizzo atteso di gefitinib maggiore al 60% dei pazienti con NSCLC, localmente avanzato o metastatico, selezionati per mutazione attivante l'EGFR-TK, in prima linea. Tale indicazione esprime la necessità di applicare la raccomandazione formulata al maggior numero di pazienti, che possono non rappresentare la totalità.

## Seconda e successive linee di terapia

### Quesito clinico 3

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR ed è disponibile materiale biotico, è raccomandabile l'**esecuzione dell'analisi genetica** al fine di poter prescrivere, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, terapia con **gefitinib**?

### Quesito clinico 4

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui è **presente la mutazione attivante l' EGFR-TK**, è raccomandabile la terapia con **gefitinib**?

## **Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:**

Sono disponibili tre studi clinici, di fase III, sull'impiego di gefitinib nel trattamento del NSCLC in seconda linea di terapia in **pazienti non selezionati** per la mutazione attivante l'EGFR-TK

Referenza studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Thatcher N, Lancet 2005 (ISEL)	RCT di fase III, in doppio cieco	Gefitinib 250 mg/die per os	placebo	OS	TTF ORR QoL tossicità
Kim ES, Lancet 2008 (INTEREST trial)	RCT di fase III, in aperto	Gefitinib 250 mg/die per os 733 pz.	Docetaxel 75 mg/mq ev ogni 3 settimane 733 pz.	OS	PFS ORR QoL tossicità
Maruyama JCO 2008. V-15-32	RCT di fase III, in aperto, di non inferiorità	Gefitinib 250 mg/die per os In 245 pz. giapponesi	Docetaxel 60 mg/mq ev ogni 3 settimane In 244 pz. giapponesi	OS	PFS ORR QoL

Tabella 9. Studi disponibili per gefitinib nel NSCLC localmente avanzato o metastatico in seconda linea di terapia

### **Thatcher N, et al. (ISEL trial – Lancet, 2005) Pazienti non selezionati.**

E' uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui 1692 pazienti affetti da NSCLC stadio IIIb-IV, PS 0-3, già precedentemente trattati con una o due linee di terapia e refrattari o intolleranti ai trattamenti chemioterapici precedenti, venivano randomizzati 2:1 a ricevere gefitinib 250 mg/die o placebo. L'obiettivo principale era la sopravvivenza globale e in particolare nell'istotipo adenocarcinoma; obiettivi secondari il TTF, l'ORR, la QoL e la tollerabilità. La sopravvivenza mediana della popolazione trattata con gefitinib era di 5.6 mesi rispetto ai 5.1 mesi di quella trattata con placebo (HR 0.89 [95% CI 0.77-1.02], p=0.087) e il tasso di sopravvivenza ad un anno rispettivamente del 27% e 21%. Nella popolazione affetta da adenocarcinoma, il beneficio in sopravvivenza era

maggiore (6.3 vs 5.4 mesi) ma sempre non statisticamente significativo (HR 0.84 [95% CI 0.68-1.03], p=0.089). I dati di efficacia non si modificavano anche dopo un prolungamento di 3 mesi del followup. Il TTF risultò di 3 mesi nei pazienti trattati con gefitinib contro i 2 mesi per quelli sottoposti a placebo (HR 0.82 [95% CI 0.73-0.92], p=0.0006). Le analisi prepianificate evidenziarono un vantaggio sia in sopravvivenza che nel TTF, con il trattamento, per i pazienti non fumatori e di origine asiatica. L'ORR risultò significativamente maggiore nel gruppo trattato con gefitinib (8.0% vs 1.3%; odds ratio 7.28 [95% CI 3.1-16.9], p<0.0001). L'85% della popolazione in studio completò i questionari sulla QOL; il trattamento con gefitinib risultò associato ad un miglioramento statisticamente significativo della QOL, pur con un'entità di beneficio ritenuto clinicamente non rilevante. Gli eventi avversi più comuni nel gruppo trattato con gefitinib furono rash cutaneo e diarrea; la popolazione di razza asiatica si rilevò più sensibile rispetto alla popolazione generale nei confronti di tutti i tipi di tossicità da gefitinib.

### **Maruyama R, et al. ( V-15-32 - JCO 2008) Pazienti asiatici non selezionati.**

E' uno studio di fase III, randomizzato in aperto, in cui 489 pazienti affetti da NSCLC stadio IIIb-IV, già precedentemente trattati con una o due linee chemioterapiche, PS 0-2, venivano randomizzati a ricevere gefitinib 250 mg/die o docetaxel 60 mg/mq, entrambi fino a progressione, o tossicità intollerabile o rifiuto del paziente. L'obiettivo principale era la non inferiorità (limite superiore del CI atteso  $\leq 1.25$ ) in termini di OS dei due trattamenti; secondari la PFS, il TTF, l'ORR, il DCR, la QOL, la tossicità ed il controllo dei sintomi correlati alla malattia. Un emendamento successivo inserì come endpoint esplorativo, la valutazione di EGFR gene copy number, l'espressione di proteine e lo stato mutazionale del tumore. I dati di efficacia furono rivalutati da una commissione indipendente. La non inferiorità non è stata raggiunta (HR 1.12; 95.24% CI, 0.89-1.40) anche se non parevano esserci differenze statisticamente significative in termini di OS tra i due bracci di trattamento ( $P = .330$ ). La PFS mediana risultò di 2 mesi per entrambi i bracci, senza differenze significative (HR 0.90; 95% CI, 0.72-1.12;  $P = .335$ ). L'ORR si dimostrò statisticamente superiore per Gefitinib (22.5% vs 12.8%; odds ratio 2.14; 95% CI, 1.21-3.78), mentre il DCR fu simile per entrambi i trattamenti. Gefitinib migliorava la QOL quando valutata con i questionari FACT-L e TOI, non con LCS. L'analisi per sottogruppi non dimostrò differenze, tranne che nel gruppo con miglior risposta alla terapia precedente in cui gefitinib ottenne una sopravvivenza più lunga, mentre i pazienti che avevano precedentemente una stabilità di malattia, si giovavano maggiormente di docetaxel. Tali dati non erano però supportati da analoghi risultati per PFS e ORR. Eventi avversi di grado 3 e 4 furono più frequenti nel gruppo trattato con docetaxel, in particolare neutropenia. Con gefitinib erano più frequenti rash cutaneo (76.2%) e diarrea (51.6%). Si sono verificate 4 morti tossiche nel braccio con gefitinib e nessuna con docetaxel. Quando trattati con gefitinib il 5.7% (14 pazienti) sono andati incontro a polmoniti interstiziali contro il 2.9% se trattati con docetaxel. L'analisi dei biomarcatori (richiesta con un emendamento tardivo) non risultò rappresentativa della popolazione in studio: il sottogruppo conteneva soprattutto lungosopravvissuti, donne, non fumatori e pazienti con buona risposta al precedentemente trattamento. Di questi il 54.4% aveva mutazioni attivanti dell'EGFR ed il 70% una EGFR-FISH positiva. Clinicamente questi pazienti erano soprattutto donne, non fumatori e affetti da adenocarcinoma.

### **Kim ES, et al. (INTEREST trial - Lancet, 2005) Pazienti non selezionati.**

E' uno studio di fase III, randomizzato in aperto, in cui 1466 pazienti affetti da NSCLC stadio IIIb-IV, già precedentemente trattati con una o due linee chemioterapiche contenenti cisplatino, PS 0-2, venivano randomizzati 1:1 a ricevere gefitinib 250 mg/die o docetaxel 75 mg/mq, entrambi fino a progressione, o tossicità intollerabile o rifiuto del paziente. L'obiettivo principale era la non inferiorità (limite superiore del 96%CI atteso  $\leq 1.154$ ) in termini di OS dei due trattamenti nella popolazione per-protocol e la superiorità in OS di gefitinib nei pazienti con malattia ad alta espressione di EGFR gene copy number nella popolazione ITT; secondari la PFS, l'ORR, la QOL, la tossicità. Analisi di tipo esplorativo prevedevano la valutazione di efficacia nei sottogruppi di popolazione con tumore esprimente mutazioni di EGFR, con EGFR positivo in immunocistochimica e secondo lo stato mutazionale di k-ras. Una prima analisi ad interim svolta da una commissione indipendente, venne effettuata dopo 346 eventi, suggerì il regolare proseguo dello studio. L'obiettivo principale di non inferiorità tra i due trattamenti nella popolazione per protocol fu raggiunto con HR per la sopravvivenza (gefitinib vs docetaxel) di 1.020 (96% CI 0.905-1.150). La sopravvivenza mediana fu di 7.6 mesi per gefitinib e di 8.0 mesi per docetaxel. Nella popolazione in cui era noto un alto valore di EGFR GCN (174 pz) non venne raggiunto l'obiettivo di superiorità di gefitinib in termini di sopravvivenza globale (HR 1.09, 95%CI 0.78-1.51;p=0.62). In questo sottogruppo la sopravvivenza mediana fu di 8.4 mesi per gefitinib e 7.5 mesi per docetaxel. Tra le analisi per sottogruppi prepianificate, risultò statisticamente significativa solo

la differenza in termini di OS a favore di docetaxel nei pazienti già pretrattati con 2 linee chemioterapiche (HR1.39, 95%CI 1.03-1.87; p=0.0326). La PFS risultò simile nei due bracci di trattamento (HR 1.04, 95% CI 0.93-1.18;p=0.47; PFS mediana 2.2 vs 2.7 mesi), così come l'ORR (9.1% vs 7.6%; OR 1.22, 95% CI 0.82-1.84;p=0.33). Non venne rilevata alcuna differenza di OS anche tra la popolazione con tumore esprimente mutazioni di EGFR, con EGFR positivo in immunohistochimica e con mutazioni di k-ras. Gli eventi avversi più comuni nel braccio trattato con gefitinib furono rash cutaneo e diarrea, mentre nei pazienti trattati con docetaxel si verificarono più astenia, alopecia e tossicità ematologia. Neutropenia e neutropenia febbrile di grado 3 e 4 furono più frequenti nel braccio chemioterapico. Il 22% dei pazienti in terapia con gefitinib andarono incontro ad un evento avverso serio contro il 29% dei pazienti trattati con docetaxel. La QOL migliorò in modo statisticamente significativo con gefitinib (p<0.0001) mentre entrambi i trattamenti comportarono la stessa capacità di controllo della sintomatologia indotta dalla malattia.

### Valutazione delle qualità delle evidenze in seconda linea

*Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE.* La qualità delle evidenze è stata classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni limiti evidenziati: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

#### **Thatcher N, et al. ( ISEL trial – Lancet, 2005)**

- **Validità interna:**
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** Lo studio è stato condotto su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

#### **Maruyama R, et al. ( V-15-32 - JCO 2008)**

- **Validità interna:** niente da rilevare
- **Stime imprecise:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** Lo studio è stato condotto su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

#### **Kim ES, et al. ( INTEREST trial - Lancet, 2005)**

- **Validità interna:** niente da rilevare
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** Lo studio è stato condotto su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico
- **Coerenza tra studi:** niente da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** niente da rilevare

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze in seconda linea

La qualità delle evidenze è stata considerata dal panel complessivamente: **Bassa**

Gli studi disponibili in seconda linea sono stati condotti su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere ai quesiti clinici 3 e 4

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 10. Sintesi dei benefici e dei rischi di gefitinib in seconda linea di terapia del NSCLC (Thatcher N.et Al. *Lancet* 2005)

Ref. Thatcher N.et Al. <i>Lancet</i> 2005; 366:1527-37- EPAR → D7913C00709 (ISEL)		Intervento		Controllo		Criteri GRADE (valutazione qualitativa):
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	n. pz 1129	n. pz 563		
RCT di fase III, doppio cieco Rapporto di randomizzazione 2:1	1692 pazienti con NSCLC, stadio IIIB o IV (PS 0-3), seconda o terza linea di terapia  Età mediana: 62-61 aa Sesso: Maschi → 67%; 67% PS status: 0 → 12%; 12% 1 → 53%; 56% 2 → 29%; 26% ≥3 → 5%; 5% Istologia Adenocarcinoma → 45% Grandi cellule → 5%; 6% Cellule squamose → 35%; 33% Mista → 2%; 2% Indifferenziato → 9%; 10% Abitudine al fumo: Fumatori abituali → 17%; 16% Fumatori occasionali → 1%; 1% Ex fumatori → 60%; 60% Non fumatori → 22%; 22%	Età >= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND Istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	Gefitinib 250 mg/die per os	Placebo		<input type="checkbox"/> problemi di validità interna <input checked="" type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
<b>BENEFICI</b>						Risultati a 1 anno di follow-up
<b>OS - Sopravvivenza media globale (esito principale)</b>						
Tutti i pazienti		OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		effetto		
		n=1129	n=563	relativo	assoluto	
		5.6 mesi	5.1 mesi	HR=0.89 (0.77-1.02)	-	
<b>OS - Sopravvivenza media globale - Sottogruppi (analisi preplanificate)</b>						
Adenocarcinoma (n.pz 767)		OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		relativo	assoluto	
		6.3 mesi	5.4 mesi	HR=0.84 (0.68-1.03)	-	
Non fumatori (n. pz 375)		OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		relativo	assoluto	
		8.9 mesi	6.1 mesi	HR=0.67(0.49-0.92)	2,8 mesi	
Asiatici (n.pz 342)		OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		relativo	assoluto	
		9.5 mesi	5.5 mesi	HR=0.66 (0.48-0.91)	4 mesi	
<b>TTF - Tempo al fallimento terapeutico (esito secondario, follow-up mediano 7,2 mesi)</b>						
Tutti i pazienti		n=1129		n=563		effetto
		3.0 mesi		2.6 mesi		relativo
						assoluto
						HR= 0.82 (0.73-0.92)
Sottogruppi						relativo
Non fumatori		5.6 mesi		2.8 mesi		assoluto
						HR=0.55 (0.42-0.72)
Asiatici		4.4 mesi		2.2 mesi		relativo
						assoluto
						HR=0.69 (0.52-0.91)
<b>ORR-Tasso di risposta obbiettivo (esito secondario)</b>						
Tutti i pazienti		ORR%		relativo		assoluto
		8.0%		1.3%		OR=7.28 (3.1-16.9)
						6.7%
<b>QOL-Qualità di vita (esito secondario) FACT-L</b>						
Tasso di miglioramento		25.5%		17.9%		P value=0.068
Miglioramento dei sintomi rispetto al baseline		-0.86		-1.38		P value=0.019

## RISCHI/EVENTI AVVERSI

Eventi avversi Grado 3-4	Gefitinib	Placebo
Rash	2%	1 pz
Diarrea	3%	1%
Nausea	1%	2 pz
Anoressia	2%	2%
Vomito	1%	2 pz
Costipazione	1%	2%
Astenia	3%	3%
Dispnea	3%	4%
Polmonite	3%	3%
Neutropenia di grado IV*	n.r.	n.r.
<b>Tossicità generale</b>		
Interruzione della dose	11%	5%
Ritiro per eventi avversi	5%	2%
Mortalità correlabile al trattamento	5%	4%

\* riportato nello studio che le differenze tra i due bracci di trattamento considerate non sono clinicamente rilevanti  
 Legenda: HR: hazard ratio della mortalità; OR: odd ratio; n.r.: non riportato



# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

## per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

**Tabella 11. Sintesi dei benefici e dei rischi di gefitinib in seconda linea di terapia del NSCLC (Kim et Al. Lancet 2008)**

Ref. Kim et Al. Lancet 2008; 372:1809-18- EPAR →D791GC0001 (INTEREST)		Intervento	Controllo	Criteri GRADE (valutazione qualitativa):	
<b>Metodologia dello studio</b>	<b>Popolazione dello studio</b> 1466 pazienti con NSCLC; stadio III b o IV, (PS 0-2), II o III linea di trattamento (almeno un regime a base di platino), mai sottoposti a trattamento con inibitore della tirosin-chinasi, adeguata funzionalità epatica, conta neutrofilica almeno 1.5*10 <sup>9</sup>	<b>Dati Registro Tumori Modena - anno 2006</b>	n. pz =733		n. pz =733
<b>RCT di fase III, in aperto multicentrico</b>	<b>Età mediana:</b> 61 aa; 60 aa <b>Età</b> ≥ non definita nello studio <b>Sesso:</b> Uomini 63.6%; 66.6% Donne→ 36.4%; 33.4% <b>Origine etnica:</b> Caucasici→75.0%; 73.7% Asiatici→21.0%; 23.1% <b>PS status:</b> 0 → 29.7%; 24.7% 1→58.4%; 63.2% 2→ 11.7%; 11.5% <b>Precedente terapia</b> Platino→100.0%; 100% Paclitaxel→ 19.2; 17.7% <b>Istologia</b> Adenocarcinoma: 53.9%; 54.8% Ca cell. Squamose: 25.2%; 24.0% Altri: 6.3%; 5.9% <b>Abitudine al fumo:</b> fumatori:79.8%; 79.6% non fumatori (mai):20.2%; 20.5%	Età≥ 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV→ ND <b>Istologia</b> Adenocarcinoma→41.7% Grandi cellule→ 8.5% Squamosi→ 28.8% Altro→ 5.4%.	<b>Gefitinib 250 mg /die per os</b>	<b>Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) infusione e.v. Ogni 3 settimane</b>	<input type="checkbox"/> problemi di validità interna <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione

### BENEFICI

#### OS - Sopravvivenza globale (esito principale)

Tutti i pazienti <i>(Ipotesi di non inferiorità)</i>	OS mediana (96%CI)		Effetto	
	n=723	n= 710	Relativo	Assoluto
Analisi per-protocol	7.6 mesi	8.0 mesi	HR= 1.020 (0.905-1.150)	1.6 mesi
<b>Sottogruppi:</b>	OS (95%CI)		Effetto	
-Pazienti con alto numero di copie di EGFR <i>(Ipotesi di superiorità)</i>	n=85	n=89	relativo	assoluto
Analisi ITT	8.4 mesi	7.5 mesi	HR= 1.09 (0.78-1.51) P =0.62	

#### PFS- Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)

Tutti i pazienti	PFS (95%CI)		Effetto	
	n=659	n=657	relativo	assoluto
	2.2 mesi	2.7 mesi	HR = 1.04 (0.93-1.18) p=0.47	

#### ORR-Tasso risposta obiettivo (esito secondario)

Tutti i pazienti	OR (IC 95%)	
	9.1%	7.6% OR =1.22 (0.82-1.84) p=0.33

#### Qualità di vita (esito secondario)

	Intervento n=490	Controllo n=476	OR ( IC 95%)
FACT-L	% 25.1	% 14.7	OR=1.99 (1.42-2.79) p<0.0001
FACT-LTOI	17.3	10.3	OR=1.82 (1.23-2.69) p=0.0026
FACT-L LCS	20.4	16.8	OR=1.29 (0.63-1.79) p=0.1329

### Rischi/Eventi avversi

Effetti tossici (Eventi di grado 3-5)	%	%	
Neutropenia	2.2	58.2	n.d.
Neutropenia febbrile	1.2	10.1	n.d.
Rash	2.1	0.6	n.d.
Diarrea	2.5	3.1	n.d.
Astenia	4.4	9.0	n.d.
Anemia	1.5	2.1	n.d.
Ritenzione idrica	0	0.7	n.d.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

## per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

**Tabella 12. Sintesi dei benefici e dei rischi di gefitinib in seconda linea di terapia del NSCLC**

Ref. Maruyama et Al. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26:4244-4251 EPAR → V-15-32				Criteri GRADE (valutazione qualitativa):		
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	Intervento	Controllo		
RCT di fase III, multicentrico, in aperto, ipotesi di non inferiorità <b>Fattori di stratificazione:</b> - sesso - PS (0-1 vs 2) - istologia - centro <b>Rettifiche di protocollo per:</b> - numero di copie EGFR - espressione di proteine - stato mutazionale del tumore	489 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico, II o III linea di trattamento, stadio III b o IV oppure recidivati, (PS 0 vs 1-2) <b>Etnia</b> → Asiatici <b>Età mediana:</b> N.D. Età >= 65aa → 43.7%; 44.7% <b>Sesso</b> → Maschi → 61.6%; 61.9% Femmine → 38.4%; 38.1% <b>PS status:</b> 0 → 34.7%; 38.1% 1 → 60.8%; 57.8% 2 → 4.5%; 4.1% <b>Stadio della malattia</b> → IIIB → 19.2%; 20.5% IV → 64.9%; 61.5% Recidiva → 15.9%; 18.0% <b>Precedenti regimi (di cui almeno uno a base di platino)</b> → 1 → 86.5%; 82.4% 2 → 13.5%; 17.2% <b>Istologia</b> Adenocarcinoma; 78.4%; 77% Ca cell. Squamose; 15.1%; 16.8% Altri: 6.5%; 6.2% <b>Abitudine al fumo:</b> fumatori; 71.0%; 64.3% non fumatori (mai); 29.0%; 35.7%	<b>Età</b> >= 65 aa; 80.5% <b>Età mediana:</b> 72-74 aa (M e F) <b>PS status:</b> 1 → ND Stadio IV → ND <b>Istologia</b> Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	n = 245          <b>Gefitinib 250 mg/die per os</b>	n = 244          <b>Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> e.v. /ogni 3 settimane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ problemi di validità interna</li> <li>□ problemi di trasferibilità</li> <li>□ problemi di coerenza tra studi</li> <li>□ problemi di stime imprecise</li> <li>□ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>□ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>	
<b>BENEFICI</b>						
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito principale)</b>			<b>OS (IC 95.24%)</b>		<b>Effetto (IC 95%)</b>	
Tutti i pazienti			n=245 pz	n=244 pz	Relativo	Assoluto
ITT			11.5 mesi (9.8-14.0)	14 mesi (11.7-16.5)	HR= 1.12 (0.89-1.40) p=0.330	
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)</b>			<b>PFS (95%CI)</b>		<b>Effetto (IC 95%)</b>	
Tutti i pazienti			n=200	n=187	Relativo	Assoluto
			2 mesi (1.8-2.3)	2 mesi (1.9-2.8)	HR=0.90 (0.72-1.12) P=0.335	
<b>ORR-Tasso risposta globale (esito secondario)</b>			<b>ORR (IC 95%)</b>		<b>Effetto (IC 95%)</b>	
Tutti i pazienti			n=200	n=187		
			22.5%	12.8%	OR=2.14 (1.21-3.78) p=0.09	
<b>DCR - Controllo della malattia (esito secondario)</b>			<b>DCR (IC 95%)</b>		<b>Effetto (IC 95%)</b>	
Tutti i pazienti			34.0%	33.2%	OR=1.08 (0.69-1.68) p=0.735	
<b>Qualità di vita</b>					<b>Effetto (IC 95%)</b>	
-FACT-L			n=185	n=173		
			23.4%	13.9%	OR=1.89 (1.09-3.28) P=0.023	
-TOI			20.5%	8.7%	OR=2.72 (1.44-5.16) P=0.002	
LCS			n=225	n=211		
			22.7%	20.4%	OR=1.15 (0.72-1.81) p=0.562	

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Rischi/Eventi avversi		
Tutti gli eventi avversi di grado 3-4	Intervento n=244	Controllo n=239
	%	%
Tutti gli eventi avversi	40,6	81,6
Rash/Acne	0,4	0,4
Diarrea	2,0	0,8
Costipazione	5,7	2,5
Anoressia	4,1	7,1
Nausea	2,0	3,8
Disfunzione epatica	11,1	0,8
Vomito	1,6	1,3
Fatica	0,4	2,5
Paronichia	0,4	0,0
Neutropenia	8,2	73,6
Febbre	0,4	0,4
Leucopenia	6,1	39,3
Mal di testa	0,4	0,0
Edema	0,0	0,8
Neutropenia febbrile	0,8	7,1
Polmonite interstiziale	5,7	2,9
<b>Morte correlabile al trattamento</b>	<b>1,6</b>	<b>0</b>

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sulla opportunità di effettuare nei pazienti con NSCLC, metastatico o non operabile, già trattati in prima linea, l'analisi mutazionale per lo stato di EGFR, in presenza di materiale biotipico, e sull'utilizzo di gefitinib in caso di mutazione attivante l'EGFR-TK presente.

**Il bilancio benefici/rischi è stato considerato FAVOREVOLE**

Gli studi disponibili in seconda linea sono stati condotti su una popolazione non selezionata per la mutazione attivante EGFR pertanto non in grado di rispondere al quesito clinico 3, ma la presenza della mutazione attivante fa ipotizzare la maggior efficacia di Gefitinib e la sua miglior tollerabilità rispetto alla chemioterapia in questa fase della malattia in una popolazione adeguatamente selezionata (votazione - vedi a fianco)

F; 8	I; 2	S; 1
------	------	------

**La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come POSITIVA DEBOLE**  
(votazione - vedi a fianco)

PF; 3	PD; 8
-------	-------

## Raccomandazione (al quesito 3)

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR ed è disponibile materiale biotipico, è raccomandabile l'esecuzione dell'analisi genetica al fine di poter prescrivere, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, terapia con gefitinib.

Da questa raccomandazione, si ricava la raccomandazione al quesito 4, che non è stata votata, in quanto strettamente correlata al precedente quesito.

### **Raccomandazione (al quesito 4)**

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui è presente la mutazione attivante l'EGFR-TK ed è disponibile materiale biptico, è raccomandabile la terapia con gefitinib.

### **Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:**

Dopo un precedente trattamento chemioterapico, il Panel prevede un utilizzo di gefitinib, in presenza di mutazione attivante l'EGFR-TK, nel 20-50% dei pazienti con NSCLC, localmente avanzato o metastatico, sottolineando come questa popolazione sia destinata gradualmente ad essere sempre meno frequente.

### **Bibliografia**

Azzoli C.G. et Al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 6251-6266.

AIOM - SIAPEC-IAP. Raccomandazioni per l'analisi mutazionale del gene EGFR nel carcinoma polmonare. Disponibile on line all'indirizzo: <http://www.aiom.it/UrlRewriting/RewritingEngine.asp?RWdescrizione=Attivit%c3%a0+Scientifica/Documenti+AIOM/Posizione+paper/Raccomandazioni+AIOM+SIAPEC+per+l'analisi+mutazionale+del+gene+EGFR+nel+carcinoma+polmonare&RWid=3970&RWType=1&RWURL=1>

EMA. Iressa : EPAR - Public assessment report. Doc.Ref.: EMEA/CHMP/563746/2008. Disponibile on line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001016/WC500036361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001016/WC500036361.pdf)

EMA. Iressa : EPAR - Product Information. Riassunto delle caratteristiche del prodotto 22/07/2009. Disponibile on line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human\\_med\\_000857.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human_med_000857.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

Mok T.S. et Al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 947-57.

Maemondo M. et Al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010; 2380-8.

Mitsudomi T. et Al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 121–28.

Thatcher N. et Al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005; 1527–37

Kim ES. Et Al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008; 1809–18

Maruyama R. et Al. Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 4244-4252.

Raccomandazioni d'uso

**Farmaci biologici per il trattamento del  
tumore renale  
metastatico o non operabile  
in tutte le linee di terapia:**

**Sunitinib, temsirolimus, bevacizumab,  
sorafenib ed everolimus**

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

**Raccomandazioni d'uso n. 8**

**Ottobre 2010**

Farmaci biologici per il trattamento del tumore renale metastatico o non operabile - **Sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, sorafenib ed everolimus in tutte le linee di terapia**

## Sintesi delle Raccomandazioni

### 1° Linea di trattamento

#### Quesito clinico 1

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di **sunitinib** in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa?

#### Raccomandazione:

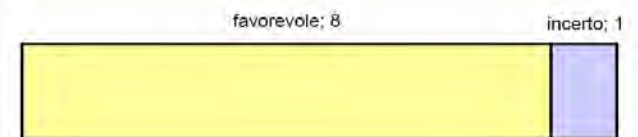
Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **sunitinib PUO' essere utilizzato in prima linea**, in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa.

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un bilancio benefici/rischi favorevole)

La **Qualità delle evidenze** è stata considerata **moderata**. L'unico studio disponibile è uno studio di fase III di adeguate dimensioni con buona potenza statistica, in cui gli sperimentatori non erano però in cieco rispetto alla valutazione degli endpoints di efficacia.

#### Il bilancio benefici/rischi → FAVOREVOLE

Nei pazienti in trattamento con Sunitinib la PFS è migliorata di 6 mesi (11 vs 5) con una OS di 26,4 mesi vs 21,8 mesi rispetto ai pazienti trattati con IFN, con eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento caratterizzati da diarrea, vomito e hand-foot sindrome, mai eccedenti il 5% di incidenza.



#### Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione- vedi a fianco)



## Quesito 2.

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, a peggior prognosi secondo l'MSKCC risk groups, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di **Temsirolimus** in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa?

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, a peggior prognosi secondo l'MSKCC risk groups, **Temsirolimus PUO' essere utilizzato in prima linea**, in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa.

**(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un bilancio benefici/rischi incerto).**

La **Qualità delle evidenze** è stata considerata **moderata**. L'unico studio disponibile è uno studio di fase III riguardante pazienti a prognosi sfavorevole, definiti secondo lo score prognostico MSKCC, modificato per lo studio, inserendo un sesto criterio: ciò ha permesso di ampliare l'arruolamento, però con un potenziale bias di selezione. Gli esiti di efficacia sono stati rivalutati da un panel indipendente che non ha però avuto a disposizione le immagini radiologiche nel 34% dei casi.

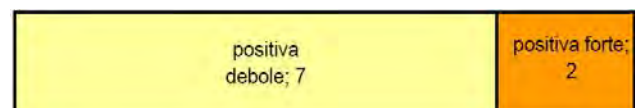
## Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

I pazienti in trattamento con temsirolimus rispetto al braccio standard con IFN ha ottenuto un miglioramento di OS di 3,6 mesi (10,9 vs 7,3) con una PFS di 3,8 mesi vs 1,9 mesi. Il braccio sperimentale è stato gravato da un aumento di tossicità farmaco correlata.



## Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal Panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)



### Quesito 3.

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di **Bevacizumab** in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa?

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, **Bevacizumab NON dovrebbe essere utilizzato** in prima linea in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa.

**(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un bilancio benefici/rischi incerto).**

La **Qualità delle evidenze** dei due studi disponibili è stata considerata complessivamente **bassa**. Nel primo studio (Escudier) l'endpoint primario è stato modificato da OS a PFS, con i dati relativi alla sopravvivenza globale ottenuti da una interim analysis. Anche il secondo studio (Rini), è stato emendato per modificare l'endpoint primario da OS a PFS e la valutazione di efficacia è stata svolta in aperto senza rivalutazione indipendente.

### Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

In entrambi gli studi l'aggiunta di Bevacizumab ad IFN ha determinato, rispetto al solo IFN, un miglioramento della PFS (4,8 e 3,3 mesi rispettivamente). Tali valutazioni, però, sono state effettuate non in cieco e a tale incremento non consegue un miglioramento statisticamente significativo della OS. L'anti-VEGF comporta un aumento di tossicità specifica, in particolare di tipo cardiovascolare, che si va ad associare alle già note tossicità da citochine.



### Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal Panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)





**Quesito 4.**

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che non siano idonei al trattamento con citochine, è raccomandabile l'impiego, in prima linea, di **Sorafenib**?

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che non siano idonei al trattamento con citochine, in prima linea **Sorafenib NON dovrebbe essere utilizzato.**

**(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi incerto)**

La **Qualità delle evidenze** dell'unico studio di fase III disponibile è stata considerata **bassa**. Lo studio è stato interrotto prima del previsto "for benefit" e i miglioramenti in PFS si sono ottenuti da una analisi ad interim (con possibile rischio di sovrastima). La differenza nei valori di OS (obiettivo principale) non raggiunge la significatività statistica. Si rileva, inoltre, un problema di trasferibilità nella pratica clinica dal momento che la popolazione selezionata ha, in prevalenza, già fallito un precedente trattamento con citochine o radioterapia, pertanto non rappresenta una popolazione alla prima linea di terapia.

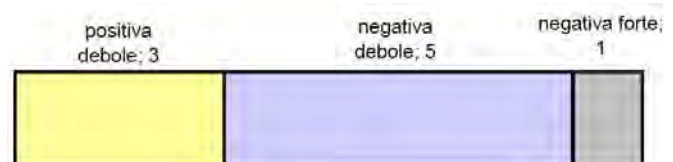
**Il bilancio benefici/rischi → INCERTO**

La popolazione in prima linea non è rappresentata nello studio. Sorafenib, inoltre, non raggiunge l'endpoint primario (OS) pur confrontandosi con placebo. Nello studio il farmaco sperimentale, anche se complessivamente ben tollerato, determina un incremento di eventi avversi, in particolare cardiovascolari (ipertensione ed ischemia cardiaca), hand-foot sindrome, diarrea e dispnea.



**Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal Panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)



### 2° Linea di trattamento

#### Quesito 5.

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, già sottoposti a trattamento con interferone alfa-2 $\alpha$  o con interleukina 2, è raccomandabile l'impiego, in seconda linea, di **Sorafenib**?

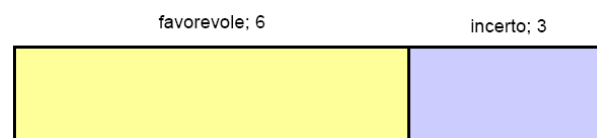
Il panel per l'utilizzo di Sorafenib nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, già sottoposti a trattamento con interferone alfa-2 $\alpha$  o con interleukina 2, in seconda linea, non ha formulato la raccomandazione.

**(Raccomandazione non definita, il panel risulta diviso in modo sostanziale sulla formulazione della raccomandazione, evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole).**

La **Qualità delle evidenze** dell'unico studio di fase III disponibile è stata considerata **bassa**. Lo studio è stato interrotto prima del previsto "for benefit" e i miglioramenti in PFS si sono ottenuti da una analisi ad interim (con possibile rischio di sovrastima). La differenza nei valori di OS (obiettivo principale) non raggiunge la significatività statistica. Si rileva, inoltre, un problema di trasferibilità nella pratica clinica dal momento che la popolazione selezionata ha, in prevalenza, già fallito un precedente trattamento con citochine o radioterapia, pertanto rappresenta oggi una popolazione poco rappresentata, essendo ormai la prima scelta di trattamento un farmaco antiangiogenetico.

#### Il bilancio benefici/rischi → FAVOREVOLE

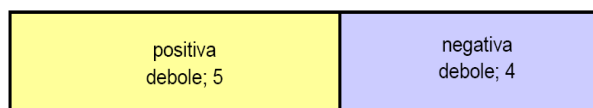
Lo studio non raggiunge l'endpoint primario (OS): il dato diventa statisticamente significativo quando dall'analisi vengono esclusi i pazienti passati da placebo a trattamento attivo. Il farmaco sperimentale determina un peggioramento di tossicità quale ipertensione, hand-foot sindrome, diarrea, dispnea e ischemia cardiaca.



#### Raccomandazione → NON DEFINITA

La forza della raccomandazione non è stata definita in quanto il panel risulta diviso in modo sostanziale sulla formulazione della raccomandazione (votazione – vedi a fianco).

L'incertezza nella votazione scaturisce da dati di efficacia ottenuti da un unico studio, confrontato verso placebo, in cui il dato di OS diventa statisticamente significativo solo quando dall'analisi vengono esclusi i pazienti passati da placebo a trattamento attivo, in una popolazione che oggi non rappresenta più la normale pratica clinica.



### Quesito 6.

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in **seconda linea**, in progressione dopo o durante trattamento con un anti-VEGF, è raccomandabile l'impiego di **Everolimus**?

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in progressione di malattia dopo o durante trattamento con un anti-VEGF, **Everolimus PUO' essere utilizzato in seconda linea.**

**(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità moderata, con un rapporto benefici/rischi incerto)**

La **Qualità delle evidenze** dell'unico studio di fase III disponibile è stata considerata **moderata**. I risultati dell'obiettivo principale (PFS endpoint surrogato) derivano da una analisi ad interim e le valutazioni di efficacia, successive al crossover pianificato, non sono in cieco.

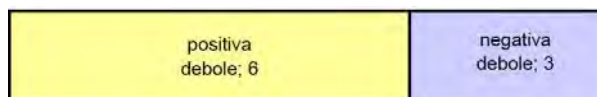
### Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

Everolimus ha ottenuto in pazienti pretrattati un miglioramento della PFS di 2.1 mesi (endpoint surrogato), valutazione pianificata ad interim dopo il 60% di eventi osservati. Il trattamento sperimentale non sembra incidere sulla qualità di vita, anche se tossicità di grado 3-4 sono statisticamente maggiori tra i pazienti trattati con everolimus.



### Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La forza della raccomandazione è stata definita dal Panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco).



### Indicazioni registrate EMA/AIFA:

Sutent® (Sunitinib) è indicato nel trattamento del carcinoma renale metastatico o non operabile.

Avastin® (Bevacizumab) è indicato in combinazione con interferone alfa-2α in prima linea nel trattamento del carcinoma renale metastatico o non operabile.

Torisel® (Temsirrolimus) è indicato in prima linea nel trattamento dei pazienti con carcinoma renale metastatico o non operabile a peggior prognosi secondo l' MSKCC risk groups

Nexavar® (Sorafenib) è indicato nel trattamento dei pazienti con carcinoma renale metastatico già sottoposti a trattamento con interferone alfa-2α o con interleukina 2 o che non siano idonei alle suddette terapie.

Afinitor® (Everolimus) è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.

### Metodologia seguita

La recente introduzione di vari nuovi farmaci per il trattamento del carcinoma renale metastatico o non operabile ha reso opportuno una revisione della letteratura pertinente ed una valutazione approfondita della qualità delle evidenze al fine di produrre raccomandazioni per la pratica clinica.

Prima di effettuare la revisione sistematica della letteratura, sono stati identificati i quesiti clinici cui rivolgere le raccomandazioni specifiche per farmaco.

Nella produzione delle raccomandazioni si è utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni. Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa e molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo. Se i singoli outcome essenziali presentano giudizi di qualità diversi tra loro, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi noti e degli eventuali problemi di trasferibilità e fattibilità, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della forza della raccomandazione.

Di seguito si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione delle raccomandazioni.

- Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
- Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, sorafenib ed everolimus.
- Sintesi dei benefici e dei rischi per ogni farmaco – Evidenze disponibili
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Questi punti vengono esplicitati meglio nel seguito del documento.

### 1. Contesto attuale e Linee Guida disponibili (breve sintesi e confronto linee guida)

Il tumore a cellule renali rappresenta, in Italia e nel mondo, circa il 3% delle malattie neoplastiche dell'adulto. In termini di mortalità incide per il 2,5% del totale dei decessi per neoplasia nei maschi e dell'1,8% nelle femmine. L'incidenza del tumore del rene si manifesta in crescita nel corso del tempo a fronte però di una riduzione della mortalità. Il rischio di avere una diagnosi di tumore del rene nel corso della vita (tra 0 e 74 anni) è di 16,2‰ fra gli uomini e di 6,8‰ fra le donne, rischio che aumenta proporzionalmente con il crescere dell'età (range mediano 50-70 anni).

I principali fattori di rischio sono il fumo di sigaretta, l'obesità, l'ipertensione. Altre potenziali cause ambientali possono essere l'assunzione protratta di acetaminofene ed altri antidolorifici, e l'esposizione all'asbesto.

Circa il 2-3% dei casi è ereditario e determinato principalmente da un'anomalia di un tumor suppressor gene identificato sul cromosoma 3 (3p25-26) che caratterizza la Sindrome di von Hippel-Lindau. Alterazioni del gene VHL si riscontrano però anche in diversi pazienti affetti da forme sporadiche, non ereditarie.

Il tumore a cellule renali comprende più istotipi, che rispondono in modo differente ai trattamenti. Il più rappresentato è quello a cellule chiare (70-80%), seguito dal tumore a cellule papillari (10-15%) ed a cellule cromofobe (3-5%).

I pazienti che si presentano alla diagnosi con una malattia limitata al rene, e pertanto operabili radicalmente, hanno una sopravvivenza a 5 anni dell'85%. Nei pazienti con malattia metastatica o che sono andati incontro a recidiva dopo nefrectomia, la speranza di vita a 5 anni non supera il 10%.

La chemioterapia in questa patologia ha dimostrato scarsa attività, pertanto, negli ultimi 20 anni, il trattamento standard ha compreso interleukina-2 ed interferone (citochine). La prima, in bolo ad alte dosi, si è dimostrata in grado di ottenere un 7% di remissioni complete di malattia in pazienti selezionati (Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukine-2 therapy. J Clin Oncol 1995;13:688-96) ed il secondo, in due grossi trials randomizzati, ha ottenuto un miglioramento della sopravvivenza quando confrontato con il medrossiprogesterone acetato o la vinblastina, beneficio confermato anche da una revisione della Cochrane del 2005. Entrambi i trattamenti però sono sempre risultati gravati da importate tossicità

La miglior conoscenza della biologia molecolare ha permesso di individuare due pathways di crescita importanti per il tumore renale metastatico, il vascular endothelial growth factor (VEGF) ed il mammalian target della rapamicina (mTOR). Su di essi sono stati disegnati i nuovi farmaci a bersaglio molecolare in grado di inibire il VEGF, Bevacizumab, Sunitinib e Sorafenib, e l' mTOR, Temsirolimus ed Everolimus.

Le linee guida sul tumore renale più aggiornate al momento sono quelle NCCN (V.2.2010) e del Cancer Care Ontario (#3-8-4 del 2009). Quelle ESMO sono datate settembre 2008, mentre quelle AIOM per ora non hanno previsto una revisione sul trattamento del tumore renale. Il NICE nell'agosto 2009 ha pubblicato una valutazione complessiva delle target therapy in prima e seconda linea nel trattamento del carcinoma renale metastatico.

## 2. Definizione degli outcome rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi

### Outcome di efficacia

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Qualità della vita

### Outcome di tossicità generali

- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Interruzione dovuta al trattamento
- Neutropenia di grado IV
- Astenia di grado III o IV
- Mielotossicità di grado III o IV

### Outcomes di tossicità specifici per i farmaci antiangiogenetici (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib)

- Eventi trombotici
- Sanguinamenti
- Ipertensione
- Proteinuria
- Sindrome palmo-plantare
- Tossicità di cute o mucose e diarrea di grado III o IV
- Ipotiroidismo/distiroidismo

- Cardiotossicità

### Outcomes di tossicità specifici per i farmaci inibitori di mTOR (temsirolimus, everolimus)

- Dismetabolismi (Iperglicemia, ipercolesterolemia)
- Stomatite
- Rash
- Polmonite/ dispnea di grado III o IV
- Insufficienza renale

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

### Quesito clinico 1

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di **sunitinib** in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa?

### 1.1 Sintesi dei benefici e rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili

Sull'impiego del Sunitinib in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa è stato reperito un solo studio (l'analisi finale dei risultati è stata pubblicata successivamente, *Motzer, JCO 2009*). Si riporta di seguito una breve descrizione dello studio e la valutazione della qualità metodologica.

Referenza studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo attivo	Esito principale	Esito secondario
Motzer RJ, NEJM 2007	RCT di fase III, verso IFN-alfa, in aperto	Sunitinib (50 mg/die in monosomministrazione per 4 settimane a cicli ripetuti di 6 settimane) 375 pz.	IFN-alfa 9 MU sc x3/settimana 375 pz.	PFS	ORR OS qualità di vita tossicità
Motzer RJ, JCO 2009	Aggiornamento di Motzer RJ, NEJM 2007, analisi finale dei dati	Sunitinib (50 mg/die in monosomministrazione per 4 settimane a cicli ripetuti di 6 settimane) 375 pz.	IFN-alfa 9 MU sc x3/settimana 375 pz.	PFS	ORR OS qualità di vita* tossicità

\*dato non riportato

Tabella 1: Studi disponibili per sunitinib nel trattamento del carcinoma renale metastatico in prima linea.

**Motzer RJ, et al. (NEJM 2007)** "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma." New England Journal of Medicine 356(2): 115-124.

Lo studio di Motzer è uno studio di fase III che ha reclutato 750 pazienti con RCC a cellule chiare, con età mediana di 60 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, PS 0-1, con score prognostico MSKCC buono o moderato. 375 pazienti sono stati randomizzati a ricevere sunitinib alla dose di 50 mg die per 4 settimane e 2 successive settimane di riposo. 375 pazienti sono stati randomizzati a ricevere IFN (3M UI x 3 volte alla settimana -1° settimana, 6 M UI -2° settimana, indi 9 M UI successivamente). L'endpoint primario dello studio era PFS; gli endpoints

secondari: OR, OS, HRQoL, sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica. La durata mediana del trattamento è stata di 6 e 4 mesi rispettivamente nel braccio Sunitinib ed IFN; mentre le ragioni per la sospensione della terapia sono state la PD nel 25% e 45%, eventi avversi nel 8% e 13% e ritiro del consenso nel 1% e 8% rispettivamente. Gli eventi avversi correlati al trattamento, di grado 3-4, più frequenti nel braccio IFN sono stati la fatigue (12% vs 7%), mentre nel braccio sunitinib sono risultati più frequenti diarrea (5% vs 0), vomito (4% vs 1%), Hand-foot Sindrome (5% vs 0). Il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi è stato del 38% e 32% rispettivamente nel braccio con sunitinib e interferone alfa; il 32% e 21% dei pazienti, rispettivamente nei due bracci, ha ridotto la dose per eventi avversi. I risultati di efficacia in termini di PFS sono stati di 11 mesi vs 5 mesi e di OR 31% vs 6%, di OS 26,4 vs 21,8 mesi (aggiornamento ASCO 2008) rispettivamente nel braccio sunitinib ed IFN. La HRQoL è stata significativamente migliore ( $p < 0,001$ ) nel braccio sunitinib. La PFS era più lunga nel braccio sunitinib in tutte e 3 le categorie prognostiche, tuttavia la quota di pazienti con MSKCC score 3 non eccedeva il 7%.

### - Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

- **Risk of bias:**

Si tratta di uno studio di fase III di adeguate dimensioni, la qualità globale delle evidenze è stata considerata **MODERATA** (downgrade complessivo di un punto) per i seguenti principali motivi:

- a) la valutazione completa degli esiti è stata fatta dagli sperimentatori (treating physicians) che non erano in cieco rispetto agli effetti trattamento-specifici;
- b) non viene descritta la modalità di nascondimento della lista di allocazione al trattamento -allocation concealment.

### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- *Coerenza tra studi:* non applicabile
- *Trasferibilità nella pratica clinica:* niente da rilevare
- *Stime imprecise:* niente da rilevare
- *Rischio di mancata pubblicazione:* niente da rilevare

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **MODERATA**.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

## per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 2: sintesi dei benefici e dei rischi del **sunitinib** - studi disponibili per il trattamento in prima linea del Ca renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento sunitinib	Controllo INF-a	differenza	
<b>Sopravvivenza globale - OS</b>	critico		Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		No evidenze disponibili	-	-	-	-
Motzer JCO 2009 (aggiornamento Motzer 2007 – analisi finale)		moderata	26.4 (23.0-21.8)	21.8 (17.9-26.9)	4.6*	HR= 0.82 (0.67-1.00)
<b>Intervallo libero da progressione- PFS</b>	critico	moderata	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		moderata	11 (10-12)	5 (4-6)	6*	HR= 0.42 (0.33-0.52) ; p<0.001
Motzer JCO 2009		moderata	11 (11-13)	5 (4-6)	6*	HR= 0.54 (0.45-0.64) ; p<0.001
<b>Tasso di risposta</b>	importante	moderata	% (95% CI)			RR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		moderata	30.9 (26-36)	5.9 (4-9)	25%*	RR= 5.24 (3.25-8.43); p<0.001
Motzer JCO 2009		moderata	47 (42-52)	12 (9-16)	35%*	p<0.001
<b>Qualità della vita</b> 9 questions out of 15 (FKSI-15) ; range of scores: 0-4; Better indicated by higher values	critico	alta	Punteggio QOL FKSI-DRS			Punteggio
Cella 2008 su dati Motzer NEJM 2007		alta	29.4	27.4	2	MD= 1.98 (95 CI, 2,36 to 2,51)

Esiti di sicurezza selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento sunitinib	Controllo INF-a	differenza	
<b>Mortalità per trattamento</b>	critico		Incidenza %			
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>Interruzione dovuta al trattamento</b>	importante		Incidenza %			
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>EA su cute/ mucose- diarrea</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Chu. Clin Genitourin Cancer 2009		moderata	8.3	0.6 0.4	7.7 7.9	RR= 9.86 (3.1-31.31)
<b>Mielotossicità grado IV</b> (casi di neutropenia grado III-IV)	importante		Incidenza %			%
Motzer NEJM 2007		moderata	12	6.9	n.s.	RR 1.74 (1.04 to 2.9)
<b>Astenia grado III-IV</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		moderata	4	3.9	n.s.	RR 1.05 (0.5 to 2.2)
<b>Ischemia miocardica</b>	critico		Incidenza %			%
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>Iperensione di grado III e IV</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Motzer NEJM 2007		alta	8	1.1		RR 7.3 (2.54 to 21.07)
<b>Sanguinamenti di grado III -IV</b>	critico		Incidenza %			%
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>distiroidismo</b>	importante		Incidenza %			%
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-

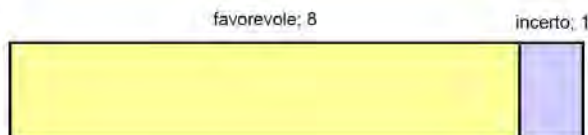
\*dato calcolato



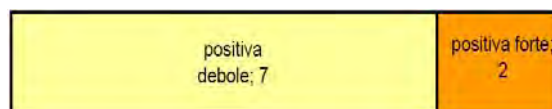
## 1.2 Valutazione dei benefici e dei rischi e formulazione della raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del Panel (9 votanti presenti) sul rapporto tra benefici e rischi e sulla raccomandazione per il quesito 1 sull'impiego del sunitinib in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa.

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **FAVOREVOLE**



La forza della raccomandazione è stata definita dal Panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)



### Quesito clinico 2

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, a peggior prognosi secondo l'MSKCC risk groups, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di **Temsirolimus** in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa?

## 2.1 Sintesi dei benefici e rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili

Sull'impiego del temsirolimus in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa è stato reperito un solo studio. Si riporta di seguito una breve descrizione dello studio e la valutazione della qualità metodologica.

Referenza studio	Tipo di studio	Trattamento	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Hudes G, NEJM 2007	RCT di fase III, cecità non dichiarata	Temsirolimus 25 mg ev/settimana 209 pz.	Temsirolimus 15 mg ev/settimana + IFN-alfa 6 MIU 3 volte/settimana 210 pz.	IFN-alfa, inizialmente 3 MIU sc 3 volte/settimana aumentati fino a 18 MIU sc 3 volte/settimana – dose raggiunta in 3 settimane 207 pz.	OS	PFS ORR Clinical Benefit Rate tossicità

Tabella 3: studi disponibili per temsirolimus nel trattamento del carcinoma renale metastatico in prima linea.

**Hudes G, et al. (NEJM 2007)** "Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma." New England Journal of Medicine 356(22): 2271-2281.

Lo studio di Hudes è uno studio di fase III che ha reclutato 626 pazienti affetti da RCC con prevalente istologia a cellule chiare (80%), con età mediana di 60 anni e 70% dei pazienti con età ≤ 65 anni, con malattia metastatica incluse le metastasi SNC se stabili clinicamente e non richiedenti steroidi, KPS ≤ 60 (ECOG PS 0-2), con score prognostico MSKCC modificato con almeno 3 su 6 fattori negativi. 209 pz sono stati randomizzati a ricevere temsirolimus alla dose di 25 mg alla settimana. 207 pz sono stati randomizzati a ricevere IFN (3M UI x 3 volte alla settimana -1° settimana, 9 M UI -2° settimana, quindi 18 M UI successivamente). 210 pazienti sono stati randomizzati

a ricevere una combinazione di temsirolimus alla dose di 15 mg alla settimana e IFN (3M UI x 3 volte alla settimana, indi 6 M UI successivamente). Il trattamento è stato pianificato fino alla PD o alla comparsa di eventi avversi intollerabili. Circa l'80% dei pz presentava un KPS di 60-70 e i 2/3 erano stati sottoposti a nefrectomia. L'endpoint primario dello studio era OS, i secondari PFS, OR, Clinical Benefit (OR+ SD ad almeno 24 settimane). L'analisi dello studio era eseguita sulla popolazione ITT. I risultati riportati sono relativi a temsirolimus ed interferone da soli, in quanto il braccio di combinazione è risultato inferiore al solo temsirolimus. La durata mediana del trattamento è stata di 17 settimane nel braccio temsirolimus e 8 settimane nel braccio IFN; mentre si è verificata una sospensione della terapia correlata ad eventi avversi nel 7% e 14% e a peggioramento dei sintomi nel 7% e 14% rispettivamente. Gli eventi avversi correlati al trattamento di g 3-4 erano del 26% nel braccio contenente IFN e 11% nel braccio con solo temsirolimus, in particolare in quest'ultimo erano più frequenti iperglicemia (11% vs 2%), ipercolesterolemia, edema periferico (2% vs 0%), dispnea (9% vs 6%), dolore (5% vs 2%), rash (4% vs 0%), mentre astenia era più frequente nei bracci con IFN (26% vs 11%).

Efficacia: OS 10,9 mesi vs 7,3 mesi, OR 8,6%, 4,8%, PFS 3,8 vs 1,9 mesi, Clinical Benefit 32,1% vs 15,5% rispettivamente nel braccio temsirolimus e IFN.

### - Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** (downgrade di un punto) per motivi di:

- **Risk of bias:**

Il Panel ha considerato che si è avuta una perdita delle valutazioni indipendenti sulle immagini radiografiche per la PFS (34% di immagini in meno rispetto alle valutazioni degli sperimentatori).

- **altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:**

- *Coerenza tra studi:* non applicabile

- *Trasferibilità nella pratica clinica:*

Il comparator utilizzato nello studio, interferone ad alti dosaggi (fino a 18 MUI somministrato tre volte a settimana), risulta essere un dosaggio gravato da tossicità elevata e non rappresenta la scelta ottimale nella normale pratica clinica.

- *Stime imprecise:* niente da rilevare

- *Rischio di mancata pubblicazione:* niente da rilevare

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **MODERATA**.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 4: Sintesi dei benefici e dei rischi del temsirolimus - studi disponibili per il trattamento in prima linea del Ca renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento temsirolimus	Controllo INF-a	differenza	
<b>Sopravvivenza globale - OS</b>	critico	moderata	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	10.9 (8.6-12.7)	7.3 (6.1-8.8)	3.6*	HR 0.73 (0.58-0.92) p=0.008
<b>Intervallo libero da progressione- PFS</b>	critico	moderata	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	3.8 (3.5-3.9)	1.9 (1.7-1.9)	1.9*	HR 0.50 (0.41- 0.62)*
<b>Tasso di risposta</b>	importante	moderata	% (95% CI)			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	8.6 (4.8-12.4)	4.8 (1.9-7.8)	3.8* (n.s.)	RR 1.8 (0.84 to 3.77)*
<b>Qualità della vita</b>	critico	-	-	-	-	-
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-

Esiti di sicurezza selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento temsirolimus	Controllo INF-a	differenza	
<b>Mortalità per trattamento</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
No evidenze disponibili		-	-	-	-	-
<b>Interruzione dovuta al trattamento</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	7.2	14	6.8	RR 0.51 (0.28 to 0.92)
<b>Mielotossicità grado IV</b> (anemia come proxy di mielotossicità)	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	20	22	n.s.	RR 1.02 (0.92- 1.12)
<b>Astenia grado III-IV</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		bassa	11	26	n.s.	RR 1.06 (0.93- 1.2)
<b>Dispnea di grado III -IV</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		bassa	9	6	n.s.	RR 0.96 (0.91-1.02)
<b>Iperglicemia di grado III-IV</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		moderata	11	2	9	RR 0.9 (0.86-0.95)
<b>Iperlipemia</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Hudes NEJM 2007		bassa	3	0.5	n.s.	RR 6 (0.71- 50.25)

## 2.2 Valutazione dei benefici e dei rischi e formulazione della raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del Panel (9 votanti presenti) sul rapporto tra benefici e rischi e sulla raccomandazione per il quesito 2 sull'impiego del temsirolimus in sostituzione della terapia convenzionale con interferone alfa.

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **INCERTO**

favorevole; 3

incerto; 6

La forza della raccomandazione è stata definita dal Panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)

positiva  
debole; 7

negativa  
debole; 2

## Quesito clinico 3

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in prima linea, è raccomandabile l'impiego di **Bevacizumab** in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa?

### 3.1 Sintesi dei benefici e rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili

Gli studi selezionati sull'impiego del bevacizumab in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa sono due, si riporta di seguito una breve descrizione degli studi disponibili e la valutazione sulla qualità metodologica.

Referenza studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Escudier B, Lancet 2007	RCT di fase III, in doppio cieco, bevacizumab + IFN alfa-2a vs IFN alfa-2a (apertura del cieco al momento dell'analisi finale dei dati relativi alla PFS)	Bevacizumab (10 mg/kg ev ogni 2 settimane) + IFN alfa-2a (9 MIU 3 volte/settimana) 327 pz.	IFN alfa-2a (9 MIU 3 volte/settimana) + placebo 322 pz.	OS*	PFS* ORR tossicità
Rini BI, JCO 2008	RCT di fase III, in aperto.	Bevacizumab (10 mg/kg ev ogni 2 settimane) + IFN (9 MIU sc 3 volte/settimana) 369 pz.	IFN (9 MIU sc 3 volte/settimana) 363 pz.	OS**	PFS ORR tossicità

\*l'esito principale è stato modificato nel corso dello studio da OS a PFS

\*\* Sulla base dei risultati dello studio AVOREN il Data Safety Monitoring Board ha deciso autonomamente di rilasciare i dati di PFS ma non quelli di OS

Tabella 5: studi disponibili per Bevacizumab + INF alfa, nel trattamento del carcinoma renale metastatico in prima linea.

**Escudier B, et al. (Lancet 2007).** "Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial." Lancet 370(9605): 2103-11.

Si tratta di uno studio di fase III in doppio cieco controllato con placebo che ha reclutato 649 pazienti con RCC con istologia a prevalente (>50%) cellule chiare, con età mediana di 60 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, KPS  $\geq$  70, in assenza di recente intervento chirurgico maggiore, ipertensione non controllata pur con farmaci, significativa malattia cardiovascolare o trattamento cronico con corticosteroidi. 327 pz sono stati randomizzati a ricevere Bevacizumab alla dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane e IFN 9 M UI x 3 volte alla settimana (dose raggiunta entro 2 settimane) per 52 settimane o fino a PD o tossicità inaccettabile. 322 pz sono stati randomizzati a ricevere placebo ed IFN con le stesse modalità sopra riportate. L'endpoint primario dello studio era OS, i secondari PFS, OR, sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'endpoint primario, tuttavia, a fronte del potenziale cross-over cui sarebbero stati sottoposti i pazienti in PD, in relazione ai subentranti risultati di altri studi con altre molecole, gli Sperimentatori, in accordo con le Agenzie regolatorie, decisero di presentare i risultati della analisi pre-specificata relativa a PFS. Pertanto lo studio fu emendato per essere "unblinded" al momento dell'analisi PFS.

Il risultati sono così riassumibili: la durata mediana del trattamento con bevacizumab nel braccio d'intervento è stata di 9,7 mesi rispetto ai 5,1 mesi con placebo nel braccio di controllo. La durata mediana del trattamento con IFN è stata di 7,8 e 4,6 mesi rispettivamente nel braccio Bevacizumab e Placebo; gli eventi avversi responsabili di sospensione della terapia si sono verificati nel 28% e 12% rispettivamente.

Efficacia: PFS mediana 10,2 mesi vs 5,4 mesi, OR 31% vs 13%, OS mediana 23,3 mesi vs 21,3 mesi rispettivamente nel braccio Bevacizumab e Placebo (p= NS, aggiornamento ASCO 2009). La PFS era più lunga nel braccio Bevacizumab in tutte e 3 le categorie prognostiche, tuttavia la quota di pazienti con MSKCC score  $\geq$  3 non eccedeva il 9%.

Gli eventi avversi di grado 3-4 erano del 29% e 16% rispettivamente nel braccio bevacizumab e placebo, in particolare gli eventi più frequenti nel braccio di trattamento con bevacizumab erano fatigue (12% vs 8%), astenia (10% vs 7%), ipertensione (3% vs <1%), proteinuria (7% vs 0%), depressione (3% vs 1%) e VTE (2% vs <1%).

#### - Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

##### • Risk of bias:

Si tratta di uno studio di fase III, in cui l'endpoint primario è stato modificato nel corso dello studio da OS a PFS, i risultati sulla sopravvivenza globale derivano da una interim analysis e pertanto a rischio di una possibile sovrastima dell'effetto.

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** (downgrade di un punto) per i motivi sopra riportati.

- **Altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:**

- **Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare
- **Stime imprecise:** nulla da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare
- **Coerenza tra studi:** nulla da rilevare

**Rini BI, et al. (JCO 2007)** "Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206." J Clin Oncol 26(33): 5422-8.

E' uno studio di fase III in aperto che ha reclutato 732 pazienti con RCC con istologia a cellule chiare, con età mediana di 61 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, KPS  $\geq 70$ , in assenza di storia di trombosi venosa entro 12 mesi o trombosi arteriosa, ipertensione non controllata pur con farmaci, significativa malattia cardiovascolare o trattamento cronico con corticosteroidi, ulcere fratture ossee, difetti di cicatrizzazione. 369 pz sono stati randomizzati a ricevere Bevacizumab alla dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane e IFN 9 M UI x 3 volte alla settimana fino a PD, tossicità inaccettabile o ritiro del consenso. 363 pz sono stati randomizzati a ricevere IFN come sopra. 85% dei pazienti sottoposti a nefrectomia. L'endpoint primario dello studio era OS, gli endpoints secondari PFS, ORR, sicurezza.

Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'endpoint primario, con un approccio ITT. Anche tale studio a fronte della pubblicazione dei risultati dello studio AVOREN è stato poi emendato per essere "unblinded" al momento dell'analisi PFS e non OS.

I risultati sono così riassumibili: la durata mediana del trattamento è stata di 6 mesi e 3 mesi rispettivamente nel braccio Bevacizumab e solo IFN; mentre le ragioni per la sospensione della terapia sono state la PD nel 56% e 61%, eventi avversi nel 24% e 19% e rifiuto ad ulteriore terapia nel 11% e 9% rispettivamente. Relativamente agli eventi avversi di g 3-4 erano del 79% e 61% rispettivamente nel braccio Bevacizumab e solo IFN, in particolare in quest'ultimo erano meno frequenti fatigue (30% vs 37%) e nausea (4% vs 7%), mentre nel braccio Bevacizumab erano più frequenti ipertensione (10% vs 0%), proteinuria (15% vs 0%), perdita di peso (4% vs 1%), dispnea (6% vs 3%), disfunzione ventricolare sx (2% vs 0%), ischemia cardiaca (1% vs 0%), VTE (2% vs 1%).

Efficacia: PFS mediana 8,5 mesi vs 5,2 mesi, OR 25,5% vs 13,1%, OS 18,3 mesi vs 17,4 mesi rispettivamente nel braccio Bevacizumab e IFN e solo IFN (p= NS, aggiornamento ASCO 2009). La PFS era più lunga nel braccio Bevacizumab in tutte e 3 le categorie prognostiche, tuttavia la quota di pazienti con MSKCC score  $\geq 3$  non eccedeva il 10%.

Limiti dello studio dichiarati dagli stessi autori sono: studio non controllato con placebo, non cecità, non revisione indipendente delle immagini radiologiche.

- **Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE**

- **Risk of bias:**

Si tratta di uno studio di fase III, la qualità globale delle evidenze è stata giudicata **BASSA (downgrade di due punti)** per i seguenti motivi: a) il trial non è in cieco x PSF, b) non vi è stata una valutazione indipendente delle indagini radiologiche.

- **altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:**

- **Trasferibilità nella pratica clinica:** nulla da rilevare
- **Stime imprecise:** nulla da rilevare
- **Rischio di mancata pubblicazione:** nulla da rilevare
- **Coerenza tra studi:** nulla da rilevare

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **BASSA**

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 6: sintesi dei benefici e dei rischi del bevacizumab in aggiunta a interferone alfa - studi disponibili per il trattamento in prima linea del Ca renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento Bevacizumab +INF-a	Controllo INF-a	differenza	
<b>Sopravvivenza globale - OS</b>	critico	moderata	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	Non disponibile	19.8	-	HR 0.79 (0.72 to 1.02)
Rini JCO 2008		-	Esito non misurato			
<b>Intervallo libero da progressione- PFS</b>	critico	bassa	Mediana in mesi (95% CI)			HR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	10.2	5.4	4.8*	HR 0.63 (0.52 to 0.75)
Rini JCO 2008		bassa	8.5 (7.5-9.7)	5.2 (3.1-5.6)	3.3	HR 0.71 (0.6 - 0.83)
<b>Tasso di risposta</b>	importante	bassa	% (95% CI)			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	29*	11*	18*	RR 2.52 (1.78- 3.56)*
Rini JCO 2008		bassa	25.5 (20.9-30.6)	13.1(9.5-17.3)	12.4	RR 1.9 (1.35 to 2.84)*
<b>Qualità della vita</b>	critico					
No evidenze disponibili			-	-	-	-

\*dato calcolato; i dati di OS, pubblicati su Escudier, Lancet 2007, sono riferiti ad un'analisi ad interim.

Esiti di sicurezza selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento Bevacizumab +INF-a	Controllo INF-a	differenza	
<b>Mortalità per trattamento</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		Moderata	2	2.2	n.s.	-
Rini JCO 2008		Non riportata	4/366	3/349	n.s.	-
<b>Interruzione dovuta al trattamento</b>	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		Alta	28	12	16	RR 2.3 (1.63 to 3.28)
Rini JCO 2008		moderata	23	18.2	4.8	RR 1.28 (0.9 to 1.82)
<b>Mielotossicità grado IV</b> (neutropenia come proxy di mielotossicità)	importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	4.5	2.3	n.s.	RR 1.9 (0.79 to 4.7)
Rini JCO 2008		moderata	1.1	0.3	n.s.	RR 3.67 (0.41 to 32.92)
<b>Astenia grado III-IV</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		Alta	10.1	6.6	n.s.	RR 1.5 (0.9 to 2.61)
Rini JCO 2008		moderata	36.6	29.8	n.s.	RR 1.24 (0.93 to 1.67)
<b>Eventi trombo embolici tutti i gradi</b>	critico		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	4.6	1.6	n.s.	RR 2.7 (1 to 7.36)
Rini JCO 2008		moderata	1.6	0.9	n.s.	RR 1.86 (0.46 to 7.46)
<b>Sanguinamenti di grado III-IV</b>	Importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	3	0.5	2.5	RR 9.9 (1.29 to 76.4)
Rini JCO 2008		moderata	1.4	0.3	n.s.	RR 4.67 (0.54 to 40.04)
<b>Ipertensione di grado III-IV</b>	Importante		Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier Lancet 2007		moderata	3	0.2	2.8	RR 4.96 (1.1- 22.2)
Rini JCO 2008		moderata	9.8	0	9.8	RD 0.098 (0 to 0)

## 3.2 Valutazione dei benefici e dei rischi e formulazione della raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del Panel (9 votanti presenti) sul rapporto tra benefici e rischi e sulla raccomandazione per il quesito 3 sull'impiego del bevacizumab in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa.

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **INCERTO**



La forza della raccomandazione è stata definita dal Panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)



### Quesito clinico 4

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, che non siano idonei al trattamento con citochine, è raccomandabile l'impiego, in prima linea, di **Sorafenib**?

## 4.1 Sintesi dei benefici e rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili

Si riporta di seguito l'unico studio disponibile (studio registrativo) del sorafenib nei pazienti con tumore renale a cellule chiare metastatico.

Referenza studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Escudier B, NEJM 2007	RCT di fase III, doppio cieco (crossover deciso a studio in corso, con apertura del cieco, in base all'analisi ad interim dei dati relativi alla PFS (gennaio 2005)	Sorafenib (400 mg x 2/die) 451 pz.	Placebo 452 pz.	sopravvivenza globale (OS)	PFS ORR tossicità
Escudier B, JCO 2009	Aggiornamento dello studio di Escudier B, NEJM 2007, analisi dei dati dopo follow up di 16 mesi dal crossover	Sorafenib (400 mg x 2/die)	Placebo	sopravvivenza globale (OS)	tossicità

Tabella 7: studi disponibili per sorafenib nel trattamento del carcinoma renale metastatico in prima linea

**Escudier B, et al. (NEJM 2007)** Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma." N Engl J Med 356(2): 125-34. Lo studio di Escudier è uno studio di fase III in doppio cieco controllato con placebo che ha reclutato 903 pazienti con RCC con istologia a cellule chiare, sottoposti a nefrectomia e progrediti entro 8 mesi dopo una prima linea terapeutica contenente citochine e/o radioterapia, con età mediana di 59 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, PS 0-1 (ECOG), con score prognostico MSKCC buono o intermedio, in assenza di precedente terapia con farmaci antiangiogenetici. 451 pz sono stati randomizzati a ricevere Sorafenib alla dose di 400 mg due volte al giorno continuativamente fino a PD o tossicità inaccettabile. 452 pz sono stati randomizzati a ricevere placebo con pari modalità. L'endpoint primario dello studio era OS, i secondari erano: PFS, OR e sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'endpoint primario. Efficacia: i risultati sono così riassumibili: ad un follow-up mediano di 6,6 mesi la OS attuariale mediana con Sorafenib era non raggiunta, mentre

era di 14,7 mesi nel braccio Placebo; PFS mediana era di 5,5 e 2,8 mesi rispettivamente. Nel gruppo Sorafenib CR<1%, PR 10%, SD 74%, mentre nel gruppo placebo PR 2%, SD 53%. La durata mediana della terapia era di 23 e 12 settimane rispettivamente nel braccio sorafenib e placebo. La proporzione di pazienti che hanno interrotto il trattamento era del 10% e 8% rispettivamente nel braccio Sorafenib e placebo. Le ragioni per la interruzione della terapia sono state principalmente di tipo dermatologico (Hand-foot Sindrome, rash), diarrea e dispnea. Relativamente agli eventi avversi di g 3-4 nel braccio Sorafenib erano più frequenti ipertensione (4% vs <1%), Hand-foot Sindrome (6% vs 0%), diarrea (2% vs 1%), dispnea (4% vs 2%), ischemia cardiaca (3% vs <1%).

Dall'analisi aggiornata, dopo un follow-up di 22.6 mesi la differenza fra i due bracci in termini di sopravvivenza globale, nella popolazione ITT, non risulta statisticamente significativa. Anche con il prolungarsi del follow up, la tossicità si mantiene complessivamente accettabile e caratterizzata da eventi avversi di tipo cardiovascolare (ipertensione), cutanei (hand-foot sdr), intestinali (diarrea) e respiratori (dispnea).

### - Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

Si tratta di uno studio di fase III, la qualità globale delle evidenze è stata giudicata **BASSA** (downgrade di due punti) sulla base dei seguenti motivi:

- **Risk of bias:**

Il trial è stato interrotto prima del previsto "for benefit" e i risultati, derivati da una analisi ad interim, hanno documentato un miglioramento della PFS. L'endpoint primario dello studio, la OS, viene presentata nell'aggiornamento pubblicato su JCO 2009: la differenza fra i due bracci non è statisticamente significativa nella popolazione ITT (possibile crossover confounding). Il dato raggiunge la significatività statistica quando nell'analisi vengono esclusi i pazienti passati da placebo a sorafenib (possibile bias di popolazione).

- **Trasferibilità nella pratica clinica:** si evidenzia un problema di trasferibilità del risultato alla pratica clinica rispetto al quesito posto (terapia di prima linea), in quanto lo studio disponibile valuta il trattamento in seconda linea: in pazienti in cui ha fallito un precedente trattamento con citochine o radioterapia.

### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- *Stime imprecise: nulla da rilevare*
- *Rischio di mancata pubblicazione: nulla da rilevare*
- *Coerenza tra studi: non applicabile*

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **BASSA**



# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

*per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based*

Tabella 8: intensi dei benefici e dei rischi del sorafenib - studi disponibili per il trattamento in prima linea del Ca renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento sorafenib	Controllo placebo	Differenza (dato calcolato)	
<b>Sopravvivenza globale – OS (esito primario)</b>	<b>critico</b>	bassa	Mediana° in mesi		mesi	HR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007 (analisi maggio 2005) al momento del crossover			non raggiunta	14.7	-	0.72 (0.54-0.94); P=0.02 <sup>°°°</sup>
Escudier B, NEJM 2007 (analisi novembre 2005) dopo crossover			19.3	15.9	3.4 (ns)	0.77 (0.63-0.95), P=0.02 <sup>°°°</sup>
Escudier B, JCO 2009 (a 16 mesi su popolazione ITT)			17.8	15.2	2.6 (ns)	0.88 (0.74-1.04); P= 0.146
Escudier B, JCO 2009 (a 16 mesi, con esclusione dei pazienti passati a sorafenib (crossover))			17.8	14.3	3.5	0.78 (0.62-0.97), P=0.0287
<b>Sopravvivenza libera da progressione- (PFS) (esito secondario)</b>	<b>critico</b>	bassa	Mediana in mesi		mesi	HR (95% CI)
Escudier B NEJM 2007 (dato relativo a 769 pz., genn 2005)			5.5*	2.8*	2.7*	HR= 0.44 (0.35-0.55) ; P<0.001*
Escudier B NEJM 2007 (risultati relativi ai 903 pazienti complessivi, maggio 2005, al momento del crossover)			5.5	2.8	2.7	HR= 0.51 (0.43-0.60); P<0.001
Escudier B, JCO 2009			---	---	---	---
<b>Tasso complessivo di risposta (OR)** (esito secondario)</b>	<b>importante</b>	bassa	(% pz.) 95% CI		%	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007 (dati relativi ai 903 pz., maggio 2005)			62% (57-66)	37% (33-42)	---	nr
Escudier B, JCO 2009			---	---	---	---

°°° dato non significativo: la soglia di significatività statistica fissata (P) è 0.0005

°i risultati sono espressi in termini di mediana attuariale a 6.6 mesi di follow up mediano (Escudier 2007) e a 16 mesi dal crossover

\* revisione indipendente dei dati pianificata nel protocollo dello studio

\*\*tiene conto (somma) dei pz. con risposta completa (CR), parziale (PR) e malattia stabile (SD)

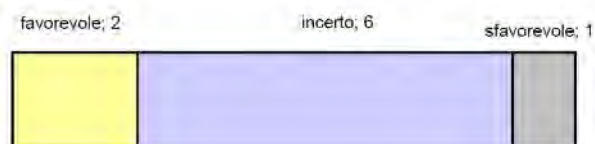
Evento avverso	effetto assoluto			Effetto relativo
	Trattamento sorafenib	Controllo placebo	Differenza	
<b>Iperensione</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	1%	0%	1%	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati relativi al trattamento includono anche i pazienti passati a sorafenib)	4%	0%	4%	nr
<b>Ischemia cardiaca e infarto</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007 (il dato include 2 morti nel gruppo sorafenib e 1 nel placebo)	3%	<1%	---	nr; P=0.01
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati relativi al trattamento includono anche i pazienti passati a sorafenib)	4.9% (22/452); 1.33%# (6/452 considerati farmaco-correlati)	nr	---	nr
<b>Ischemia cerebrale</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	nr	nr	---	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati relativi al trattamento includono anche i pazienti passati a sorafenib)	1.5%	0.7%	0.8%	nr
<b>Anemia di grado 3-4</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	3%	4%	-1%	nr; P=0.21
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Sanguinamento grave</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	3%	2%	1%	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Diarrea di grado 3-4</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	2%	1%	1%	nr; P=0.06
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	3%	1%	2%	nr
<b>Astenia di grado 3-4</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	5%	4%	1%	nr; P=0.41
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	3%	1%	2%	nr
<b>Dolore osseo di grado 3-4</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	1%	3%	-2%	nr; P=0.007
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Dispnea di grado 3-4</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	4%	2%	2%	nr; P=0.44
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Rash o desquamazione di grado 3-4</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	1%	<1%	---	nr; P=0.37
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	1%	<1%	---	nr
<b>Sindrome palmo-plantare di grado 3-4</b>	Incidenza %			RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007	6%	nr	---	nr; P<0.001
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	6%	<1%	---	nr

ns= statisticamente non significativo; nr= non riportato;

### 4.2 Valutazione dei benefici e dei rischi e formulazione della raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del Panel (9 votanti presenti) sul rapporto tra benefici e rischi e sulla raccomandazione per il quesito 3 sull'impiego del bevacizumab in aggiunta alla terapia convenzionale con interferone alfa.

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **INCERTO**



La forza della raccomandazione è stata definita dal Panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)



### Tumore renale metastatico o non operabile in seconda linea

#### Quesito clinico 5

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile è raccomandato l'impiego, **in seconda linea**, di **Sorafenib** dopo aver ricevuto citochine come trattamento di prima linea?

#### 5.1 Sintesi dei benefici e rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili

Sull'impiego del sorafenib dopo aver ricevuto citochine come trattamento di prima linea è stato reperito un solo studio, i cui dati di sopravvivenza sono stati aggiornati con un follow-up di 22.6 mesi (Escudier JCO 2009). Si riporta di seguito una breve descrizione dei benefici e rischi dello studio selezionato e la valutazione sulla qualità metodologica.

Referenza studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Escudier B, NEJM 2007	RCT di fase III, doppio cieco (crossover deciso a studio in corso, con apertura del cieco, in base all'analisi ad interim dei dati relativi alla PFS (gennaio 2005)	Sorafenib (400 mg x 2/die) 451 pz.	Placebo 452 pz.	sopravvivenza globale (OS)	PFS ORR Sicurezza
Escudier B, JCO 2009 <sup>s</sup>	Aggiornamento dello studio di Escudier B, NEJM 2007, analisi dei dati dopo follow up di 16 mesi dal crossover	Sorafenib (400 mg x 2/die)	Placebo	sopravvivenza globale (OS)	Sicurezza

Tabella 9: studi disponibili per sorafenib nel trattamento del carcinoma renale metastatico in seconda linea

**Escudier B, et al. (NEJM 2007)** Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma." N Engl J Med 356(2): 125-34. Lo studio di Escudier è uno studio di fase III in doppio cieco controllato con placebo che ha reclutato 903 pazienti con RCC con istologia a cellule chiare, sottoposti a nefrectomia e progrediti entro 8 mesi dopo una prima linea terapeutica contenente citochine e/o radioterapia, con età mediana di 59 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi SNC, PS 0-1 (ECOG), con score prognostico MSKCC buono o intermedio, in assenza di precedente terapia con farmaci antiangiogenetici. 451 pz sono stati randomizzati a ricevere Sorafenib alla dose di 400 mg due volte al giorno continuativamente fino a PD o tossicità inaccettabile. 452 pz sono stati randomizzati a ricevere placebo con pari modalità. L'endpoint primario dello studio era OS, i secondari erano: PFS, OR e sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'endpoint primario. **Efficacia:** i risultati sono così riassumibili: ad un follow-up mediano di 6,6 mesi la OS attuariale mediana con Sorafenib era non raggiunta, mentre era di 14,7 mesi nel braccio Placebo; PFS mediana era di 5,5 e 2,8 mesi rispettivamente. Nel gruppo Sorafenib CR<1%, PR 10%, SD 74%, mentre nel gruppo placebo PR 2%, SD 53%. La durata mediana della terapia era di 23 e 12 settimane rispettivamente nel braccio Sorafenib e placebo.

La proporzione di pazienti che hanno interrotto il trattamento era del 10% e 8% rispettivamente nel braccio Sorafenib e placebo. Le ragioni per la interruzione della terapia sono state principalmente di tipo dermatologico (Hand-foot Sindrome, rash), diarrea e dispnea. Relativamente agli eventi avversi di grado 3-4 nel braccio Sorafenib erano più frequenti ipertensione (4% vs <1%), Hand-foot Sindrome (6% vs 0%), diarrea (2% vs 1%), dispnea (4% vs 2%), ischemia cardiaca (3% vs <1%).

Dall'analisi aggiornata, dopo un follow-up di 22.6 mesi la differenza fra i due bracci in termini di sopravvivenza globale, nella popolazione ITT, non risulta statisticamente significativa. Anche con il prolungarsi del follow up, la tossicità si mantiene complessivamente accettabile e caratterizzata da eventi avversi di tipo cardiovascolare (ipertensione), cutanei (hand-foot sdr), intestinali (diarrea) e respiratori (dispnea).

#### - Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

Si tratta di uno studio di fase III, la qualità globale delle evidenze è stata giudicata **BASSA** (downgrade di 2 punti) sulla base dei seguenti motivi:

- **Risk of bias:**

Il trial è stato interrotto prima del previsto "for benefit" e i risultati, derivati da una analisi ad interim, hanno documentato un miglioramento della PFS. L'endpoint primario dello studio, la OS, viene presentata nell'aggiornamento pubblicato su JCO: la differenza fra i due bracci non è statisticamente significativa nella

popolazione ITT (possibile crossover confounding). Il dato raggiunge la significatività statistica quando nell'analisi vengono esclusi i pazienti passati da placebo a sorafenib (possibile bias di popolazione).

### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- *Trasferibilità nella pratica clinica:* La popolazione inclusa nello studio (la maggioranza dei pazienti ha effettuato una prima linea di terapia con citochine) non rappresenta la popolazione che ad oggi si riscontra nella pratica clinica in quanto è ormai standard in prima linea utilizzare un inibitore delle tirosinchinasi o un inibitore di mTor.
- *Stime imprecise:* nulla da rilevare
- *Rischio di mancata pubblicazione:* nulla da rilevare
- *Coerenza tra studi:* non applicabile

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **BASSA**.

Tabella 10: Sintesi dei benefici e dei rischi del sorafenib - studi disponibili per il trattamento in prima linea del Ca renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento sorafenib	Controllo placebo	Differenza (dato calcolato)	
<b>Sopravvivenza globale – OS (esito primario)</b>	<b>critico</b>	bassa	Mediana <sup>o</sup> in mesi		mesi	HR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007 (analisi maggio 2005) al momento del crossover			non raggiunta	14.7	-	0.72 (0.54-0.94); P=0.02 <sup>oooo</sup>
Escudier B, NEJM 2007 (analisi novembre 2005) dopo crossover			19.3	15.9	3.4 (ns)	0.77 (0.63-0.95), P=0.02 <sup>oooo</sup>
Escudier B, JCO 2009 (a 16 mesi su popolazione ITT)			17.8	15.2	2.6 (ns)	0.88 (0.74-1.04); P= 0.146
Escudier B, JCO 2009 (a 16 mesi, con esclusione dei pazienti passati a sorafenib (crossover))			17.8	14.3	3.5	0.78 (0.62-0.97), P=0.0287
<b>Sopravvivenza libera da progressione- (PFS) (esito secondario)</b>	<b>critico</b>	bassa	Mediana in mesi		mesi	HR (95% CI)
Escudier B NEJM 2007 (dato relativo a 769 pz., genn 2005)			5.5*	2.8*	2.7*	HR= 0.44 (0.35-0.55) ; P<0.001*
Escudier B NEJM 2007 ( risultati relativi ai 903 pazienti complessivi, maggio 2005, al momento del crossover)			5.5	2.8	2.7	HR= 0.51 (0.43-0.60); P<0.001
Escudier B, JCO 2009			---	---	---	---
<b>Tasso complessivo di risposta (OR)** (esito secondario)</b>	<b>importante</b>	bassa	(% pz.) 95% CI		%	RR (95% CI)
Escudier B, NEJM 2007 (dati relativi ai 903 pz., maggio 2005)			62% (57-66)	37% (33-42)	---	nr
Escudier B, JCO 2009			---	---	---	---

<sup>oooo</sup> dato non significativo: la soglia di significatività statistica fissata (P) è 0.0005

<sup>o</sup>i risultati sono espressi in termini di mediana attuariale a 6.6 mesi di follow up mediano (Escudier 2007) e a 16 mesi dal crossover

\* revisione indipendente dei dati pianificata nel protocollo dello studio

\*\*tiene conto (somma) dei pz. con risposta completa (CR), parziale (PR) e malattia stabile (SD)

ns=statisticamente non significativo

nr=non riportato

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Evento avverso	effetto assoluto			Effetto relativo
	Trattamento sorafenib	Controllo placebo	Differenza	
<b>Ipertensione</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	1%	0%	1%	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati relativi al trattamento includono anche i pazienti passati a sorafenib)	4%	0%	4%	nr
<b>Ischemia cardiaca e infarto</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007 (il dato include 2 morti nel gruppo sorafenib e 1 nel placebo)	3%	<1%	---	nr; P=0.01
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati relativi al trattamento includono anche i pazienti passati a sorafenib)	4.9% (22/452); 1.33%# (6/452 considerati farmaco-correlati)	nr	---	nr
<b>Ischemia cerebrale</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	nr	nr	---	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati relativi al trattamento includono anche i pazienti passati a sorafenib)	1.5%	0.7%	0.8%	nr
<b>Anemia di grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	3%	4%	-1%	nr; P=0.21
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Sanguinamento grave</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	3%	2%	1%	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Diarrea di grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	2%	1%	1%	nr; P=0.06
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	3%	1%	2%	nr
<b>Astenia di grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	5%	4%	1%	nr; P=0.41
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	3%	1%	2%	nr
<b>Dolore osseo di grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	1%	3%	-2%	nr; P=0.007
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Dispnea di grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	4%	2%	2%	nr; P=0.44
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Rash o desquamazione di grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	1%	<1%	---	nr; P=0.37
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	1%	<1%	---	nr
<b>Sindrome palmo-plantare di grado 3-4</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	6%	nr	---	nr; P<0.001
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	6%	<1%	---	nr
<b>Interruzione definitiva del trattamento a causa degli EA</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	10%	8%	2%	nr
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr*	nr	---	nr
<b>Riduzione del dosaggio a causa degli EA</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	13%	3%	10%	nr; P<0.001
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr
<b>Interruzione temporanea del trattamento a causa degli EA</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	21%	6%	15%	nr; P<0.001
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr*	nr	---	nr
<b>Mortalità secondaria a EA</b>	<b>Incidenza %</b>		<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Escudier B, NEJM 2007	10%	6%	4%	nr; P<0.01
Escudier B, JCO 2009 (dati a 16 mesi di follow up; i dati riportati non comprendono i pz. passati a sorafenib)	nr	nr	---	nr

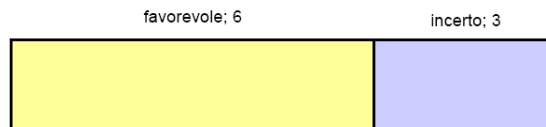
#calcolato

\*1 pz. ha interrotto definitivamente il sorafenib, 6 pz. hanno interrotto temporaneamente il f. e 1 pz. ha ridotto il dosaggio a causa degli EA, ma non è indicato se si tratta di pz. che lo assumevano sin dall'arruolamento o se erano stati passati al f. successivamente.

## 5.2 Valutazione dei benefici e dei rischi e formulazione della raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del Panel (9 votanti presenti) sul rapporto tra benefici e rischi e sulla raccomandazione per il quesito 5 sull'impiego del sorafenib, in seconda linea, dopo aver ricevuto citochine come trattamento di prima linea

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato  
**FAVOREVOLE**



**La forza della raccomandazione** non è stata definita in quanto il panel **risulta diviso in modo sostanziale sulla formulazione della raccomandazione** (votazione – vedi a fianco).  
L'incertezza nella votazione scaturisce da dati di efficacia ottenuti da un unico studio, confrontato verso placebo, in cui il dato di OS diventa statisticamente significativo solo quando dall'analisi vengono esclusi i pazienti passati da placebo a trattamento attivo, in una popolazione che oggi non rappresenta più la normale pratica clinica.



### Quesito clinico 6

Nei pazienti con tumore del rene metastatico o non operabile, in seconda linea, (in progressione di malattia dopo o durante trattamento con un anti-VEGF) è raccomandabile l'impiego di **everolimus**?

## 6.1 Sintesi dei benefici e rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili

Sull'utilizzo di everolimus dopo fallimento di una prima linea con un anti-VEGF è disponibile un solo studio (Motzer, Lancet 2008). Si riporta di seguito una breve descrizione dello studio selezionato e la valutazione sulla qualità metodologica.

Referenza studio	Tipo di studio	Trattamento	Controllo	Esito principale	Esito secondario
Motzer RJ, Lancet 2008	RCT di fase III, controllato con placebo, doppio cieco, con follow up pianificato di 5 mesi (crossover* deciso a studio in corso, con apertura del cieco, in base all'analisi ad interim dei dati relativi alla PFS)	Everolimus (10 mg 1 volta/die) 272 pz.	Placebo 138 pz.	PFS	sopravvivenza globale (OS) ORR Tossicità

Tabella 11: studi disponibili per everolimus nel trattamento del carcinoma renale metastatico in seconda linea

**Motzer RJ, et al (Lancet 2008)** “ Efficacy of Everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial” Lancet 2008;327: 449-56. , con età mediana di 60-61 anni

E' uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha reclutato 410 pazienti , con età mediana di 60-61 anni, PS 0-1 (Karnofsky), affetti da neoplasia renale a cellule chiare, metastatica, con score prognostico MSKCC buono, intermedio o scarso, già sottoposti a sunitinib, sorafenib o entrambi. Era concesso anche il trattamento precedente con Bevacizumab, interleuchina 2 o interferone  $\alpha$ . 272 pz sono stati randomizzati a ricevere Everolimus 10 mg/die e 138 pz a ricevere placebo con pari modalità. Al momento della progressione, era permesso il crossover. L'end point primario dello studio era la PFS, valutata secondo criteri RECIST e con revisione centralizzata indipendente; endpoints secondari la OS, l'ORR, la sicurezza, i sintomi correlati alla malattia e la QOL. La valutazione Ca renale metastatico I e II linea - GReFO ottobre 2010

dell'efficacia è stata effettuata al raggiungimento del 60% degli eventi previsti (191 su 290). La PFS è risultata statisticamente più lunga nel braccio sperimentale, con 4.0 mesi ottenuti con everolimus rispetto a 1.9 mesi con placebo. Al momento dell'analisi, per il braccio sperimentale non era stata raggiunta la sopravvivenza mediana, che per il braccio con placebo era di 8.8 mesi. La sopravvivenza globale non era differente tra i due gruppi, probabilmente a causa del cross over concesso. Risposte obiettive sono state documentate nell'1% dei pazienti trattati con il farmaco sperimentale. Le modificazioni della QOL sembravano equivalenti tra i due bracci, anche se astenia, stomatiti, diarrea e rash (soprattutto di grado 1-2) interessavano maggiormente i pazienti trattati con Everolimus. Eventi avversi di grado 3-4 statisticamente più frequenti nel braccio sperimentale erano stomatiti, infezioni, ipercolesterolemia, iperglicemia, linfopenia ed ipofosfatemia.

### - Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

#### • Risk of bias:

Si tratta di uno studio di fase III, unico disponibile al momento, dove l'outcome principale è la PFS che offre un risultato significativo all'analisi ad interim (pianificata dopo 60% di eventi osservati): 4 mesi nei trattati vs 1.9 nei controlli.

Ai pazienti trattati con placebo era concesso il trattamento sperimentale dopo progressione. Gli outcome misurati dopo crossover (OS) non è chiaro se anche altri esiti sono stati valutati dopo il crossover, non sono in cieco e sono in parte compromessi dalla somministrazione del trattamento sperimentale anche nel braccio di controllo, il che si è verificato in quasi tutti i pazienti che progredivano. Le curve della OS sono sovrapponibili, non c'è differenza in termini di significatività statistica, con una mediana di sopravvivenza raggiunta per pochi eventi solo nel controllo e pari a 8.8 mesi.

La qualità dello studio è stata giudicata dal panel **MODERATA**, poiché i risultati dell'obiettivo principale (PFS endpoint surrogato) derivano da un'analisi ad interim e le valutazioni di efficacia successive al crossover non sono in cieco.

#### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- *Trasferibilità nella pratica clinica: nulla da rilevare*
- *Stime imprecise: nulla da rilevare*
- *Rischio di mancata pubblicazione: nulla da rilevare*
- *Coerenza tra studi: non applicabile*

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

Sulla base delle valutazioni sopra riportate, la qualità complessiva delle informazioni sugli outcome di efficacia e sicurezza è stata considerata dal Panel **MODERATA**.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 12: sintesi dei benefici e dei rischi di everolimus - studi disponibili per il trattamento in prima linea del Ca renale metastatico

Esiti di efficacia selezionati	importanza	Qualità degli studi per esito	effetto assoluto			Effetto relativo
			Trattamento everolimus	Controllo placebo	Differenza (dato calcolato)	
<b>Sopravvivenza globale (OS)</b> (esito secondario)	<b>critico</b>		Mediana in mesi (95% CI)		mesi	HR (95% CI)
Motzer RJ, Lancet 2008 (analisi dei dati condotta dopo crossover)			non raggiunta	8.8 (7.9-nd)	---	0.83 (0.50-1.37); p=0.23
<b>Sopravvivenza libera da progressione (PFS)</b> (esito primario)	<b>critico</b>		Mediana in mesi (95% CI)		mesi	HR (95% CI)
Motzer RJ, Lancet 2008 (analisi dei dati al 60% degli eventi che dovevano essere raggiunti, condotta prima del crossover)			4.0 (3.7-5.5)	1.9 (1.8-1.9)	2.1	0.30 (0.22-0.40); p<0.0001
<b>Tasso di risposte obiettive (ORR)</b> (esito secondario)	<b>importante</b>		% pz. con risposta parziale		%	RR (95% CI)
Motzer RJ, Lancet 2008			1%	0% (nessuno)	1%	nr
			% pazienti con stabilizzazione* della malattia		%	RR (95% CI)
			63%	32%	31%	---
			% pazienti con progressione della malattia		%	RR (95% CI)
			19%	46%	27%	---
<b>Qualità di vita</b> (esito secondario)	<b>importante</b>		Tempo al peggioramento definitivo del punteggio EORTC QLQ-C30		---	HR (95% CI)
Motzer RJ, Lancet 2008			nr	nr	---	0.94 (0.64-1.39)
			Tempo al peggioramento definitivo del punteggio GHS/QoL		---	HR (95% CI)
			nr	nr	---	1.02 (0.70-1.50)
			Tempo al peggioramento definitivo del punteggio FKSI-DRS		---	HR (95% CI)
			nr	nr	---	0.82 (0.57-1.18)

\*stabilizzazione = la malattia rimane invariata per almeno 56 giorni

ns = statisticamente non significativo

nd = non disponibile

nr= non riportato

Evento avverso	effetto assoluto			Effetto relativo
	Trattamento everolimus	Controllo placebo	Differenza	
<b>Stomatite di grado 3-4</b> (comprese stomatite aftosa, ulcere del cavo orale e stomatiti)		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008		0% (nessuna)	3%	nr, p=0.03
<b>Diarrea di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	1%	0% (nessuna)	1%	nr
<b>Astenia di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	1%	<1%	---	nr
<b>Fatigue di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	3%	<1%	---	nr
<b>Infiammazione delle mucose di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	1%	0% (nessuna)	---	nr
<b>Infezioni di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	3%	0% (nessuna)	---	nr, p=0.03
<b>Pneumoniti di grado 3-4</b> (includere pneumonite interstiziale, infiltrazione polmonare, polmonite, emorragia alveolare, tossicità polmonare)		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	3%	0% (nessuna)	---	nr
<b>Dispnea di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	1%	0% (nessuna)	---	nr
<b>Rash di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	<1%	0% (nessuna)	---	nr
<b>Anemia di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	9%	5%	4%	nr
<b>Linfopenia di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	16%	5%	11%	nr, P=0.002
<b>Leucopenia di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	0% (nessuna)	<1%	---	nr
<b>Trombocitopenia di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	<1%	<1%	---	nr
<b>Ipercolesterolemia di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	3%	0% (nessuna)	3%	nr, p=0.03
<b>Ipertrigliceridemia di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	<1%	0% (nessuna)	---	nr
<b>Iperglicemia di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	12%	1%	11%	nr, p<0.0001
<b>Incremento della creatinemia di grado 3-4</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	<1%	0% (nessuna)	---	nr
<b>Interruzione definitiva del trattamento a causa degli EA</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	10%	4%	6%	nr
<b>Riduzione del dosaggio a causa degli EA</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	5%	<1%	---	nr
<b>Interruzione temporanea del trattamento a causa degli EA</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	34%	15%	19%	nr
<b>Mortalità correlabile al trattamento</b>		<b>Incidenza %</b>	<b>% calcolata</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Motzer RJ, Lancet 2008	nr (1 pz.)	nr	---	nr



## 6.2 Valutazione dei benefici e dei rischi e formulazione della raccomandazione

Si riportano di seguito le votazioni del Panel (9 votanti presenti) sul rapporto tra benefici e rischi e sulla raccomandazione per il quesito 6 sull'impiego di everolimus, in seconda linea, in progressione di malattia dopo o durante trattamento con un anti-VEGF.

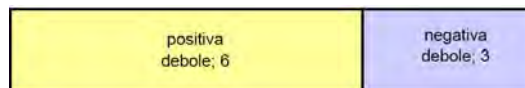
Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **INCERTO**

favorevole; 2                      incerto; 7



La forza della raccomandazione è stata definita dal Panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)

positiva debole; 6                      negativa debole; 3



### Stato delle indicazioni approvate in base agli studi registrativi:

Il carcinoma a cellule renali metastatico, a differenza della maggior parte delle altre neoplasie solide, è resistente alla chemioterapia ed alla terapia ormonale. Pertanto molti studi hanno preso in considerazione le citochine e dal 1980 circa interferone  $\alpha$  ed interleukina-2 hanno rappresentato il trattamento standard.

Con la miglior conoscenza delle basi biologiche della malattia tumorale, negli ultimi anni si sono resi disponibili vari farmaci a bersaglio molecolare tra cui gli inibitori delle tirosinchinasi (Sunitinib, Sorafenib), i farmaci antiangiogenetici (Bevacizumab ed a breve Pazopanib) e gli inibitori di mTor (Temsirrolimus ed Everolimus).

I trials di fase III randomizzati, che hanno portato alla loro registrazione, non hanno mai confrontato due molecole tra loro (l'unico studio di confronto diretto tra due farmaci in prima linea è attualmente in corso, tra sunitinib e pazopanib) e non esistono al momento studi di strategia terapeutica che suggeriscano sequenze di trattamento; inoltre tutti questi farmaci, anche se definiti target therapy, non hanno un bersaglio molecolare e sono disponibili per la totalità dei pazienti. Nel decidere, quindi, quale terapia sia meglio in prima linea, è necessario individuare un algoritmo che prenda spunto non tanto dal meccanismo d'azione del farmaco quanto dalle caratteristiche cliniche dei pazienti (comorbidità specifiche).

La valutazione iniziale deve comprendere l'eventuale presenza di sintomi e lo stato di progressione della malattia. La terapia sistemica è raccomandata nei pazienti con malattia avanzata. Laddove vi siano metastasi, anche multiple, potenzialmente resecabili, la chirurgia resta, però, una opzione importante, in quanto potenzialmente curativa. Escluso il trattamento chirurgico, la scelta del trattamento sistemico può essere fatta in base alla presenza di fattori di rischio prognostici: il temsirrolimus ha indicazione in prima linea nei pazienti con scarsa prognosi (almeno 3 su 6 MSKCC risk factors) mentre il Sunitinib non ha restrizioni di utilizzo né per quel che riguarda i fattori prognostici né le linee di trattamento. Il Bevacizumab, in associazione all'Interferone  $\alpha$ , può essere utilizzato in prima linea: l'associazione con la citochina comporta però un profilo di tossicità differente che suggerisce il suo utilizzo prevalentemente in pazienti con buon PS, più giovani, in assenza di comorbidità, in particolare di tipo cardiovascolare.

Altre comorbidità dovrebbero essere tenute presenti nel momento in cui si sceglie una terapia sistemica: laddove sia presente ipertensione non controllata, sarà opportuno evitare gli inibitori delle tirosinchinasi (Sunitinib e Sorafenib); in Ca renale metastatico I e II linea - GReFO ottobre 2010

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

## per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

pazienti con ipotiroidismo potrebbe essere opportuno non somministrare Sunitinib e non sono indicati gli inibitori di mTor nei pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico.

Le opzioni per la seconda linea possono essere il Sunitinib (eventualmente dopo IFN associato a bevacizumab) e il Sorafenib (dopo fallimento di un precedente trattamento a base di citochine). L' Everolimus, inibitore di mTor per uso orale, avendo indicazione dopo fallimento con farmaci anti VEGF (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib), può essere utilizzato in seconda linea e oltre.

Un paziente giovane, in buone condizioni generali, senza comorbidità di tipo cardiovascolare, in una prospettiva di controllo a lungo termine della malattia tumorale, potrebbe in prima linea essere trattato con bevacizumab, per poi alla progressione utilizzare sia Sunitinib che Sorafenib, ed in terza linea passare ad Everolimus.

Un paziente con una malattia a peggior prognosi può essere trattato con Temsirolimus in prima linea per poi utilizzare alla progressione Sunitinib, se le condizioni cliniche e le eventuali comorbidità lo consentono.

Un paziente anziano, con una malattia non aggressiva, senza comorbidità, può essere trattato con Sunitinib, per poi utilizzare alla progressione Everolimus.

L'utilizzo di Sorafenib dopo Sunitinib rappresenta una pratica clinica supportata da studi di fase II di piccole dimensioni, in cui peraltro la sequenza Sorafenib→Sunitinib, piuttosto che viceversa, sembra comportare maggior controllo di malattia.

### Raccomandazioni del panel per ciascun farmaco sulla base delle evidenze disponibili

Tumore renale metastatico, terapia di I linea	Qualità evidenze/sintesi benefici	Raccomandazione del panel
<b>Sunitinib</b> In sostituzione di INF alfa	<b>Moderata</b> Motzer NEJM 2007 Motzer JCO 2009 (aggiorn.)	<b>Positiva debole</b>
<b>Temsirolimus</b> In sostituzione di INF alfa In paz. a peggior prognosi	<b>Moderata</b> Hudes NEJM 2007	<b>Positiva debole</b>
<b>Bevacizumab</b> in aggiunta a INF alfa	<b>Bassa</b> Escudier Lancet 2007 Rini JCO 2008	<b>negativa debole</b>
<b>Sorafenib</b> In sostituzione di INF alfa Nei paz.non idonei al trattamento con citochine	<b>Bassa</b> Escudier NEJM 2007 Escudier JCO 2009 (aggiorn.)	<b>negativa debole</b>

Tumore renale metastatico, terapia di II linea	Qualità evidenze/sintesi benefici	Raccomandazione del panel
<b>Sorafenib</b> dopo trattamento con citochine	<b>Bassa</b> Escudier NEJM 2007 Escudier JCO 2009	<b>Positiva debole (5) negativa debole (4)</b>
<b>Everolimus</b> Dopo trattamento con un anti-VEGF	<b>Moderata</b> Motzer Lancet 2008	<b>Positiva debole</b>

## Indicatori di monitoraggio

### I° Linea

Il **Sunitinib** è il farmaco che ha mostrato in corso di studio i risultati più rilevanti dal punto di vista clinico, con un allungamento della PFS di oltre 5 mesi ed un miglioramento della sopravvivenza globale di poco inferiore alla significatività statistica. E' quindi il farmaco di cui ci si attende un maggior utilizzo, dovendo riguardare circa il 60-70% dei pazienti candidati ad un trattamento attivo.

Il **Temsirolimus** è riservato in prima linea ai pazienti a scarsa prognosi, che rappresentano circa il 30% della popolazione affetta dal carcinoma renale metastatico e di questi almeno il 50% potrebbero essere sottoposti alla terapia.

Il **Bevacizumab** associato ad IFN può trovare indicazione in un 10-20% di pazienti, ben informati e motivati, a conoscenza delle altre alternative terapeutiche, in buone condizioni generali, senza comorbidità cardiovascolari, in grado di tollerare un trattamento di associazione con citochine.

Il **Sorafenib** può essere indicato nel 10-20% di quei pazienti che non sono idonei al trattamento con citochine. Questa è una popolazione che è difficilmente identificabile e che al di fuori di casi singoli, con specifiche comorbidità, potrebbe avere altre alternative terapeutiche più efficaci.

### II° Linea

Il **Sunitinib** non ha restrizione di linea o di score di rischio, ma i dati disponibili per le linee più avanzate derivano da studi di fase II e da analisi retrospettive, per cui se ne raccomanda il maggior utilizzo in prima linea.

Il **Sorafenib** ha indicazione in pazienti in progressione alle citochine: questa è una popolazione che oggi non rappresenta più la comune pratica clinica essendo il primo farmaco di scelta un anti VEGF. Questa anomalia è ben espressa dall'incertezza con cui è stata votata dal panel la forza della raccomandazione : 5 → positiva debole e 4 → negativa debole. Pertanto si ritiene opportuno limitarne l'utilizzo a pochi casi ben selezionati, informati e motivati.

L' **Everolimus** è registrato per il trattamento di pazienti in progressione ad una precedente terapia con un farmaco anti VEGF (Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab). I pazienti inseriti nell'unico studio registrativo potevano essere già stati sottoposti a più linee di trattamento: la maggior percentuale però (circa 75%) era stata trattata solo o con sunitinib o con sorafenib, pertanto si ritiene indicare raccomandarne l'utilizzo nel 50% dei pazienti in seconda linea.

### III° Linea

L'utilizzo di **sunitinib** e di **everolimus** (possibile per le loro indicazioni registrative) in linee avanzate, deve essere limitato a casi estremamente selezionati, in pazienti ben informati sull'esiguità dei dati disponibili e sulle reali possibilità prognostiche.

## **Bibliografia**

Motzer R. J., T. E. Hutson, et al. (2007). "Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma." *New England Journal of Medicine* 356(2): 115-124.

Motzer R. J. Et Al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;1-7.

Sutent. EPAR - Scientific Discussion No. EMEA/H/C/687/II/01. EMA marzo 2007. Disponibile on-line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human\\_med\\_001069.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human_med_001069.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

Hudes, G., M. Carducci, et al. (2007). "Temsirrolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma." *New England Journal of Medicine* 356(22): 2271-2281

Torisel: EPAR - Scientific Discussion. EMA dicembre 2007. Disponibile on-line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human\\_med\\_001098.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human_med_001098.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

Escudier, B., A. Pluzanska, et al. (2007). "Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial." *Lancet* 370(9605): 2103-11.

Rini, B. I., S. Halabi, et al. (2008). "Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206." *J Clin Oncol* 26(33): 5422-8.

Avastin-H-582-II-15: EPAR - Assessment Report – Variation. EMA gennaio 2008. Disponibile on-line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human\\_med\\_000663.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

Escudier, B., T. Eisen, et al. (2007). "Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma." *N Engl J Med* 356(2): 125-34.

Nexavar: EPAR-Scientific Discussion. EMA marzo 2007. Disponibile on-line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human\\_med\\_000929.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

Motzer RJ, Escudier B, et al ( 2008) "Efficacy of Everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial." *Lancet* 327: 449-56.

Afinitor : EPAR - Public assessment report EMEA/H/C/001038. EMA settembre 2009. Disponibile on-line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human\\_med\\_000633.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento PTR n. 117 relativo a:*

MEDICINALI BIOSIMILARI DEL FILGRASTIM

Ottobre 2010

Premessa.....	3
Confronto delle indicazioni terapeutiche registrate .....	3
Confronto dei dati di efficacia .....	4
Confronto dei dati di sicurezza .....	6
Confronto di prezzo .....	7
Conclusioni .....	8
Bibliografia .....	8

### Premessa

Le linee guida EMA sui biosimilari [1,2] prevedono l'individuazione di un “*reference product*”, rispetto al quale il biosimilare deve dimostrare di essere comparabile, in termini biologici e molecolari, tramite studi originali di efficacia, sicurezza e qualità.

Per quanto concerne il fattore di stimolazione dei granulociti (filgrastim), l'EMA ha emanato una linea guida specifica [3] in cui vengono individuati i requisiti essenziali per poter definire un medicinale biosimilare dell'*originator* Neupogen.

Il primo prodotto medicinale contenente filgrastim è stato commercializzato con il nome di Neupogen (USA) o Granulokine (Europa). In Italia Granulokine è in commercio dal 1993. A partire dal 2008 sono stati autorizzati dall'EMA 6 medicinali biosimilari a base di filgrastim: Biograstim [4], Ratiograstim [5], Tevagrastim [6], Filgrastim Ratiopharm [7], Filgrastim Hexal [8] e Zarzio [9]. Tuttavia, l'analisi degli EPAR di tali medicinali ha rivelato che è possibile parlare di 2 differenti prodotti biosimilari, in quanto la scelta dei diversi nomi è legata solo a ragioni commerciali. Pertanto, nel presente documento tali prodotti saranno indicati con le sigle degli studi che li hanno analizzati: XM02 ed EP06.

Attualmente, sul mercato italiano sono disponibili i seguenti prodotti biosimilari del filgrastim: Ratiograstim (XM02), Tevagrastim (XM02) e Zarzio (EP06).

### Confronto delle indicazioni terapeutiche registrate

Nella tabella sottostante (Tabella 1) sono riportate le indicazioni registrate e approvate del farmaco *originator* e dei medicinali biosimilari (XM02 ed EP06). Dal confronto emerge che non esiste alcuna differenza tra *originator* e prodotti biosimilari in termini di indicazioni terapeutiche.

**Tabella 1** Indicazioni dei prodotti contenenti filgrastim

Sigla	Specialità	Indicazioni
<b>ORIGINATOR</b>	Neupogen Granulokine	<p>Ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata.</p> <p>In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) <math>\leq 0,5 \times 10^9/l</math> e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine è indicato per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive.</p> <p>Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).</p> <p>Trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di <math>1,0 \times 10^9/l</math>) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.</p>

<p style="text-align: center;"><b>XM02</b></p>	<p>Biograstim Ratiograstim Tevagrastim Filgrastim Ratiopharm</p>	<p>Ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata.</p> <p>In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofilo) <math>\leq 0,5 \times 10^9/l</math> e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine è indicato per incrementare la conta dei neutrofilo e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive.</p> <p>Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC)</p> <p>Trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di <math>1,0 \times 10^9/l</math>) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.</p>
<p style="text-align: center;"><b>EP06</b></p>	<p>Filgrastim Hexal/ Zarzio</p>	<p>Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata.</p> <p>Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).</p> <p>Nei bambini e negli adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofilo (ANC) <math>\leq 0,5 \times 10^9/l</math> e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine del filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofilo e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni.</p> <p>Trattamento della neutropenia persistente (ANC <math>\leq 1,0 \times 10^9/l</math>) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche siano inadeguate</p>

### Confronto dei dati di efficacia

La linea guida EMA specifica per i prodotti biosimilari del filgrastim [3], raccomanda di dimostrare la comparabilità del prodotto con l'*originator* per la profilassi della neutropenia grave dopo chemioterapia citotossica in un gruppo omogeneo di pazienti (es. per tipo di tumore, per chemioterapia ricevuta, ecc.). Questo modello richiede un regime chemioterapico noto per indurre la neutropenia grave. L'*outcome* principale da indagare è costituito dalla durata della neutropenia grave (Conta Assoluta dei Neutrofilo - CAN inferiore a  $0,5 \times 10^9/l$ ), con particolare attenzione al primo ciclo di chemioterapia. La linea guida, inoltre, riporta che la dimostrazione della sovrapponibilità con l'*originator*, tramite il modello della neutropenia indotta da chemioterapia, permette di estendere i risultati anche alle altre indicazioni, essendo il meccanismo alla base identico a quello studiato con il modello sopracitato. Infine, la linea guida prevede che sia possibile utilizzare, come modelli alternativi, i dati derivanti da studi di farmacodinamica condotti su volontari sani.



**Tabella 2** Confronto dei dati di efficacia dei prodotti biosimilari del filgrastim (*fonte EPAR*)

	XM02			EP06	
<b>N. studi di efficacia</b>	3			2	
<b>Fase dello studio</b>	III	III	III	I	III
<b>Disegno dello studio</b>	randomizzato vs placebo e controllo attivo in cieco	randomizzato vs controllo attivo in cieco	randomizzato vs controllo attivo in cieco	4 studi di farmacodinamica randomizzati vs controllo attivo in aperto	aperto a un solo braccio
<b>Tipo studio</b>	Principale	Di supporto	Di supporto	Principale	Di supporto
<b>Controllo attivo</b>	Neupogen	Neupogen	Neupogen	Neupogen	-
<b>Tipologia soggetti</b>	Pazienti	Pazienti	Pazienti	Volontari Sani	Pazienti
<b>Condizione patologica</b>	cancro al seno	cancro al polmone	LNH	-	cancro al seno
<b>N. soggetti complessivi</b>	348	240	92	146	170
<b>Outcome primario</b>	durata di neutropenia grave durante il ciclo 1	durata di neutropenia grave durante il ciclo 1	durata di neutropenia grave durante il ciclo 1	picco di CAN (Conta Assoluta dei Neutrofili)	incidenza e durata di neutropenia grave nei cicli 1 e 4
<b>Outcome secondari</b>	durata di neutropenia grave durante il ciclo 2, ANC nel tempo, tempo di ricostituzione dell'ANC, incidenza di neutropenia febbrile, mortalità	durata di neutropenia grave durante il ciclo 2, ANC nel tempo, tempo di ricostituzione dell'ANC, incidenza di neutropenia febbrile, mortalità	durata di neutropenia grave durante il ciclo 2, ANC nel tempo, tempo di ricostituzione dell'ANC, incidenza di neutropenia febbrile, mortalità	-	incidenza di neutropenia febbrile, tempo di ricostituzione dei neutrofili
<b>Differenze con originator</b>	nessuna differenza statisticamente significativa rispetto al Neupogen	nessuna differenza statisticamente significativa rispetto al Neupogen	nessuna differenza statisticamente significativa rispetto al Neupogen	differenze farmacocinetiche di piccola entità con il Neupogen, non clinicamente rilevanti	questo studio non può essere preso in considerazione per la comparabilità con il Neupogen

Gli EPAR relativi ai 2 diversi medicinali biosimilari del filgrastim presentano approcci completamente differenti per dimostrare l'efficacia clinica e quindi la comparabilità con l'*originator* (Tabella 2). Per il prodotto XM02 sono stati condotti 3 studi di fase III su pazienti con differenti condizioni patologiche (cancro al seno n=348, cancro al polmone n=240 e linfoma non-Hodgkin n=92). Tutti gli studi prevedevano un braccio in cui i pazienti ricevevano il prodotto *originator* (Neupogen). Al contrario, per il prodotto EP06 l'efficacia clinica è stata dimostrata tramite i risultati di 4 studi di farmacodinamica condotti su un totale di 146 volontari sani trattati con il prodotto da analizzare o con il Neupogen. L'unico studio di fase III riportato per il prodotto EP06 è uno studio in aperto a un solo braccio, quindi senza il confronto diretto con il prodotto

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

*originator*, che ha coinvolto 170 pazienti con cancro al seno. Tutti gli studi di fase III per dimostrare l'efficacia clinica dei prodotti hanno individuato come *outcome* primario e *outcome* secondari quelli individuati dalla linea guida EMA sui biosimilari del filgrastim [3].

Negli studi condotti per il prodotto XM02 non sono state individuate differenze statisticamente significative tra il prodotto biosimilari e l'*originator* sia per l'*outcome* primario, sia per quelli secondari.

Per il prodotto EP06 l'efficacia clinica, e quindi la comparabilità con l'*originator*, è stata valutata tramite i dati di 4 studi di farmacodinamica (fase I) che hanno coinvolto complessivamente 146 volontari sani a cui è stato somministrato il prodotto da analizzare o l'*originator*. In tali soggetti è stata misurata la variazione temporale della Conta Assoluta dei Neutrofili (CAN). Tale studio ha rilevato la presenza di piccole differenze nel profilo farmacocinetico tra il prodotto biosimilare EP06 e l'*originator*. Tuttavia, queste differenze sono state giudicate di piccola entità e non clinicamente rilevanti. Lo studio di fase III, non prevedendo il braccio di confronto, non può essere preso in considerazione per comparare l'efficacia clinica del biosimilare con quella dell'*originator*. Infatti, la linea guida sui biosimilari del filgrastim [3] riporta che: "Per dimostrare la comparabilità del prodotto con l'*originator* possono essere impiegati modelli alternativi, compresi gli studi di farmacodinamica condotti su volontari sani". Tuttavia, si sottolinea che tale scelta del produttore conferisce una forza inferiore alla definizione della comparabilità del prodotto con l'*originator*.

### **Confronto dei dati di sicurezza**

Relativamente alla sicurezza dei medicinali biosimilari (Tabella 3), l'EPAR dei prodotti XM02 riporta i dati sugli eventi avversi relativi ai 677 pazienti che hanno preso parte agli studi di fase III. Questi pazienti con cancro al seno, cancro al polmone o linfoma non Hodgkin, sono stati esposti a una dose media di 5 µg/Kg/die per un tempo mediano di 40 giorni. Distinguendo gli eventi avversi attribuibili al filgrastim da quelli dovuti ai cicli di chemioterapia, il 27,3% (185 pazienti) ha riportato ADR attribuibili al filgrastim. Cinque soggetti hanno manifestato reazioni gravi da filgrastim, nello specifico: 1 caso di broncospasmo allergico, 1 caso di sincope, 1 caso di infarto del miocardio e 2 casi di trombocitopenia. Non sono state riscontrate differenze tra l'incidenza e il tipo di reazioni avverse riportate nel gruppo trattato con il prodotto XM02 e il gruppo trattato con il Neupogen.

I dati sulla sicurezza del prodotto EP06 derivano dallo studio di fase III condotto su 170 pazienti affetti da cancro al seno e trattati esclusivamente con il prodotto in esame. In tale studio i pazienti sono stati esposti a una dose media di 440 µg/die, per un tempo mediano di 33 giorni. Il 22,9% dei soggetti (39 soggetti) ha riportato eventi avversi attribuibili al filgrastim, di cui nessuno di entità grave. Si precisa che questi dati non possono essere confrontati direttamente con quelli del Neupogen, in quanto il disegno dello studio non prevedeva un braccio con il trattamento con l'*originator*. Nell'EPAR viene sottolineato che gli studi di farmacodinamica, condotti su 146 volontari sani, non hanno mostrato differenze significative con l'*originator* anche in termini di sicurezza. Si precisa che tali dati di sicurezza non vengono riportati nell'EPAR.

**Tabella 3** Confronto dei dati di sicurezza dei prodotti biosimilari del filgrastim (*fonte EPAR*)

	<b>XM02</b>	<b>EP06</b>
<b>N. soggetti complessivi</b>	677	170
<b>Tipo soggetti</b>	Pazienti	Pazienti
<b>Condizione patologica</b>	cancro al seno. cancro al polmone, NHL	cancro al seno
<b>Controllo attivo</b>	Neupogen	-
<b>Esposizione - Dose media</b>	5 µg/Kg/die	440 µg/die
<b>Esposizione - Tempo mediano (giorni)</b>	40 (1 - 84)	33 (6 - 48)
<b>N soggetti (%) con ADR attribuibili al filgrastim</b>	185 (27,3)	39 (22,9)
<b>N soggetti (%) con ADR attribuibili alla chemioterapia</b>	583 (86,1)	98,8
<b>N. soggetti (%) con ADR gravi attribuibili al filgrastim</b>	5 (0,0)	0 (0,0)
<b>N. soggetti (%) con ADR gravi attribuibili alla chemioterapia</b>	135 (19,9)	20 (11,7)
<b>Differenze con <i>originator</i></b>	nessuna differenza rilevante	assenti

### Confronto di prezzo

In Italia, sono commercializzate le seguenti specialità contenenti filgrastim: Granulokine (*originator*), Ratiograstim e Tevagrastim (XM02), Zarzio 30 e 48 MU (EP06, Tabella 4).

Confrontando i prezzi *ex-factory* e i prezzi al pubblico, si nota che il prezzo dei prodotti biosimilari contenenti 30 MU è più basso del 22-25% rispetto al prezzo dell'*originator*. Il prodotto con il prezzo inferiore è il Tevagrastim.

**Tabella 4** Prezzo al pubblico dei prodotti contenenti filgrastim

(*fonte: Farmadati Italia aggiornato al 25-06-2010*)

<b>Sigla</b>	<b>Nome Prodotti</b>	<b>Determinazione AIFA</b>	<b>Prezzo ex-factory</b>	<b>Prezzo al pubblico</b>
originator	Granulokine 1 SIR 30 MU	12-Set-91	85,90 €	127,95 €
XM02	Ratiograstim 1 SIR 30 MU	16-Mar-09	67,00 €	99,80 €
XM02	Tevagrastim 1 SIR 30 MU	20-Apr-10	64,43 €	95,97 €
XM02	Tevagrastim 1 SIR 48 MU	20-Apr-10	103,08 €	153,53 €
XM02	Tevagrastim 5 SIR 30 MU	20-Apr-10	322,15 €	479,85 €
EP06	Zarzio 1 SIR 30 MU	24-Nov-09	67,00 €	99,80 €
EP06	Zarzio 1 SIR 48 MU	24-Nov-09	103,08 €	153,53 €

### Conclusioni

La CRF, pur riconoscendo i limiti metodologici degli studi disponibili per filgrastim EP06, ritiene i medicinali biosimilari del filgrastim ad oggi disponibili in Italia (filgrastim XM02 e filgrastim EP06) sovrapponibili al medicinale *originator* in termini di efficacia e sicurezza e pertanto ne approva l'inserimento in PTR.

### Bibliografia

1. European Medicines Agency (2005) CHMP/437/04 - Guideline On Similar Biological Medicinal Products.
2. European Medicines Agency (2006) EMEA/CHMP/BWP/49348/2005 - Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues.
3. European Medicines Agency (2006) EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005 - Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor.
4. EPAR (2008) Doc.Ref.:EMEA/494720/2008 - Assessment Report For Biograstim.
5. EPAR (2008) Doc.Ref.:EMEA/502481/2008 - Assessment Report For Ratiograstim.
6. EPAR (2008) Doc.Ref.:EMEA/503293/2008 - Assessment Report For Tevagrastim.
7. EPAR (2008) Doc.Ref.:EMEA/501324/2008 - Assessment Report For Filgrastim Ratiopharm.
8. EPAR (2008) EMEA/CHMP/651324/2008 - CHMP Assessment Report For Filgrastim Hexal.
9. EPAR (2008) EMEA/CHMP/651339/2008 - CHMP Assessment Report For Zarzio.

Documento approvato nella seduta della CRF del 14 ottobre 2010

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento PTR n. 118 relativo a:*

### **Moduli regionali di richiesta per il trattamento con Somatropina (Nota AIFA 39):**

- **soggetti SGA**
- **soggetti in età evolutiva aventi bassa statura e normale secrezione di GH**
- **relative schede di follow-up**

*redatti dalla Commissione Regionale sul GH*

Ottobre 2010



**Alla Commissione Regionale GH:  
richiesta di trattamento a carico del SSN  
per soggetti SGA residenti nella Regione Emilia-Romagna  
(nota AIFA n. 39 del 22.9.2009 e successive modifiche)**

Ospedale/Università di \_\_\_\_\_

Centro autorizzato \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

Telefono \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_

e-mail \_\_\_\_\_

Medico richiedente: Prof./Dott. \_\_\_\_\_

Cartella clinica del/della paziente \_\_\_\_\_ Iniziali del nome e cognome \_\_\_\_\_

Diagnosi \* \_\_\_\_\_

Data di nascita: \_\_\_\_\_ Sesso: M  F  Settimane di gestazione \_\_\_\_\_

Peso nascita (kg) \_\_\_\_\_ SDS \_\_\_\_\_ Lunghezza (cm) \_\_\_\_\_ SDS \_\_\_\_\_

Circonferenza cranica nascita(cm) \_\_\_\_\_ SDS \_\_\_\_\_

Anni/Mesi \_\_\_\_\_

Caratteristiche auxologiche\*\* e sviluppo puberale

- statura in piedi (cm) \_\_\_\_\_ (SDS \_\_\_\_\_) statura da seduto (cm) \_\_\_\_\_
- peso (kg) \_\_\_\_\_
- BMI (kg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_ (percentile \_\_\_\_\_)
- peluria pubica \_\_\_\_\_ (secondo Tanner)
- sviluppo mammario \_\_\_\_\_ (secondo Tanner)
- volume testicolare (ml) \_\_\_\_\_

Velocità di crescita staturale nell'ultimo anno: cm \_\_\_\_\_ percentile \_\_\_\_\_

\* Criteri per accedere al trattamento: soggetti con peso alla nascita, nei nati singoli, uguale o inferiore a -2SDS per l'età gestazionale in rapporto alle tabelle di Gagliardi (Riv Ital Pediatr 1999; 25:159-169) e comunque inferiore a 2500 gr, che non hanno presentato un recupero della crescita (velocità di crescita inferiore al 50° centile durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni ed oltre.

\*\* Si consiglia l'utilizzo delle curve auxologiche di Cacciari et al. "Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr)". J Endocrinol Invest. 2006 Jul-Aug;29(7):581-93.

Valutazione età ossea:

- metodo di Greulich Pyle \_\_\_\_\_
- metodo Tanner-Whitehouse \_\_\_\_\_

Note cliniche aggiuntive, accertamenti diagnostici preliminari all'impiego del trattamento con rhGH:

---

---

---

---

---

---

---

**Trattamento consigliato nei primi 6-12 mesi:**

- nome commerciale \_\_\_\_\_
- dosaggio giornaliero rhGH \_\_\_\_\_
- numero somministrazioni settimanali \_\_\_\_\_

Data della richiesta \_\_\_\_\_

**Firma** \_\_\_\_\_

**Si allega curva di crescita.**

#### **Note**

- *Se dopo 6 mesi di trattamento con rhGH (0,035 mg/kg/die o 1 mg/m<sup>2</sup>/die) la velocità di crescita staturale/anno dovesse risultare insoddisfacente, la dose di rhGH può essere eventualmente incrementata fino ad un massimo di 0,050 mg /kg/die <sup>a,b</sup>.*
- ***Se la velocità di crescita staturale nel primo anno di terapia raggiungerà il 50° centile per il grado di maturazione ossea raggiunto o risulterà maggiore di 3 cm rispetto al pre-trattamento, la terapia può essere proseguita in attesa del parere della Commissione Regionale per l'appropriatezza dell'ormone della crescita. Il Centro prescrittore, ogni 6 mesi, dovrà inviare la scheda di follow-up alla Commissione Regionale.***
- *La terapia andrà sospesa al raggiungimento di una età ossea di 14 anni nella femmina e 16 anni nel maschio o quando la velocità di crescita staturale è inferiore ai 2 cm/anno (calcolata in un intervallo di tempo di 6 mesi).*

#### Riferimenti bibliografici

a. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (11): 3990-3993.

b. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM and Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 165-170.

# SCHEMA DI FOLLOW-UP PER SOGGETTI SGA TRATTATI A CARICO DEL SSN

Centro di riferimento: \_\_\_\_\_

Referente: Prof./Dott. \_\_\_\_\_

Iniziali del Nome e Cognome del paziente \_\_\_\_\_ Data autorizzazione al trattamento \_\_\_\_\_

	pre trattamento	6 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi
Data attuale					
Firma del medico					
<b>Risultati della terapia con rhGH</b>					
▪ peso (kg)					
▪ statura in piedi (cm) SDS					
▪ BMI (/kg/m <sup>2</sup> )					
▪ peluria pubica (secondo Tanner)					
▪ sviluppo mammario (secondo Tanner)					
▪ volume testicolare (ml)					
▪ incremento staturale/anno in cm rispetto al pre-trattamento					
▪ valutazione ossea (anni/mesi)					
▪ glicemia/insulinemia (mg/dl) (μU/ml)					
▪ HbA1c					
▪ IGF - 1					
Altre terapie in corso					
<b>In terapia con rhGH</b>					
▪ nome commerciale					
▪ dosaggio giornaliero					
▪ numero somministrazioni settimanali					
Eventuali effetti collaterali secondari alla terapia con rhGH.  <b>Nota:</b> <i>In caso si verificano effetti collaterali, allegare la scheda di reazione avversa (ADR)</i>					





**Alla Commissione Regionale GH:  
richiesta di trattamento a carico del SSN  
per i soggetti in età evolutiva (0 – 18 anni di età)  
aventi bassa statura e normale secrezione di GH  
residenti nella Regione Emilia-Romagna**

Ospedale/Università di \_\_\_\_\_

Centro autorizzato \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

Telefono \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_

e-mail \_\_\_\_\_

Medico richiedente: Prof./Dott. \_\_\_\_\_

Cartella clinica del/della paziente \_\_\_\_\_ Iniziali del nome e cognome \_\_\_\_\_

Diagnosi/Orientamento diagnostico \_\_\_\_\_

Data di nascita: \_\_\_\_\_ Anni/Mesi \_\_\_\_\_

Sesso:      M       F

Caratteristiche auxologiche\* e sviluppo puberale

- statura in piedi (cm) \_\_\_\_\_ (SDS \_\_\_\_\_) statura da seduto (cm) \_\_\_\_\_
- peso (kg) \_\_\_\_\_
- BMI (kg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_ (percentile \_\_\_\_\_)
- peluria pubica \_\_\_\_\_ (secondo Tanner)
- sviluppo mammario \_\_\_\_\_ (secondo Tanner)
- volume testicolare (ml) \_\_\_\_\_

Velocità di crescita staturale nell'ultimo anno: cm \_\_\_\_\_

Se già in terapia con ormone della crescita, indicare la velocità di crescita staturale/anno pre-trattamento:  
cm \_\_\_\_\_

\*Si consiglia l'utilizzo delle curve auxologiche di Cacciari et al. "Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr)". J Endocrinol Invest. 2006 Jul-Aug;29(7):581-93.

Valutazione età ossea:

- metodo di Greulich Pyle \_\_\_\_\_
- metodo Tanner-Whitehouse \_\_\_\_\_

Dosaggio GH dopo stimolo con *(indicare le unità di misura)*:

1. \_\_\_\_\_ base \_\_\_\_\_  
picco \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_ base \_\_\_\_\_  
picco \_\_\_\_\_
3. altro \_\_\_\_\_

Dosaggio basale IGF-1: \_\_\_\_\_ ed eventualmente dopo test di generazione con rhGH: \_\_\_\_\_ *(indicare le unità di misura)*

Eventuali indagini citogenetiche: \_\_\_\_\_

Epicrisi: \_\_\_\_\_

**Evidenziare i punti essenziali per i quali viene ritenuto opportuno sottoporre alla Commissione Regionale per l'appropriatezza dell'ormone della crescita la richiesta di trattamento a favore di soggetto in età evolutiva con bassa statura e normale secrezione di GH, così come previsto dalla nota Aifa n. 39 del 22.9.2009 e successive modifiche.**

1. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Trattamento consigliato per i primi 6-12 mesi:**

- nome commerciale \_\_\_\_\_
- dosaggio giornaliero rhGH \_\_\_\_\_
- numero somministrazioni settimanali \_\_\_\_\_

Data della richiesta \_\_\_\_\_

**Firma** \_\_\_\_\_

Si allegano:

1. curva di crescita
2. riferimenti bibliografici
3. consenso informato (se necessario)

### Note

- Se dopo 6 mesi di trattamento con rhGH (0,035 mg/kg/die o 1 mg/m<sup>2</sup>/die) la velocità di crescita staturale/anno dovesse risultare insoddisfacente, la dose di rhGH può essere eventualmente incrementata fino ad un massimo di 0,050 mg /kg/die <sup>a,b</sup>.
- **Se la velocità di crescita staturale nel primo anno di terapia raggiungerà il 50° centile per il grado di maturazione ossea raggiunto o risulterà maggiore di 3 cm rispetto al pre-trattamento, la terapia può essere proseguita in attesa del parere della Commissione Regionale per l'appropriatezza dell'ormone della crescita. Il Centro prescrittore, ogni 6 mesi, dovrà inviare la scheda di follow-up alla Commissione Regionale.**
- La terapia andrà sospesa al raggiungimento di una età ossea di 14 anni nella femmina e 16 anni nel maschio o quando la velocità di crescita staturale è inferiore ai 2 cm/anno (calcolata in un intervallo di tempo di 6 mesi).

### Riferimenti bibliografici

a. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (11): 3990-3993.

b. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM and Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 165-170.

## SCHEMA FOLLOW-UP PER SOGGETTI AVENTI BASSA STATURA E NORMALE SECREZIONE DI GH TRATTATI A CARICO DEL SSN

Centro di riferimento: \_\_\_\_\_

Referente: Prof./Dott. \_\_\_\_\_

Iniziali del nome e cognome del paziente \_\_\_\_\_ Data autorizzazione al trattamento \_\_\_\_\_

	pre trattamento	6 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi
Data attuale					
Firma del Medico					
<b>Risultati della terapia con rhGH</b>					
▪ peso (kg)					
▪ statura in piedi (cm) SDS					
▪ statura da seduto (cm)					
▪ BMI (/kg/m <sup>2</sup> )					
▪ peluria pubica (secondo Tanner)					
▪ sviluppo mammario (secondo Tanner)					
▪ volume testicolare (ml)					
▪ incremento staturale/anno in cm rispetto al pre-trattamento					
▪ valutazione ossea (anni/mesi)					
Altre terapie in corso					
<b>In terapia con rhGH</b>					
▪ nome commerciale					
▪ dosaggio giornaliero					
▪ numero somministrazioni settimanali					
Eventuali effetti collaterali secondari alla terapia con rhGH. <b>Nota:</b> <i>In caso si verificano effetti collaterali, allegare la scheda di reazione avversa (ADR)</i>					

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento PTR n.119 relativo a:*

MEDICINALI BIOSIMILARI DELL'ERITROPOIETINA

Novembre 2010

Premessa.....	3
Confronto delle indicazioni terapeutiche registrate .....	3
Confronto dei dati di efficacia .....	5
Confronto dei dati di sicurezza .....	8
Confronto di prezzo .....	8
Conclusioni .....	9
Bibliografia .....	9

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Premessa

Le linee guida EMA sui biosimilari<sup>1-2</sup> prevedono l'individuazione di un “*reference product*” (*originator*), rispetto al quale il biosimilare deve dimostrare di essere comparabile, in termini biologici e molecolari, tramite studi originali di efficacia, sicurezza e qualità.

Per quanto concerne l'eritropoietina, l'EMA ha emanato una linea guida specifica<sup>3</sup> in cui vengono individuati i requisiti essenziali per poter definire un medicinale biosimilare dell'*originator*.

In Italia sono presenti in commercio come prodotti *originator* l'Epex (epoetina alfa) e Neorecormon (epoetina beta).

A partire dal 2007, l'EMA ha autorizzato 4 medicinali biosimilari a base di epoetine: Binocrit (epoetina alfa - autorizzata nel 2007), Abseamed (epoetine alfa - 2007), Retacrit (epoetina zeta - 2007) ed Eporatio (epoetina teta - 2009). Tuttavia, l'analisi degli EPAR dei medicinali biosimilari contenenti epoetine ha rivelato che è possibile parlare di tre differenti prodotti, in quanto la scelta dei diversi nomi è legata solo a ragioni commerciali. Pertanto, nel presente documento tali prodotti saranno indicati con le sigle degli studi che li hanno analizzati: HX575 (Binocrit e Abseamed), SB309 (Retacrit) e XM01 (Eporatio).

I medicinali biosimilari delle epoetine, attualmente disponibili sul mercato italiano, sono stati confrontati nei dossier regolativi con i corrispondenti *originator*, così come esemplificato nella tabella sottostante (Tabella 1):

**Tabella 1.** Biosimilari autorizzati, corrispondenti *originator* e sigle degli studi clinici regolativi

Sigla biosimilare	Nome commerciale del biosimilare	Nome commerciale dell' <i>originator</i>
HX575	Binocrit (epoetina alfa) Abseamed (epoetina alfa)	Epex/Erypo <sup>1</sup> (epoetina alfa)
SB309	Retacrit (epoetina zeta)	Epex/Erypo (epoetina alfa)
XM01	Eporatio (epoetina teta)	Neorecormon (epoetina beta)

### Confronto delle indicazioni terapeutiche registrate

Nelle tabelle sottostanti (Tabella 2a e Tabella 2b) sono riportate le indicazioni registrate e approvate del farmaco *originator* e dei medicinali biosimilari (HX575 – SB309 – XM01).

<sup>1</sup> L'epoetina alfa è disponibile sul mercato europeo come Epex (in Italia) o come Erypo (in Germania).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Tabella 2a.** Indicazioni dei biosimilari HX575 e SB309 a confronto con l'*originator*.

Sigla	Specialità	Indicazioni
<b>ORIGINATOR</b>	Eprex/Erypo (epoetina alfa)	Anemia associata a insufficienza renale cronica (IRC) in dialisi e non. Anemia associata a IRC in dialisi e non, in età pediatrica. Trattamento dell'anemia in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo. Per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Riduzione del fabbisogno trasfusionale in chirurgia ortopedica elettiva.
<b>HX575</b>	Binocrit Abseamed (epoetina alfa)	Anemia associata a IRC in dialisi e non. Anemia associata a IRC in dialisi e non, in età pediatrica. Trattamento dell'anemia in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo. Per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Riduzione del fabbisogno trasfusionale in chirurgia ortopedica elettiva.
<b>SB309</b>	Retacrit (epoetina zeta)	Anemia associata a IRC in dialisi e non. Anemia associata a IRC in dialisi e non, in età pediatrica. Trattamento dell'anemia in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo. Per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione.

**Tabella 2b.** Indicazioni del biosimilare XM01 a confronto con l'*originator*.

Sigla	Specialità	Indicazioni
<b>ORIGINATOR</b>	Neorecormon (epoetina beta)	Anemia associata a IRC in pazienti adulti e pediatrici. Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri. Anemia in chemioterapia per tumore non mieloide. Per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione.
<b>XM01</b>	Eporatio (epoetina teta)	Anemia associata a IRC in dialisi e non. Anemia in pazienti in trattamento chemioterapico per neoplasie non mieloidi.



**Confronto dei dati di efficacia****HX575**

Il biosimilare HX575 è stato confrontato con l'*originator* in pazienti affetti da anemia associata a insufficienza renale.

- L'RCT INJ-9, condotto su 479 pazienti, ha confrontato l'HX575 (epoetina alfa, ev) con l'*originator*. Tutti i pazienti erano stati trattati in precedenza con l'*originator* per almeno otto settimane prima di essere randomizzati a ricevere HX575 o il medicinale *originator*. L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione dei livelli di emoglobina dal basale al periodo di valutazione (25-29 settimane). I risultati dello studio hanno evidenziato una differenza di 0,147 gr/dl nel braccio HX575 e di 0,063 gr/dl nel braccio *originator*. Entrambi i farmaci consentono di mantenere valori di emoglobina entro una differenza di 0,084 gr/dl (IC 95% -0,170; 0,338), rientrando, quindi, nella variazione inizialmente programmata (IC 95%) +/- 0,5 gr/dl.

Il biosimilare HX575 è stato confrontato con l'*originator* in pazienti affetti da anemia da chemioterapia, mediante somministrazione sc.

- Lo studio INJ-11 in doppio cieco, della durata di 12 settimane, ha coinvolto 114 pazienti suddivisi in due bracci per valutare l'efficacia e la sicurezza del biosimilare. Il braccio trattato con l'*originator* è stato incluso come misura di validità per controllo interno, non per confronto. L'endpoint primario è stato definito come incremento dell'emoglobina  $\geq 2,0$  g/dl nelle settimane 5-12 rispetto al valore medio basale, in assenza di trasfusioni di sangue nelle prime 4 settimane. I risultati mostrano che il biosimilare HX575 è efficace nel 61,7% dei pazienti trattati con il biosimilare (IC 95%: 48.2% - 73.9%), ma non può essere stabilita l'equivalenza terapeutica con l'*originator* a causa delle dimensioni ridotte dello studio.

**SB309**

Il prodotto SB309 ev è stato confrontato con l'*originator* (epoetina alfa) in pazienti affetti da anemia associata a insufficienza renale cronica in trattamento dialitico, negli studi 04-05 e 04-04 (in tutti gli studi è stata utilizzata una dose di epoetina simile).

- Nello studio 04-05 che ha coinvolto 609 pazienti e della durata di 24 settimane, l'endpoint primario era rappresentato dalla valutazione dei livelli medi di emoglobina durante le ultime quattro settimane di trattamento. I risultati dello studio hanno evidenziato che, per entrambi i gruppi, i livelli di emoglobina sono aumentati da 8,0 g/dl (pre-trattamento) a 11,6 g/dl. Non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra biosimilare e *originator*.
- Lo studio 04-04 randomizzato, *cross-over* in doppio cieco, ha coinvolto 313 pazienti tutti in terapia con epoetina alfa da almeno tre mesi prima di passare al trattamento con SB309 o di continuare la terapia con l'*originator* per 12 settimane. Dopodiché entrambi i gruppi sono passati all'altro

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

medicinale per altre 12 settimane. L'endpoint primario era rappresentato dalla valutazione della variazione individuale dei livelli medi di emoglobina durante il trattamento in doppio cieco. I livelli di emoglobina si sono mantenuti a 11,35 g/dl con la somministrazione di SB309 E A 11,54 g/dl con la somministrazione dell'*originator*.

Il prodotto biosimilare SB309 è risultato efficace anche nella anemia da chemioterapia.

- Lo studio non controllato 04-46, che ha coinvolto 216 pazienti, ha mostrato che il trattamento con SB309 determina un aumento dei livelli di emoglobina da  $8,7 \pm 0,92$  g/dl (pre-trattamento) a  $11,4 \pm 1,98$  g/dl ( $p < 0,0001$ ). I miglioramenti dei livelli di emoglobina determinati dal biosimilare sc sono simili a quelli riportati in letteratura per altre epoetine. Tuttavia, per tale indicazione non è presente alcuno studio di confronto con l'*originator*.

### XM01

L'efficacia del biosimilare XM01 (epoetina teta) è stata valutata in quattro studi clinici che hanno coinvolto pazienti affetti da anemia associata a insufficienza renale: XM01-06, XM01-07, XM01-08. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere epoetina beta *originator* o il biosimilare XM01 (per via sottocutanea o endovenosa).

- Negli studi XM01-06 (n=288) e XM01-07 (n=270), il biosimilare è stato confrontato con l'*originator* nella terapia di mantenimento. L'endpoint primario di efficacia, ossia la variazione media dei livelli di emoglobina nelle 15-26 settimane successive al trattamento, ha documentato una sovrapponibilità del biosimilare all'*originator*.
- Lo studio XM01-08 (studio di *follow-up*) condotto in 289 pazienti affetti da anemia da insufficienza renale, non ancora in trattamento dialitico e precedentemente trattati con biosimilare o *originator*, ha dimostrato l'equivalenza terapeutica tra una e tre somministrazioni settimanali del biosimilare sc, per un identico dosaggio settimanale complessivo.

L'endpoint primario era costituito dall'area sotto la curva di emoglobina corretta per il tempo, valutata dalla 25° alla 36° settimana, nonché alla 12° settimana. I risultati hanno dimostrato equivalenza tra i due bracci in esame.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, è stato dimostrato che, aumentando la dose iniziale di XM01 (fase di correzione) migliorano i livelli di emoglobina, con aumenti medi settimanali di 0,73 e 0,58 g/dl nei pazienti a cui era stata somministrata la dose maggiore, rispetto ad aumenti di 0,20 e 0,26 g/dl riscontrati nei pazienti a cui era stata somministrata una dose inferiore del biosimilare. Dagli studi di confronto tra XM01 e l'*originator* epoetina beta sono emerse variazioni dei livelli di emoglobina analoghe tra i due bracci di trattamento.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Il biosimilare XM01 è stato confrontato con il placebo per il trattamento dell'anemia associata a chemioterapia.

- Negli studi XM01-21, XM01-22 e XM01-23 (randomizzati, controllati vs placebo e in doppio cieco) l'endpoint primario di efficacia ha valutato l'aumento dell'emoglobina pari o superiore a 2 g/dl nel corso di 12-16 settimane. Lo studio XM01-21 prevedeva un terzo braccio di trattamento con l'*originator* epoetina beta. In tutti gli studi, un'elevata percentuale di pazienti in trattamento con il biosimilare ha presentato una risposta completa e non ha manifestato la necessità di ricorrere alla trasfusione di sangue rispetto al placebo ( $p < 0,0001$ ). Complessivamente, il 64-73% dei pazienti a cui è stato somministrato XM01 ha riportato un aumento del livello di emoglobina di almeno 2 g/dl rispetto al 20-26% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio XM01-21 la percentuale di pazienti trattati con epoetina beta che ha ricevuto una trasfusione di sangue è stata inferiore rispetto al gruppo placebo (differenza non statisticamente significativa) e sovrapponibile rispetto al gruppo trattato con il biosimilare.

I livelli al basale di emoglobina e il tipo di tumore considerato nei diversi studi non hanno influito sul tasso di risposta. Gli studi di confronto con l'*originator* per tale indicazione sono limitati.

**Tabella 3.** Confronto dei dati di efficacia dei prodotti biosimilari dell'eritropoietina (*fonte EPAR*)

Sigla	Studi di confronto con l' <i>originator</i> nell'anemia da insufficienza renale	Studi di confronto con l' <i>originator</i> nell'anemia in pazienti con neoplasia in trattamento chemioterapico	Studi di confronto con placebo o non nei pazienti con anemia associata a chemioterapia per neoplasie	Via di somministrazione
<b>HX575</b>	X	X*	No	Solo ev nella insufficienza renale e sc nei pazienti oncologici.
<b>SB309</b>	X	No	X	Sc ed ev nella insufficienza renale; solo sc nei pazienti oncologici.
<b>XM01</b>	X	No	X	Sc ed ev nella insufficienza renale; solo sc nei pazienti oncologici.

\*si precisa che nello studio il braccio trattato con l'*originator* era stato incluso come controllo interno.

### Confronto dei dati di sicurezza

L'effetto indesiderato che si è verificato più comunemente (frequenza  $\geq 10\%$ ) con l'impiego del biosimilare HX575 è stata la nausea. Sono stati inoltre osservati cefalea e febbre nei pazienti oncologici, artralgia e sintomi simil-influenzali nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Il prodotto HX575 non è raccomandato per iniezione sottocute nel trattamento dell'anemia da insufficienza renale in quanto sono necessari ulteriori studi che attestino la sicurezza di questa via di somministrazione.

Analogamente ad altri medicinali contenenti epoetina, l'effetto indesiderato più comune dovuto alla somministrazione di SB309 è l'aumento della pressione arteriosa associata a sintomi di encefalopatia, oltre a rash cutanei e sintomi simil-influenzali. Il biosimilare SB309 non deve essere usato in caso di:

- pazienti che hanno sviluppato aplasia eritroide pura dopo il trattamento con una qualsiasi eritropoietina;
- pazienti con ipertensione non controllata.

Gli effetti indesiderati più comuni associati all'impiego di XM01 sono trombosi di shunt, cefalea, ipertensione, crisi ipertensive, reazioni cutanee, artralgia, e sintomi simil-influenzali.

### Confronto di prezzo

In Italia sono commercializzate diverse specialità contenenti eritropoietine. di seguito sono riportate le tabelle (Tabella 4a e Tabella 4b) per il confronto dei prezzi tra medicinali biosimilari e corrispondente *originator*.

**Tabella 4a.** Prezzo al pubblico dei biosimilari dell'epoetina alfa a confronto con l'*originator*

*(fonte: Farmadati Italia aggiornato al 23-11-2010)*

Sigla	Epoetina	Nome Prodotto	Prezzo al pubblico (in euro) per siringa
<i>Originator</i>	Epoetina alfa	Epex 1 SIR 0,4 ml 4000UI	66,15 €
HX575	Epoetina alfa Epoetina alfa	Binocrit 1 SIR 0,4 ml 4000UI Abseamed 1 SIR 0,4 ml 4000UI	56,23 €
SB309	Epoetina zeta	Retacrit 1 SIR 0,4 ml 4000 UI	56,23 €

**Tabella 4b.** Prezzo al pubblico dei biosimilari dell'epoetina beta a confronto con l'*originator*

*(fonte: Farmadati Italia aggiornato al 23-11-2010)*

Sigla	Epoetina	Nome Prodotto	Prezzo al pubblico (in euro) per siringa
<i>Originator</i>	Epoetina beta	Neorecormon 1 SIR 0,3 ml 4000UI	51,22 €
XM01	Epoetina teta	Eporatio 6 SIR 0,5 ml 4000 UI	56,23 €

**Conclusioni**

La CRF ritiene i medicinali biosimilari Epoetine alfa HX575, Epoetina teta XM01 ed Epoetina zeta SB309 sovrapponibili ai rispettivi *originator* in termini di efficacia e sicurezza e pertanto ne approva l’inserimento in PTR nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate sebbene si osservino taluni limiti metodologici negli studi disponibili.

**Bibliografia**

1. European Medicines Agency (2005) CHMP/437/04 - Guideline on similar biological medicinal products.
2. European Medicines Agency (2006) EMEA/CHMP/BWP/49348/2005 - Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues.
3. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/04/WC500089474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089474.pdf)

Documento approvato nella seduta della CRF dell’11 novembre 2010

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento PTR n. 120 relativo a:*

PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEI  
FARMACI PER IL TRATTAMENTO  
DELL' IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

Novembre 2010

**PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI  
PER IL TRATTAMENTO DELL' IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO  
(Cinacalcet e Paracalcitolo)**

**Centro Prescrittore** \_\_\_\_\_

Cognome.....	Nome.....
Data di nascita.....	Comune di residenza .....
Cod.fiscale .....	Tel.....

nuovo arruolato       Continuazione di terapia

**Pazienti con insufficienza renale cronica (CKD 5d) in emodialisi o dialisi peritoneale**

**La soppressione del paratormone nel paziente in dialisi (CKD 5d) permette di ridurre il rischio cardiovascolare, se si raggiunge l'obiettivo di 150-300 pg/l**

**1° SCENARIO**

**PTH ↑ e Ca e PO4 normali**

Trattamento in prima istanza: analoghi della Vitamina D ponendo attenzione a che il prodotto calcio-fosforo non superi il valore di 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, la calcemia e la fosforemia non superino rispettivamente i 10.5 mg/dl ed i 5.5 mg/dl

**Se PTH è ancora ↑ e/o Ca moderatamente ↑ e/o PO4 normale**

**Paracalcitolo** (la formulazione x os è indicata limitatamente alla necessità di ridurre la dose ev o alla dialisi peritoneale)

- 5mcg/ml fiale\***                                     
  **1mcg cp**   
  **2mcg cp**

(\*si ricorda che la soluzione deve essere iniettata attraverso una via di accesso *emodialitica*)

Dose giornaliera \_\_\_\_\_ Durata trattamento \_\_\_\_\_

**Se PTH ↑ e Ca e PO4 normali**

**Cinacalcet**

- 30 mg cps**   
  **60 mg cps**   
  **90 mg cps**

Dose giornaliera \_\_\_\_\_ Durata trattamento \_\_\_\_\_

**2° SCENARIO****PTH ↑ Ca e/o PO4 ↑**

Trattamento in prima istanza:

**Cinacalcet** **30 mg cps** **60 mg cps** **90 mg cps**

Dose giornaliera \_\_\_\_\_ Durata trattamento \_\_\_\_\_

**Se PTH è ancora ↑ con Ca e PO4 normale o moderatamente ↑****Dopo aver provato con calcitriolo, sostituisci con:****Paracalcitolo** (la formulazione x os è indicata limitatamente alla necessità di ridurre la dose ev o alla dialisi peritoneale) **5mcg/ml fiale\*** **1mcg cp** **2mcg cp**(\*si ricorda che la soluzione deve essere iniettata attraverso una via di accesso *emodialitica*)

Dose giornaliera \_\_\_\_\_ Durata trattamento \_\_\_\_\_

**3° SCENARIO****Pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi (CKD 4 o 5)**

In tutti i casi in cui il PTH>300pg/mL ed il trattamento con vitamina D o analoghi abbia indotto ipercalcemia e/o iperfosfatemia non controllabile con un adeguato regime terapeutico e dietetico, in particolare nelle seguenti categorie di pazienti:

- **con importanti fattori di rischio Cardiovascolare**
- **portatori di calcificazioni vascolari diffuse**
- **già in lista per trapianto di rene**
- **con DM tipo 1, già in lista per trapianto pre-emptive rene- pancreas**

**Paracalcitolo** **1mcg cp** **2mcg cp**

Dose giornaliera \_\_\_\_\_ Durata trattamento \_\_\_\_\_

Data .....

Timbro e firma del medico prescrittore



## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento PTR n 121 relativo a:*

**SAPROPTERINA**

Novembre 2010

## Sapropterina

### Indicazioni registrate

La sapropterina è indicata per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici al di sopra dei 4 anni di età affetti da fenilchetonuria (PKU) che hanno mostrato una risposta a tale trattamento. La sapropterina è anche indicata per il trattamento dell'iperfenilalaninemia (HPA) in pazienti adulti e pediatrici con carenza di tetraidrobiopterina (BH4) che hanno mostrato una risposta al trattamento.

### Inquadramento della patologia

L'iperfenilalaninemia è una malattia genetica rara caratterizzata dall'accumulo di fenilalanina nel sangue e nei tessuti. Essa è causata da una ridotta attività dell'enzima fenilalanina idrossilasi<sup>1</sup> (cosiddetta fenilchetonuria, la forma più comune e clinicamente rilevante) o, più raramente, di un suo cofattore, la tetraidrobiopterina. L'eccesso di fenilalanina nel sangue e nelle urine, se non trattato, può causare complicanze cognitive, neurologiche e comportamentali.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La sapropterina ha ricevuto l'autorizzazione al commercio dall'EMA nel giugno 2004, con la qualifica di farmaco orfano<sup>2</sup> per il trattamento della iperfenilalaninemia ed è il primo farmaco che viene autorizzato per questa patologia, la cui prevalenza in Europa è stimata in 17 casi su 100.000.

Allo stato attuale, l'iperfenilalaninemia è trattata con una dieta a ristretto apporto di fenilalanina e a basso tenore proteico (quindi a ridotto consumo di alimenti quali carne, pesce, latte, formaggio) associata a prodotti e miscele di aminoacidi essenziali che, insieme ad un elevato consumo di frutta, verdura e legumi consentono di mantenere un buon equilibrio nutrizionale. Il trattamento deve iniziare durante le prime settimane di vita. Se precoce e ben eseguito consente di prevenire il ritardo mentale, i disturbi neurologici e comportamentali. Un regime alimentare a basso contenuto in fenilalanina ha un'efficacia clinica documentata, ma è impegnativo e difficile da mantenere nel tempo, soprattutto nell'età adolescenziale. Gli interrogativi riguardano, quindi, la durata della restrizione dietetica e la possibilità di renderla meno rigorosa o di sospenderla. Sulla base dei risultati dell'unico studio clinico controllato, randomizzato, le linee guida francesi e statunitensi raccomandano di adottare quanto prima possibile dopo la nascita e sino all'età di 10 anni un trattamento dietetico capace di mantenere la concentrazione ematica di fenilalanina compresa tra 120 e 300 micromol/L. Dopo i 10 anni, il regime alimentare stretto può essere progressivamente allentato senza superare valori di fenilalanina di 900 micromol/L e in assenza di sintomi clinici di iperfenilalaninemia (irritabilità, tremori, deficit di attenzione). Le limitazioni di fenilalanina dovrebbero essere reintrodotte in tutte le donne che programmano una gravidanza per prevenire i possibili danni embrionali e le sequele cerebrali e cardiache.

### Meccanismo d'azione

La sapropterina è un analogo sintetico del cofattore dell'enzima fenilalanina idrossilasi, la 6R-tetraidrobiopterina (6R-BH4), che determina un incremento dell'attività enzimatica alterata, ristabilendo o aumentando il catabolismo ossidativo della fenilalanina in tirosina e triptofano. Ciò consente di ridurre o mantenere basso il livello di fenilalanina nel sangue, prevenire o ridurre un ulteriore accumulo di fenilalanina con conseguente aumento della tolleranza per l'assunzione di fenilalanina nella dieta alimentare.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Gli studi clinici più importanti sono due studi randomizzati, di fase III, controllati verso placebo: PKU-003 e PKU-006 (Parte 2)<sup>2</sup>. Entrambi sono stati preceduti da studi in aperto (*screening study*), a breve termine, PKU-001 e PKU-006 (Parte 1), volti ad identificare i pazienti *responder* al trattamento con sapropterina. Solo i pazienti che risultavano *responder* a questi studi preliminari erano eleggibili ad entrare negli studi di fase III [PKU-003 e PKU-006 (Parte 2)].

Lo studio PKU-001 ha coinvolto 490 pazienti, appartenenti alla fascia 8-48 anni di età (età media 22 anni, l'87% era ≤12 anni), non aderenti ad una dieta a basso contenuto di fenilalanina e con livelli di fenilalanina al basale ≥450 micromol/L. I pazienti sono stati trattati per 8 giorni con una dose di 10 mg/kg una volta al

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

giorno di sapropterina e potevano proseguire la loro normale dieta. I pazienti sono stati classificati in base ai livelli di fenilalanina raggiunti al termine del periodo di studio: < 600 micromol/L (n=57), da 600 a 900 (n=157), da 900 a 1200 (n=135), e  $\geq 1200$  (n=136), e sono in seguito stati identificati come *responder* se avevano ottenuto una riduzione dei livelli di fenilalanina rispetto al basale  $\geq 30\%$ . La proporzione di *responder* in ciascun gruppo è risultata la seguente: 54%, 25%, 10% e 10%, con un tasso complessivo di risposta pari al 20%.

Nello studio PKU-006 (Parte 1) sono stati arruolati 90 pazienti di età 4-12 anni che, a differenza dei soggetti inclusi nello studio PKU-001, riuscivano ad ottenere con la dieta un controllo adeguato della malattia. In questo studio, un paziente era *responder* alla sapropterina 20 mg/kg/die se, trascorsi 8 giorni dall'inizio della terapia, oltre a registrare una riduzione minima del 30% della fenilalaninemia raggiungeva livelli di fenilalanina ematica  $\leq 300$   $\mu\text{mol/L}$ . Secondo questi criteri, è risultato *responder* al trattamento il 56% della popolazione arruolata.

Trascorso un periodo di *wash-out* di almeno una settimana, i pazienti *responder* entravano nello studio PKU-003, le cui caratteristiche sono riportate nella tabella che segue:

Tipo di studio e popolazione	Trattamento in studio	Trattamento di confronto
Studio PKU-003 Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in pazienti affetti da fenilchetonuria non sottoposti a dieta povera di fenilalanina. Durata: 6 settimane Pazienti di età 8-49 anni (età media 20 anni, 19% di età $\leq 12$ anni; l'82% aveva livelli basali di fenilalanina $\geq 600$ micromol/L).	Sapropterina 10 mg/kg/die n=41	Placebo n=47
Studio PKU-006 (Parte 2) 4-12 anni (età media 8 anni, 56% maschi) Durata: 10 settimane	Sapropterina 20 mg/kg/die n=33	Placebo n=12

In entrambi gli studi, la riduzione dei livelli ematici di fenilalanina è stato accettata dal CHMP come endpoint surrogato di efficacia per la prevenzione della neurotossicità indotta da HPA. Questa scelta si è basata sui risultati di alcuni studi, incluse meta-analisi, dai quali è emersa una correlazione tra livelli di fenilalanina nel sangue ed esiti neurologici in pazienti con iperfenilalaninemia indotta da fenilchetonuria.

### **Studio PKU-003<sup>3</sup>**

Endpoint primario: riduzione media dei livelli ematici di fenilalanina dopo 6 settimane di trattamento.

Endpoint secondario: riduzione della fenilalanina ematica al di sotto di 600  $\mu\text{mol/L}$  alla fine del trattamento nei pazienti che al basale avevano fenilalanina ematica  $\geq 600$   $\mu\text{mol/L}$ .

Risultati endpoint primario: riduzione media  $\pm$  DS pari a 235,9  $\pm$  257,0  $\mu\text{mol/L}$ , nel gruppo trattato con sapropterina vs aumento di 2,9  $\pm$  239,5  $\mu\text{mol/L}$  nel gruppo trattato col placebo ( $p < 0,001$ ).

Risultati endpoint secondario: il 41,9% dei pazienti trattati con sapropterina vs il 13,2% dei trattati con placebo ha presentato livelli di fenilalanina nel sangue < 600  $\mu\text{mol/L}$  al termine delle 6 settimane ( $p = 0,012$ ).

I pazienti che hanno completato lo studio PKU-003 sono stati quindi inclusi nello studio di estensione in aperto PKU-004, della durata di 22 settimane, con l'obiettivo di valutare il profilo di sicurezza e tollerabilità della sapropterina. Per motivi etici, anche i pazienti precedentemente trattati col placebo hanno ricevuto il trattamento con sapropterina (*initial forced-dose titration study*). Sempre per indagare gli aspetti di sicurezza, lo studio PKU-004 è proseguito in un ulteriore studio, il PKU-008, ancora in corso.

### **Studio PKU-006-Parte II**

Endpoint primario: aumento della tolleranza alla fenilalanina introdotta con la dieta. La scelta di questo endpoint ha permesso ai soggetti inclusi di aumentare gradualmente, dalla terza settimana in poi, l'apporto quotidiano di fenilalanina e di scegliere alimenti più appetibili. L'efficacia era determinata dalla quantità aggiuntiva di fenilalanina che ciascun paziente poteva tollerare mantenendo livelli di fenilalanina < 360 micromol/L.

Endpoint secondario: riduzione dei livelli ematici di fenilalanina dopo 3 settimane di trattamento.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati endpoint primario: l'aumento medio  $\pm$  DS della tolleranza alla fenilalanina assunta mediante dieta alimentare è risultato di  $17,513 \pm 13,268$  mg/kg/giorno per il gruppo trattato con sapropterina 20 mg/kg/die, a fronte di un aumento di  $3,259 \pm 5,291$  mg/kg/giorno nel gruppo trattato con il placebo ( $p = 0,006$ ).

In altre parole, nel gruppo della sapropterina 11 pazienti (33%) hanno tollerato il massimo supplemento di fenilalanina concesso, corrispondente a 50 mg/kg/die, 10 pazienti (30%) hanno tollerato una dose compresa nell'intervallo 10-30 mg/kg/die, 7 pazienti hanno tollerato 1-10 mg/kg/die e 5 non hanno tollerato alcun supplemento. Nel gruppo del placebo, nessun paziente ha tollerato dosi di fenilalanina superiori a 10 mg/kg/die. Mediamente, il gruppo della sapropterina ha tollerato 21 mg/kg vs 3 mg/kg dei pazienti che non ricevevano alcun trattamento ( $p < 0,001$ ).

Risultati endpoint secondario:

Dopo 3 settimane di trattamento con sapropterina dicloridrato 20 mg/kg/die, la diminuzione media  $\pm$  SD del livello di fenilalanina nel sangue rispetto al livello basale è risultata essere di  $148,5 \pm 134,2$   $\mu$ mol/L ( $p < 0,001$ ).

### Costo

Il costo di una confezione da 120 compresse solubili contenenti 100 mg di sapropterina cloridrato è 2490,04 € (*ex-factory*). Il costo minimo per un anno di trattamento, ottenuto considerando un bambino di 4 anni di media corporatura (16 kg) che assume 10 mg/kg/die, è 12.118 €.

### Sicurezza

In generale, la sapropterina è risultata ben tollerata, probabilmente anche grazie alla sua struttura chimica, molto simile al substrato endogeno BH4. Circa il 35% dei 579 pazienti che hanno ricevuto il trattamento con la sapropterina (da 5 a 20 mg/kg/giorno) nell'ambito degli studi clinici ha sperimentato reazioni avverse. I disturbi più frequentemente documentati sono stati rinorrea<sup>4</sup>, dolore faringolaringeo, mal di testa, congestione nasale, tosse, vomito e ipofenilalaninemia. L'uso della sapropterina nei pazienti con compromissione epatica e renale non è stato indagato nello specifico per cui si raccomanda cautela in queste categorie di soggetti.

### Conclusioni

La sapropterina ha dimostrato di determinare riduzioni statisticamente significative dei livelli di fenilalanina nel sangue ( $p < 0,001$ ) in studi a breve termine, condotti verso placebo in pazienti precedentemente selezionati (*responder*). Poiché la dimostrazione di efficacia è avvenuta tramite un endpoint surrogato, ancorché accettato dal CHMP, resta da chiarire il reale impatto di questa nuova molecola in termini di miglioramento dei disturbi cognitivi e dei sintomi clinici<sup>5</sup>, conseguenze clinicamente rilevanti per i pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU) o carenza di tetraidrobiopterina (BH4). A ciò si aggiunge l'assenza di dati in pazienti con grado di malattia elevato e con carenza di BH4. In merito al profilo di sicurezza, dagli studi condotti non sono emersi aspetti critici legati all'impiego della sapropterina, tuttavia la loro brevità non consente di prevedere possibili complicanze derivanti dal un trattamento a lungo termine<sup>6</sup>.

Pur con i limiti sopra riportati, la sapropterina è un farmaco destinato ad una patologia orfana che, in pazienti attentamente selezionati, potrebbe consentire l'adozione di una dieta meno restrittiva e la prevenzione delle complicanze cliniche della patologia. La CRF esprime pertanto parere favorevole al suo inserimento in PTR con le modalità di richiesta e di eleggibilità previste dal Registro Nazionale Farmaci Orfani dell'AIFA.

Tuttavia, poiché gli studi disponibili indicano come solo la metà dei pazienti risponda al farmaco, la CRF limita la prosecuzione della terapia ai pazienti che, ad 1 mese dall'inizio della terapia, ottengono una riduzione  $\geq 30\%$  dei livelli di fenilalanina alla dose massima raccomandata (20/mg/kg/die)<sup>7</sup>. Il controllo della fenilalaninemia nel sangue e gli aggiustamenti posologici devono essere effettuati a cadenza settimanale.

Infine, allo scopo di garantire un controllo adeguato dei livelli di fenilalanina nel sangue e del bilanciamento nutrizionale<sup>8</sup>, la CRF raccomanda un controllo attivo della fenilalanina nella dieta alimentare e dell'assunzione complessiva di proteine durante il trattamento con la sapropterina.

**Bibliografia**

1. Harrison's, Principles Of Internal Medicine 15th edition, Volume 2.
2. European Medicines Agency Procedure No. EMEA/H/C/000943.
3. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. Harvey L Levy et al., Lancet. 2007 Aug 11;370(9586):504-10.
4. Informazioni sui farmaci 2010: 34, n.1.
5. Sapropterin (Kuvan®) in the management of phenylketonuria. North east treatment advisory group, Aprile 2009.
6. Prescrire Int. 2010 Jun; 19 (107): 101-4.
7. DRUGDEX® System . Thomson Reuters (Healthcare) Inc. <http://www.thomsonhc.com> (accesso del 9 Novembre 2010).
8. Usha Rani Somaraju, Marcus Merrin, Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria, Cochrane Library, 11 May 2010.

Documento approvato nella seduta della CRF dell'11 novembre 2010

Raccomandazioni d'uso

## **Mieloma multiplo**

### **Doxorubicina liposomiale dopo almeno una linea di terapia**

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

**Raccomandazioni d'uso n. 7**

**Marzo 2010**

## Indice

<b>Sintesi delle Raccomandazioni</b>	pag. 4
Indicazioni registrate	pag. 5
<b>Metodologia seguita</b>	pag. 5
Contesto attuale e Linee Guida disponibili	pag. 5
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale	pag. 6
<b>Quesito clinico</b>	pag. 6
Sintesi dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale - Evidenze disponibili	pag. 7
Valutazione delle qualità delle evidenze	pag. 8
Conclusioni sulla qualità delle evidenze	pag. 8
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 10
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 10

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

## Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Gruppo Ematologi (votanti)

Baccarani Michele - *Ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S.Orsola-Malpighi Bologna*  
Torelli Giuseppe - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Policlinico, Modena*  
Merli Francesco - *Ematologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Rizzoli Vittorio - *Ematologia, Ospedale di Piacenza - Ausl Piacenza*  
Zaccaria Alfonso - *Ematologia - Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Cuneo Antonio - *Ematologia - Az. Osp. Univ. Arcispedale S. Anna, Ferrara*

### Osservatori GReFO (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Motola Domenico - *CReVIF, Farmacologia, Università degli Studi di Bologna*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Agenzia Sanitaria e Sociale regionale - Regione Emilia-Romagna

Rossana De Palma - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*  
Alessandro Liberati - *Ricerca e Innovazione - ASSR-RER*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Raccomandazioni d'uso n.2 - 1 Luglio 2009

© Regione Emilia-Romagna 2009

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Doxorubicina liposomiale, mieloma multiplo, Il linea - GReFO marzo 2010



**Mieloma Multiplo-doxorubicina liposomiale peghilata (Caelyx®)**  
**dopo almeno una linea di terapia**

**Sintesi delle Raccomandazioni**

**Quesito clinico**

Nei pazienti con mieloma multiplo in progressione che hanno ricevuto almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo, è raccomandabile l'impiego di **doxorubicina liposomiale** in associazione a **bortezomib**?

**Raccomandazione:**

Nei pazienti con mieloma multiplo in progressione che hanno ricevuto almeno un trattamento e sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo la **doxorubicina liposomiale** in associazione a bortezomib può essere utilizzata (nei pazienti cardiopatici).

*(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa ed un rapporto benefici/rischi incerto).*

**Indicatore:**

*Sulla base della raccomandazione formulata il panel prevede un utilizzo doxorubicina liposomiale in associazione a bortezomib indicativamente attorno ad un 20% dei pazienti affetti da mieloma multiplo dopo almeno una linea di terapia.*

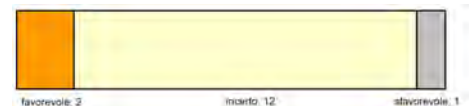
**La qualità delle evidenze** è stata considerata **BASSA**. Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti dello studio disponibile, tale giudizio è stato abbassato di due punti per motivi di **validità interna** e **trasferibilità** dei risultati alla pratica clinica.

Si evidenzia, fra i limiti di validità interna, l'utilizzo di un endpoint surrogato (TTP) come esito principale mentre la sopravvivenza globale rimane un esito secondario, inoltre i dati disponibili fanno riferimento ai risultati di un'analisi ad interim. Il comparator utilizzato nello studio registrativo è il bortezomib in monoterapia, non è stata utilizzata una terapia di associazione con antraciclina+bortezomib ponendo qualche limite in termini di trasferibilità del dato alla pratica clinica.

Qualità delle evidenze: BASSA

**Il bilancio Benefici/Rischi** è stato considerato **INCERTO** (votazione – vedi a fianco)

A fronte di dati non conclusivi che mostrano un vantaggio per la doxorubicina liposomiale in termini di PFS e TTP rispetto al bortezomib da solo, si evidenzia una maggiore incidenza di eventi avversi di grado 3-4, ematologici e non, a carico della terapia di associazione, doxorubicina+bortezomib rispetto alla monoterapia con bortezomib.



Bilancio Benefici/Rischi: INCERTO

**La forza della RACCOMANDAZIONE** è stata definita come **POSITIVA DEBOLE** (votazione – vedi a fianco)



Forza della Raccomandazione:  
**POSITIVA DEBOLE**

## Indicazioni registrate EMEA/AIFA:

- In monoterapia in pazienti con tumore mammario metastatico, dove sia presente un rischio cardiaco aumentato.
- Per il trattamento del tumore ovarico in stadio avanzato in donne che abbiano fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino.
- **In associazione a bortezomib per il trattamento del mieloma multiplo in progressione in pazienti che hanno ricevuto in precedenza almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo.**
- Per il trattamento del sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS (KS-AIDS), in pazienti con un basso numero di CD4 (linfociti CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) e malattia a livello mucocutaneo o viscerale diffusa. Caelyx può essere utilizzato come chemioterapia sistemica di prima linea o di seconda linea in pazienti affetti da KS-AIDS con malattia già in stadio avanzato o in pazienti intolleranti ad un precedente trattamento chemioterapico sistemico di associazione con almeno due delle seguenti sostanze: un alcaloide della vinca, bleomicina e doxorubicina standard (o un'altra antraciclina).

## Metodologia seguita

Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale
3. Sintesi dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

## Contesto attuale e Linee Guida disponibili

Il Mieloma Multiplo (MM) è una patologia maligna dei linfociti B caratterizzata da una crescita non controllata delle plasmacellule all'interno del midollo osseo ed accompagnata da ben note manifestazioni cliniche quali anemia, lesioni

ossee, alterazioni della funzionalità renale, ipercalcemia ed infezioni ricorrenti. Il MM rappresenta l'1% di tutti i tumori maligni, il 10-15% delle neoplasie emopoietiche, ed il 2 % delle cause di morte per cancro. Per molti anni melphalan e prednisone hanno rappresentato il trattamento standard di questa patologia, con il trapianto di cellule staminali riservato a pazienti selezionati. Con le nuove conoscenze in campo biomolecolare sono ora disponibili farmaci a differente meccanismo d'azione, antiangiogenetico ed antiproteosomico, quali il talidomide, la lenalidomide e il bortezomib, che hanno migliorato significativamente la prognosi di questi pazienti.

Le principali linee guida disponibili sono quelle SIE italiane ([http://sie.hematology.it/it/linee\\_guida.html](http://sie.hematology.it/it/linee_guida.html)) e quelle ASH americane (<http://www.hematology.org/>).

### Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la mediana delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

<b>Esiti di beneficio</b>	<b>mediana</b>	<b>importanza</b>
Sopravvivenza globale (overall survival)	8	Critico
Intervallo libero da progressione	6	Importante
Tasso di risposta (response rate)	5,5	Importante
Sopravvivenza libera da progressione (progression free survival)	7	Critico
Q.o.L	6	Importante
<b>Esiti di tossicità generale e specifica</b>	<b>mediana</b>	<b>importanza</b>
Mortalità correlabile al trattamento	8	Critico
Tossicità di grado III o IV	8	Critico
Anemia di grado III-IV	6	Importante
Trombocitopenia di grado III-IV	7	Critico
Neutropenia di grado III-IV	8	Critico
Vomito di grado III-IV	5	Importante
Stomatite di grado III-IV	7	Critico
Sindrome mano-piede di grado III-IV	7	Critico
cardiotossicità	7	Critico

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

### Quesito clinico

Nei pazienti con mieloma multiplo in progressione che hanno ricevuto almeno un trattamento e che sono stati già sottoposti, o non possono essere sottoposti, a trapianto di midollo osseo, è raccomandabile l'impiego di **doxorubicina liposomiale** in associazione a bortezomib?

## Sintesi dei benefici e dei rischi della doxorubicina liposomiale - Evidenze disponibili:

Le evidenze disponibili per la doxorubicina liposomiale riguardano un unico studio, registrativo, pubblicato nel febbraio 2007 (Orlowski, JCO). E' un RCT, di fase III, che valuta l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione bortezomib iv (B 1,3 mg/m<sup>2</sup> gg 1,4,8,11 ogni 21 ) e doxorubicina liposomiale (PLD 30 mg/m<sup>2</sup> gg 4 ogni 21) confrontata con il solo Bortezomib, in pazienti affetti da mieloma multiplo (MM) in progressione dopo risposta ad una o più linee di terapia o refrattari ad un trattamento iniziale. E' uno studio di superiorità, in aperto, che arruola 646 pazienti con PS 0-1, stratificati per valori di  $\beta_2$ -microglobulinemia al basale e per risposta al precedente trattamento. L'obiettivo principale è il tempo alla progressione (TTP), obiettivi secondari sono la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), l'ORR e la tollerabilità. L'interim analysis dello studio (cut off aprile 2006) effettuata dopo un follow up mediano di 7.2 mesi e valutata da una commissione indipendente, ha documentato un TTP di 6.5 mesi con Bortezomib e di 9.3 mesi con PDL+B, con una riduzione del rischio alla progressione del 45% con PDL+B ( $P= .000004$ ; HR= 1.82; 95% CI, da 1.41 a 2.35). La PFS mediana è risultata di 6.5 mesi per i pazienti trattati con B e di 9.0 mesi con l'associazione PDL+B ( $P= .000026$ ;HR= 1.69; 95% CI, da 1.32 a 2.16). L'aggiornamento dei dati a novembre 2006 (effettuato su richiesta FDA) ha documentato un miglioramento della sopravvivenza (OS) per i pazienti trattati con PDL+B ( $P= .0476$ ;HR, 1.41; 95% CI, da 1.002 a 1.97). Dopo un ulteriore aggiornamento dell' OS (dopo un follow up mediano di 18 mesi su richiesta dell' EMEA) la sopravvivenza globale è risultata simile tra i due bracci di trattamento. L'ORR tra i due bracci di trattamento non ha documentato differenze statisticamente significative. Tossicità di grado 3 e 4 si sono verificate maggiormente nel braccio sperimentale, con un particolare incremento di tossicità ematologica (neutropenia grado 3-4 14% con B vs 30% con PDL+B ) e gastrointestinale (diarrea, vomito, mucosite). Tossicità cutanea, tipo handfoot sdr, correlata alla PDL, si è verificata solo nel braccio sperimentale con un'incidenza complessiva del 16%. Le morti correlate al trattamento sono state equivalenti nei due gruppi.

Studio/Autori/ Titolo	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
<b>Orlowski RZ et Al. JCO. 2007; 25:3892-3901</b> Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression.	Doxorubicina liposomiale peghilata (PLD) + Bortezomib	Bortezomib	Time to Progression	- Overall Survival - Progression Free Survival - Tasso di risposta globale

Tab 1. Studi disponibili per la doxorubicina liposomiale nel mieloma multiplo recidivante o refrattario

### Valutazione della qualità delle evidenze:

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE

#### - valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

E' uno studio di fase III, in aperto (ma con valutazione da parte di una commissione indipendente), randomizzato, che si pone come obiettivo principale un end point surrogato (TTP), mantenendo l'analisi della sopravvivenza globale (OS) tra gli obiettivi secondari.

L'obiettivo dello studio viene raggiunto, con un risultato statisticamente significativo all'interim analysis.

#### - altre considerazioni sulla qualità delle evidenze:

- **Coerenza tra studi**

E' l'unico studio disponibile.

- **Trasferibilità nella pratica clinica**

Il comparator utilizzato nello studio registrativo è il bortezomib da solo; non è stata utilizzata una terapia di associazione con antraciclina+bortezomib, che può porre dei limiti nella trasferibilità del risultato ottenuto nello studio; anche se è da tenere in considerazione che all'epoca in cui lo studio è stato condotto non erano disponibili dati a supporto dell'associazione di antraciclina + bortezomib.

- **Stime imprecise:** nulla da rilevare

- **Rischio di mancata pubblicazione:** al momento non sono pubblicati dati supportati da un follow up adeguato. Evidenze ad un follow up di 18 mesi si evincono dall'EPAR del farmaco.

### Conclusioni sulla qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze è stata classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

La qualità delle evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente **BASSA** → il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato **di 2 punti per motivi di:**

- **validità interna:** è stato considerato come esito principale un esito surrogato, il Time to Progression; la Overall Survival è stata presa in considerazione solo come esito secondario
- **comparator utilizzato** che potrebbe non corrispondere alla migliore terapia standard disponibile, evidenziando dei limiti nella trasferibilità dei risultati.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab 2. Benefici della doxorubicina liposomiale - mieloma multiplo, in II linea (Orlowski RZ et Al. JCO 2007)

Orlowski RZ et Al. JCO 2007; 25:3892-3901				
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento (I)	Controllo (C)	
	N° pazienti: 646	(n. pz 322)	(n. 324)	
RCT di confronto fra due schemi (PLD+bortezomib vs bortezomib), in aperto	<p><b>Criteri di inclusione/esclusione</b> Pazienti con mieloma multiplo e lesioni misurabili, in progressione dopo 1 o più linee di terapia, oppure refrattari al trattamento iniziale. Paz. con PS 0-1 e senza precedente trattamento con bortezomib, esclusi se precedentem. in progressione dopo regime con antracicline.</p> <p><b>Caratteristiche al baseline</b> - Età mediana: 61 aa - M vs f → 56% vs 44% - PS status: 0 → 44% 1 → 56% - risposta ai precedenti trattamenti: progressione dopo risposta → 91% progressione durante il trattamento → 9% - b2 microglobulina (mg/L) &lt; 2.5 → 14% &gt; 2.5 e ≤ 5.5 → 56% &gt; 5.5 → 30%</p>	<p><b>Doxorubicina liposomiale peghilata (PLD)</b> e.v. 30 mg/m2 al gg 4 del ciclo + <b>Bortezomib</b> e.v. 1.3 mg/m2 ai gg 1,4,8, 11 del ciclo di 21 gg</p>	<p><b>Bortezomib</b> e.v. 1.3 mg/m2 ai gg 1,4,8, 11 del ciclo di 21 gg</p>	<p><b>Durata prevista:</b> fino a progressione di malattia o tossicità intollerabile o per 8 cicli</p> <p>Possibilità di continuare per i paz che rispondono dopo gli 8 cicli</p> <p>Follow-up mediano → 7.2 mesi</p>
stratificato per: - livelli di b2 microglobulina - risposta al precedente trattamento (progressione dopo risposta vs progressione durante il trattamento iniziale)				<p><b>Criteri GRADE</b> (valutazione qualitativa)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ problemi di validità</li> <li>✓ problemi di trasferibilità</li> <li>○ incoerenza tra studi</li> <li>○ problemi di stima imprecise</li> <li>○ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>○ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
<b>BENEFICI</b>				
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)</b>				
	<b>Sopravvivenza mediana- OS (95%CI)</b>		<b>effetto</b>	
	<b>PLD + bortezomib</b>	<b>bortezomib</b>	Relativo (95%CI)	assoluta
	In mesi	In mesi		
	Non riportato	Non riportato		
	<b>Tasso di mortalità</b>			
Ad aprile 2006 (follow up mediano: 3.9 mesi)	9%	12%	HR 1.48 (0.91-2.41); p= 0.113 n.s.	-
Aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza nov. 2006 (su richiesta FDA) (follow up mediano: 10.9 mesi)	17.9%	25.2%	HR 1.41 (1.002-1.97); p=0.0476	?
Aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza ago. 2007 (su richiesta EMEA)* (follow up mediano: 18 mesi)	29.6%	34.2%	HR 0,86 (0,649-1,127); p=0,26	-
	<b>Tasso di sopravvivenza a 15 mesi (95%CI)</b>		Relativo	assoluta
	76% (70%-83%)	65% (58%-73%)	P=0.03	11%**
<b>PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)</b>				
	<b>PFS Mediana (95%CI) in mesi</b>		Relativo (95%CI)	assoluta
	9	6.5	HR 1.69 (1.32-2.16)	2.5**
	<b>PLD + bortezomib</b>	<b>bortezomib</b>	<b>effetto</b>	
	In mesi	in mesi	Relativo (95%CI)	assoluta
	9.3	6.5	HR 1.82 (1.41-2.35)	2.8 mesi**
<b>RR- Tasso risposta globale (esito secondario)</b>				
	<b>PLD + bortezomib %</b>	<b>Bortezomib %</b>	Relativo	assoluta
	44	41	P=0.43	-
<b>Durata della risposta</b>				
	<b>Mediana (95%CI) in mesi</b>		Relativo	assoluta
	n. pz. 144	n. pz 133	P=0.0008	3.2 mesi
	10.2	7.0		
	(10.3- 13.1)	(6.0-13.3)		

Tab.3. Rischi della doxorubicina liposomiale - mieloma multiplo, in II linea (Orlowski RZ et Al. JCO 2007)

Orlowski RZ et Al. JCO 2007; 25:3892-3901	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (636 -popolazione di sicurezza)	n. pz 318 PLD + bortezomib	n. pz 318 bortezomib	
<b>RISCHI/EVENTI AVVERSI</b>				
Ematologici	<b>Eventi, grado 3 (4)</b>	<b>Incidenza %</b>		p value
	Neutropenia 3 (4)	20 (9)	11 (4)	p<0.001
	Neutropenia febbrile di grado 3-4	3	2	n.d.
	Anemia 3 (4)	7 (2)	7 (2)	p=0.56
	Trombocitopenia 3 (4)	11 (12)	8 (8)	p=0.25
Non ematologici	Sanguinamenti /emorragia di grado 3-4	4	1	n.d.
	<b>Eventi di grado 3 (4)</b>			
	Tossicità di grado 3-4	80	64	p<0.001
	Vomito di grado 3 (4)	4	1	p<0.001
	Stomatite di grado 3 (4)	2	1	p<0.001
	Sindrome mano piede di grado 3 (4)	5	0	p<0.001
	Cardiotossicità 3 (4)			
	Diarrea di grado 3 (4)	7(0)	4 (0)	p=0.034
	Neuropatia periferica di grado 3-4	4	9	n.d.
	Eventi tromboembolici di grado 3-4	1	1	n.d.
Eventi cardiaci	2	3	n.d.	
	Interruzione del trattamento per E.A.	30	24	p=0.09
	Mortalità per ogni causa (entro 30 gg da fine trattamento)	4	3	0.84
	Mortalità correlabile al trattamento	2	2	888 di 1213
n. mediano di cicli di terapia effettuata		5		

### Note:

\* dato riportato in EPAR

\*\* differenza assoluta calcolata

Gli eventi avversi con sfondo grigio sono quelli votati dal panel

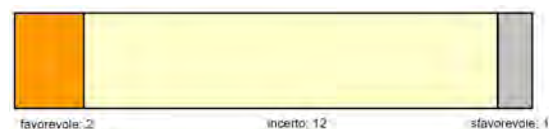
legenda:

ND: non disponibile, NS: statisticamente non significativo

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (15 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea della doxorubicina liposomiale in aggiunta a bortezomib.

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato **incerto**.  
(votazione - vedi a fianco)



**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **positiva debole**.  
(votazione - vedi a fianco)



## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:

A fronte di evidenze considerate di qualità bassa, del beneficio espresso solo in termini di TTP (Time to progression – tempo alla progressione) e PFS (Progression free survival - sopravvivenza libera da progressione), il panel ha giudicato il bilancio benefici/rischi incerto e ha formulato una raccomandazione positiva debole per l'uso della doxorubicina liposomiale nei pazienti con mieloma multiplo in seconda linea.

Il tasso di utilizzo atteso del farmaco, suggerito dal Panel, rispetto all'intera popolazione con mieloma multiplo sottoposta ad almeno una linea di trattamento dovrebbe essere intorno al 20%. Il farmaco dovrebbe essere preferenzialmente utilizzato nei pazienti cardiopatici.

## Bibliografia

EMA. Dossier registrativo Caelyx ® . Scientific Discussion EMA/H/C/000089/II/0045. Disponibile on line al sito: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Caelyx/Caelyx-H-089-II-45-AR.pdf>

Orlowski RZ et Al. Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Plus Bortezomib Compared With Bortezomib Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Combination Therapy Improves Time to Progression. *JCO* 2007; 25:3892-3901

Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). 2004 Disponibile on line all'indirizzo: [http://www.siematologia.it/index\\_tab\\_08.php?lang=it&menu=lineeguida&page=lineeguida](http://www.siematologia.it/index_tab_08.php?lang=it&menu=lineeguida&page=lineeguida)

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento PTR n. 123 relativo a:*

<p><b>RANOLAZINA E PIANO TERAPEUTICO REGIONALE</b></p>
--

Dicembre 2010



## Ranolazina

### Indicazioni registrate

La ranolazina è indicata come terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i beta-bloccanti e/o i calcio-antagonisti, o che non le tollerano.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per il trattamento dell'angina pectoris stabile sono già disponibili sul mercato i beta-bloccanti e la nitroglicerina sublinguale. Se necessario può essere prescritto un calcio-antagonista o un nitrato a lunga durata d'azione. Inoltre, nel 2008 è stata autorizzata l'ivabradina, destinata ai pazienti con intolleranza o controindicazione all'uso dei beta-bloccanti e/o calcio-antagonisti e considerata dalla CRF di quarta scelta.

### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione della ranolazina è in gran parte sconosciuto. Alcuni degli effetti antianginosi della ranolazina potrebbero derivare dall'inibizione della corrente tardiva del sodio nelle cellule cardiache, che ridurrebbe l'accumulo intracellulare di sodio e di conseguenza farebbe diminuire il sovraccarico intracellulare di calcio. È presumibile che tale riduzione del sovraccarico intracellulare di calcio migliori il rilassamento miocardico e quindi comporti una minore rigidità del ventricolo sinistro in diastole.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I principali studi condotti ai fini registrativi sono stati 3: CVT3033 (studio CARISA), CVT3037 (studio ERICA), CVT3031<sup>1</sup> (studio MARISA - dose-risposta). In aggiunta a questi, lo studio CVT3023, disegnato per valutare nello specifico la tollerabilità della ranolazina ad alte dosi, è stato incluso nel dossier per l'autorizzazione della molecola. Infine, al giorno 121 della procedura di autorizzazione, è stato presentato un ulteriore studio (CVT3036, MERLIN) per cercare di soddisfare le richieste avanzate dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) durante la valutazione del farmaco.

Study (Formulation)	Patients Randomized	Patients Included In Primary Efficacy Analyses	Ranolazine <sup>2</sup>		Placebo
			< 240mg	≥ 240mg	
<b>Phase 3 Studies (PR)</b>					
CVT 3033	823	791	0	554	269
CVT 3037	565	558	0	281	284
CVT 3031 <sup>b</sup>	191	175	0	191	179
<b>Subtotal</b>	<b>1,579</b>	<b>1,524</b>	<b>0</b>	<b>1,026</b>	<b>732</b>

**Studio CVT3033:** studio *add-on*, in cui la ranolazina (750 mg bid e 1000 mg bid) è stata aggiunta alla terapia con atenololo, amlodipina o diltiazem in pazienti di razza prevalentemente caucasica con angina cronica stabile da almeno 3 mesi. Il 23% del campione era costituito da donne, e pochi pazienti avevano oltre 75 anni di età. L'obiettivo primario era determinare gli effetti della ranolazina rispetto al placebo sui sintomi che limitano l'esercizio fisico nei pazienti con angina cronica stabile già trattati con farmaci antianginosi di uso consolidato. In particolare, è stato determinato il cambiamento nella durata degli esercizi dal basale alla fase di mantenimento (0-12 settimane). Al momento dell'inclusione nello studio, non c'erano differenze tra i 3 bracci di trattamento: tutti i pazienti mostravano una durata dell'esercizio di circa 7 minuti. L'aumento medio nella durata dell'esercizio è stato maggiore ed ha raggiunto la significatività statistica con entrambe le dosi di ranolazina:

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

	Timepoint	Statistic	Placebo	Ranolazine SR 750 mg	Ranolazine SR 1000 mg
Baseline	Week 0	Mean	418.3	416.4	414.7
		SE	6.3	6.2	6.3
		Range	184, 561	188, 539	198, 540
		N	258	272	261
Change from Baseline	Week 2	Mean	54.6	88.7	92.5
		SE	5.4	6.9	6.3
		Range	-147, 359	-312, 442	-187, 409
		N	258	272	261
	Week 6	Mean	64.7	114.0	116.4
		SE	7.1	7.7	8.0
		Range	-244, 467	-221, 486	-235, 452
		N	252	263	245
	Week 12	Mean	92.3	119.4	117.6
		SE	8.0	8.5	7.7
		Range	-240, 527	-276, 516	-253, 448
		N	244	254	239
Week 12 LOCF	LS Mean	91.7	115.4	115.8	
	SE (LS Mean)	8.3	8.0	8.2	
	Range	-240, 527	-276, 516	-253, 448	
	N	258	272	261	

Il trattamento di base non è però stato giudicato ottimale e ha fatto emergere incertezze sull'entità della differenza ottenuta rispetto al basale. La Ditta quindi ha condotto un'analisi post-hoc solo nel sottogruppo di soggetti ritenuti "maximally dosed"<sup>1</sup> (n=249). Tale analisi ha dato risultati simili a quelli ottenuti nell'intera popolazione, infatti la durata dell'esercizio è stata solo leggermente più lunga; gli effetti della ranolazina sull'endpoint primario sono stati ritenuti soddisfacenti nonostante l'effetto del farmaco sia stato giudicato modesto dal CHMP.

**Studio CVT3037:** studio di supporto, della durata di 6 settimane, in cui è stata valutata la ranolazina in 565 pazienti con  $\geq 3$  attacchi di angina alla settimana. I pazienti sono stati trattati con ranolazina o placebo in aggiunta alla massima dose autorizzata di amlodipina (10 mg/die) che avevano ricevuto per almeno le 2 settimane precedenti l'inizio dello studio. Da evidenziare che la scheda tecnica dei prodotti a base di amlodipina raccomanda di considerare una terapia supplementare o tardiva "se non viene ottenuta una risposta clinica soddisfacente entro almeno 4 settimane". In aggiunta al trattamento con amlodipina poteva essere somministrato un nitrato a lunga durata d'azione. L'endpoint primario ha misurato il numero medio di attacchi anginosi settimanali durante tutta la durata dello studio. L'effetto del trattamento sulla percentuale di attacchi di angina è stato descritto mediante il calcolo della media e del metodo *trimmed mean*<sup>2</sup>:

	Timepoint	Statistic	Placebo	Ranolazine SR 750 mg	Ranolazine SR 1000 mg
Baseline	Week 0	Mean	418.3	416.4	414.7
		SE	6.3	6.2	6.3
		Range	184, 561	188, 539	198, 540
		N	258	272	261
Change from Baseline	Week 2	Mean	54.6	88.7	92.5
		SE	5.4	6.9	6.3
		Range	-147, 359	-312, 442	-187, 409
		N	258	272	261
	Week 6	Mean	64.7	114.0	116.4
		SE	7.1	7.7	8.0
		Range	-244, 467	-221, 486	-235, 452
		N	252	263	245
	Week 12	Mean	92.3	119.4	117.6
		SE	8.0	8.5	7.7
		Range	-240, 527	-276, 516	-253, 448
		N	244	254	239
Week 12 LOCF	LS Mean	91.7	115.4	115.8	
	SE (LS Mean)	8.3	8.0	8.2	
	Range	-240, 527	-276, 516	-253, 448	
	N	258	272	261	

<sup>1</sup> A patient with angina, a heart rate  $\leq 60$  beats/minute, a systolic blood pressure  $\leq 100$  mg Hg and/or an ECG PR interval  $\geq 200$  msec would, according to the Applicant, cause the clinician to exercise considerable caution in initiating or increasing the dose of an anti-anginal drug, having significant haemodynamic effects or an effect on AV node conduction. The patient may be considered, on clinical grounds, to be "maximally dosed".

<sup>2</sup> Sono stati inclusi nell'analisi i valori fino al 98esimo, e tra il 25esimo e il 75esimo percentile. Il *trimmed mean* è un metodo che consente di diminuire l'effetto dei valori estremi nel calcolo della media ed effettua il calcolo solo sui valori più centrali.

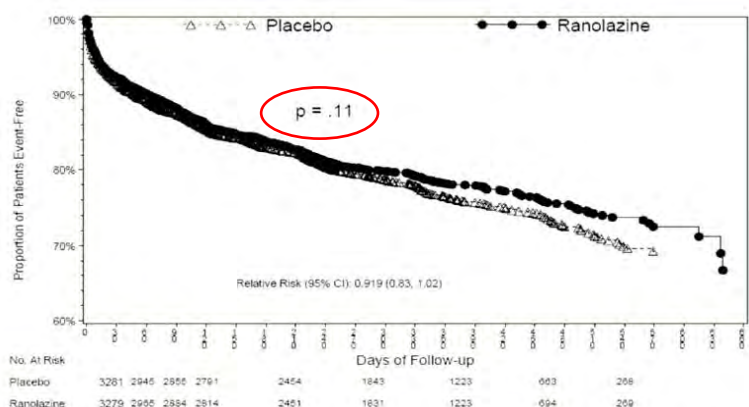
## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Lo studio CVT3037 è stato considerato di supporto perché non ha indagato se risultati simili vengano ottenuti quando la ranolazina è aggiunta ad una terapia ottimale con beta-bloccanti o con la combinazione beta-bloccanti/calcio-antagonisti per cui non riflette la popolazione a cui è destinato il farmaco (vedi RCP).

**Studio CVT3036:** studio clinico randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco, disegnato per valutare l'efficacia e sicurezza della ranolazina nel trattamento a lungo termine di pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST, trattati con altre terapie standard, per un totale di 12 mesi. Lo studio è stato disegnato per testare un'ipotesi di superiorità del farmaco rispetto al placebo nel ridurre il tasso di eventi di morte CV, infarto miocardico, ischemia ricorrente.

Per quanto riguarda i risultati di efficacia è emerso che nei soggetti trattati con la ranolazina:

- non vi è stata una riduzione significativa del rischio di morte CV, IMA o ischemia ricorrente (obiettivo primario) rispetto a coloro trattati col placebo;
- non si sono ottenute evidenze di un beneficio sugli eventi di morte CV o IMA, mentre solo il rischio di ischemia ricorrente risulta diminuito;
- si è osservato un minore peggioramento dell'angina (che si è verificato nel 5,3% dei pazienti con placebo e nel 4,1% dei pazienti con il farmaco) e un minore incremento dell'uso dei farmaci antianginosi, tuttavia con risultati giudicati di modesta entità.



### Sicurezza

Inizialmente, i dati sulla sicurezza a lungo termine presentati dalla Ditta sono stati considerati insufficienti dal CHMP. Sono stati quindi forniti ulteriori dati, in particolare ricavati dallo studio CVT 3036. Gli eventi avversi emersi con l'uso del farmaco sono dose-correlati e usualmente di moderata intensità. Tra i più comuni: capogiri, nausea, vomito e angina pectoris. Inoltre: prolungamento dell'intervallo QT e sincope.

La ranolazina ha un profilo farmacocinetico complesso e la sua efficacia terapeutica è determinata in gran parte dalla formazione di un metabolita. La sua cinetica non è lineare e il meccanismo di eliminazione è saturabile, con un aumento dell'esposizione più che proporzionale all'aumentare della dose. Il CHMP ha dichiarato che la ranolazina determina alti rischi nella popolazione fragile a cui è destinato (presenza di comorbidità e politerapia), a causa di un indice terapeutico ristretto e del complesso profilo farmacocinetico con conseguente aumento dell'esposizione dovuto ad interazioni farmaco-farmaco o farmaco-patologia.

### Costo

Un mese di trattamento con ranolazina costa 75,96 euro (dosaggio di 2x375 mg/die, 2x500 mg/die, 2x750 mg/die). Il medesimo trattamento costa 76,99 euro con ivabradina 5 mg (2x5 mg/die), 7,88 euro con verapamil 120 mg (2x120 mg/die) e 6,27 euro con amlodipina (5mg/die).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Conclusioni

Gli studi clinici a sostegno della ranolazina presentano diversi punti di criticità (vedi sopra) e non consentono di stabilire un reale beneficio clinico della ranolazina sulla malattia anginosa. A ciò si aggiunge un profilo di sicurezza alquanto problematico: indice terapeutico ristretto, farmacocinetica non lineare, prolungamento del QT.

L'AIFA ha classificato la ranolazina in A/PT/PHT. L'ammissione alla rimborsabilità di questo farmaco dal modesto profilo di efficacia appare scarsamente giustificata soprattutto in termini di rapporto rischio/beneficio. Tuttavia, la considerazione del rischio di un impiego scarsamente controllato qualora il farmaco fosse disponibile tramite l'assistenza farmaceutica convenzionata suggerisce alla CRF di includere il farmaco in PTR al solo fine di consentirne la limitazione della prescrizione esclusivamente da parte dei centri cardiologici autorizzati dalla Regione, con erogazione in distribuzione diretta su piano terapeutico regionale (Allegato).

### Bibliografia

1. European Medicines Agency Procedure No. EMEA/H/C/805.
2. *The Medical Letter*, Anno XXXV, No. 14 del 15 luglio 2006.

Documento approvato nella seduta della CRF del 16 Dicembre 2010

**Piano Terapeutico**  
per la prescrizione di Ranolazina

Centro prescrittore _____	
Medico prescrittore (nome e cognome) _____	
Tel. _____	e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____	
Data di nascita _____	sex M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Codice fiscale _____	
Residente a _____	Tel. _____
Regione _____	
ASL di residenza _____	Prov. _____
Medico di Medicina Generale _____	

**La prescrizione di ranolazina è a carico del SSR quando prescritta da centri cardiologici autorizzati dalla Regione nelle seguenti condizioni:**

- **Terapia aggiuntiva per il trattamento sintomatico di pazienti con angina pectoris cronica stabile che siano inadeguatamente controllati o intolleranti alla terapia antianginosa massimale con almeno due farmaci**

Pregresso infarto: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Pregressa rivascolarizzazione (PTCA/Bypass): SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
<b>Terapia in atto :</b>	
<input type="checkbox"/> Betabloccante	<input type="checkbox"/> Nitroderivato
<input type="checkbox"/> Calcio antagonista	
<b>Farmaco prescritto :</b>	
<input type="checkbox"/> Ranolazina 375mg compresse	<input type="checkbox"/> Ranolazina 500mg compresse
<input type="checkbox"/> Ranolazina 750mg compresse	
<b>Dose e durata del trattamento</b>	
Dose/die: _____	Durata prevista del trattamento: _____
Indicare se:	
<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> Prosecuzione della cura (motivo _____)

**Farmaco in esclusiva erogazione diretta**

Data \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico cardiologo prescrittore

\_\_\_\_\_

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006, D.G.R. 2330/2008 e D.G.R. 2129/2010)

*Documento PTR n.124 relativo a:*

ROMIPLOSTIM

Gennaio 2011  
Aggiornamento Luglio 2011

## Romiplostim

### Indicazioni registrate

Il romiplostim è indicato in pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline).

Il romiplostim può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non-splenectomizzati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato<sup>1</sup>.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Attualmente, i farmaci autorizzati in Italia per la PTI sono l'azatioprina (PTI refrattaria), i corticosteroidi (es. prednisone) e le immunoglobuline umane normali. La splenectomia può risultare utile in alcuni pazienti.

Anche altri farmaci, tra cui ciclofosfamide, vincristina, ciclosporina, danazolo, rituximab e acido tranexamico<sup>2</sup> sono stati studiati nei casi refrattari ma al momento non sono autorizzati per questa indicazione.

### Inquadramento della patologia

La porpora trombocitopenica idiopatica, conosciuta anche come porpora trombocitopenica autoimmune o morbo di Werlhof, è una malattia autoimmunitaria acquisita caratterizzata da piastrinopenia dovuta a distruzione periferica delle piastrine mediata da anticorpi. Anche la ridotta produzione di piastrine potrebbe avere un ruolo nella malattia. La fascia di età più colpita è tra i 20 e i 40 anni (rapporto maschi/femmine di 3:1). All'esordio possono comparire ematomi, metrorragie, epistassi o gengivorragie; le manifestazioni più gravi come le emorragie cerebrali sono rare<sup>3</sup>.

### Meccanismo d'azione

Il romiplostim è una proteina di fusione Fc-peptide (*peptibody*) che, legandosi al recettore per la trombopoietina, agisce come segnale ed attiva la via trascrizionale intracellulare stimolando lo sviluppo dei megacariociti, con conseguente produzione di piastrine.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia e la sicurezza del romiplostim sono state valutate in due studi clinici (studio 20030105 e studio 20030212)<sup>4</sup> della durata di 6 mesi, controllati verso placebo, in doppio cieco, in pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) affetti da PTI e che avevano completato almeno un trattamento prima di iniziare lo studio. I criteri di eleggibilità, così come gli endpoint utilizzati, sono stati gli stessi per entrambi gli studi, l'unica differenza rilevante consisteva nella presenza (studio 20030105) o assenza (studio 20030212) di splenectomia. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta piastrinica duratura (conta delle piastrine  $\geq 50 \times 10^9/l$ ) per almeno 6 delle ultime 8 settimane di terapia, senza aver fatto ricorso a farmaci di salvataggio (è stata definita "terapia di salvataggio" qualsiasi terapia somministrata con lo scopo di aumentare la conta piastrinica, incluso l'aumento di una terapia per la PTI già in corso). I risultati di entrambi gli studi sono riportati nella Tabella 1.

I pazienti sono stati randomizzati (rapporto 2:1) a ricevere una singola iniezione sottocutanea alla settimana per 24 settimane. Coloro che al momento dell'arruolamento ricevevano terapie per la PTI potevano continuare a riceverle anche durante lo studio. In particolare, 21 pazienti non splenectomizzati e 18 splenectomizzati hanno ricevuto altri farmaci oltre al romiplostim (soprattutto corticosteroidi).

### Studio 20030212 (pazienti non splenectomizzati)

Lo studio 20030212 ha valutato pazienti non splenectomizzati (41 in trattamento con il romiplostim e 21 con il placebo) che avevano avuto una risposta inadeguata o erano intolleranti a terapie precedenti. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 trattamenti (intervallo 1-7) per la PTI prima di entrare nello studio e presentavano una conta piastrinica mediana di  $19 \times 10^9/l$ .

Un maggior numero di pazienti non splenectomizzati in terapia con il romiplostim rispetto al placebo è stato in grado di ridurre la dose o interrompere le terapie concomitanti per la PTI (73% vs 50%, rispettivamente).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Studio 20030105 (pazienti splenectomizzati)

Lo studio 20030105 ha valutato pazienti splenectomizzati (42 in trattamento con il romiplostim e 21 con il placebo) che continuavano a presentare trombocitopenia nonostante l'intervento. Oltre alla splenectomia, i pazienti avevano ricevuto una mediana di 6 trattamenti (intervallo 3-10) per la PTI prima di entrare nello studio e la loro conta piastrinica mediana era pari a  $14 \times 10^9/l$ .

Tutti i pazienti splenectomizzati in trattamento con il romiplostim sono stati in grado di ridurre la dose o interrompere le terapie concomitanti per la PTI (contro il 17% del braccio trattato con placebo).

Studio	Romiplostim	Placebo	Valore di p
20030212	61,0% (25/41)	4,8% (1/21)	$p < 0,0001$
20030105	38,1% (16/42)	0% (0/21)	$p = 0,0013$

Per entrambi gli studi, non si è osservata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di sanguinamenti tra i due bracci di trattamento.

Attualmente è in corso uno studio per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo a lungo termine (fino a 156 settimane) della terapia settimanale con il romiplostim in pazienti con PTI cronica splenectomizzati e non-splenectomizzati. Si tratta di uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, di estensione dei due studi di fase III descritti precedentemente.

### Costo

Il prezzo *ex-factory* di una confezione è pari a 1.205,00 € (IVA esclusa<sup>5</sup>). In un adulto dal peso di 70 Kg, il costo annuo del trattamento con romiplostim è di 28.275 €.

### Sicurezza

L'incidenza complessiva di ADR nei pazienti trattati col romiplostim è stata del 91,5%. Tra gli eventi avversi più comuni sono state segnalate cefalea (19% con romiplostim vs 7,3% con placebo), mialgia (8,3% vs 0%), fatica (6% vs 2,4%), artralgia (6% vs 0%) ed epistassi (32,1% vs 24,4%). L'8,5% dei pazienti trattati con il romiplostim ha manifestato eventi avversi gravi.

I principali rischi connessi all'uso del romiplostim sono: formazione di reticolina (con possibilità di deposito nel midollo osseo e possibile comparsa di fibrosi), trombocitemia, eventi tromboembolici, neoplasie e sanguinamenti dovuti a mancanza di efficacia e immunogenicità (che può insorgere con l'impiego di qualsiasi proteina terapeutica). Per quanto riguarda la reticolina, il suo aumento sembra essere determinato dalla stimolazione del recettore per la trombopoietina, con conseguente aumento dei megacariociti nel midollo osseo e rilascio di citochine.

Alcune considerazioni del CHMP (vedasi EPAR):

- i sanguinamenti avrebbero dovuto essere considerati endpoint secondari di efficacia, mentre sono stati inseriti nella sezione relativa alla sicurezza.
- alcuni aspetti andrebbero approfonditi prendendo in considerazione una popolazione maggiore, in particolare: aumento della reticolina, fibrosi del midollo osseo, trombocitemia, eventi tromboembolici, tumori, immunogenicità ed effetti sulla funzione renale.

### Conclusioni

Il romiplostim ha ricevuto la designazione di farmaco orfano per il trattamento della porpora trombocitopenia idiopatica (autoimmune) il 27 maggio 2005 (EU/3/05/283).

Gli studi clinici a sostegno di questa nuova molecola presentano alcuni importanti limiti metodologici, primo fra tutti la scelta di un endpoint di efficacia, quale l'aumento della conta piastrinica, che non consente di stabilire se il farmaco determini benefici in termini di sopravvivenza. A ciò si aggiunge un profilo di sicurezza molto incerto (vedasi paragrafo Sicurezza). Tuttavia, trattandosi di un farmaco destinato ad una condizione rara come la PTI, potenzialmente



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

fatale e in cui le alternative terapeutiche sono limitate, la CRF decide di inserire il romiplostim in PTR e raccomanda di prescrivere il farmaco compilando la scheda AIFA informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili, e la scheda di follow-up pubblicate sul sito <http://monitoraggiofarmaci.agenziafarmaco.it>, categoria farmaci orfani. Si raccomanda di controllare periodicamente la conta piastrinica anche in assenza di farmaco. Per maggiori dettagli, si rinvia alla nota informativa importante pubblicata sul portale dell'AIFA nel mese di dicembre 2010<sup>6</sup>.

### **Bibliografia**

1. Nplate. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Guida all'uso dei farmaci. Agenzia italiana del farmaco. Accesso del 6.12.2010.
3. Informazioni Sui Farmaci - numero 4/2010.
4. European Medicines Agency Procedure No. EMEA/H/C/942.
5. Gazzetta Ufficiale n. 202 del 30.08.10, Supplemento ordinario n. 210, pag. 103.
6. Nota Informativa Importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per ROMIPLOSTIM (Nplate), dicembre 2010.

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 gennaio 2011  
Aggiornamento approvato nella seduta CRF del 14 Luglio 2011

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006, D.G.R. 2330/2008 e D.G.R. 2129/2010)

*Documento PTR n. 125 relativo a:*

**PARERE CRF SULLE INDICAZIONI AUTORIZZATE PER  
I MEDICINALI GENERICI DEL CLOPIDOGREL**

Gennaio 2011

**PARERE SULLE INDICAZIONI AUTORIZZATE  
PER I MEDICINALI GENERICI DEL CLOPIDOGREL**

Il Servizio Politiche del Farmaco ha posto alla Commissione Regionale del Farmaco il quesito sulla interscambiabilità dei medicinali generici del clopidogrel, alla luce del fatto che alcuni di essi non riportano tutte le indicazioni terapeutiche del Plavix®, in particolare l'indicazione “sindrome coronarica acuta”<sup>1</sup>.

Al riguardo, la Commissione Regionale del Farmaco esprime le seguenti considerazioni.

- L'Azienda Produttrice che intenda fare richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale generico è tenuta a presentare all'Agenzia regolatoria una documentazione contenente studi di bioequivalenza tra il farmaco in studio (definito *test*) e il farmaco di riferimento (*originator*)<sup>2</sup>. Infatti, trattandosi di un principio attivo già sufficientemente studiato dal punto di vista clinico, non sono necessari ulteriori studi di efficacia, ma solo prove a sostegno della sovrapponibilità del nuovo farmaco all'*originator* in termini di qualità e profilo farmacocinetico (curva delle concentrazioni plasmatiche nel tempo). Ciò alla luce della presenza di differenti eccipienti che potrebbero interferire sugli aspetti farmaceutici e farmacocinetici della nuova molecola. L'assenza di alcune indicazioni terapeutiche nel Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali generici del clopidogrel, presenti invece nell'RCP del Plavix® non riflette in alcun modo differenze di efficacia tra i medicinali generici e il farmaco *originator*.
- Inoltre, in merito alle diverse salificazioni dei medicinali generici del clopidogrel, la CRF ricorda che l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo a quanto stabilito dalla vigente normativa europea e nazionale, ha sempre sostenuto che tra le varie salificazioni, non esistono differenze né di efficacia né di sicurezza, fatta eccezione per particolari casi che non riguardano il clopidogrel.
- La Commissione Regionale del Farmaco rileva inoltre, come elemento di grande importanza rispetto al quesito posto, che tutti i prodotti generici in commercio contenenti clopidogrel sono stati inclusi nella lista di trasparenza dell'AIFA<sup>3,4,5</sup>, condizione necessaria e sufficiente per la loro sostituibilità.

Alla luce di quanto riportato, la Commissione Regionale del Farmaco ritiene che non vi siano motivi per considerare i medicinali generici del clopidogrel approvati diversi tra loro o rispetto all'*originator* dal punto di vista terapeutico.

**Bibliografia**

1. *European Medicine Agency. European Public Assessment Reports (EPARs).*
2. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*.
3. [http://www.agenziafarmaco.it/aifaminesi/200912/articolo\\_20091217\\_114568457.htm](http://www.agenziafarmaco.it/aifaminesi/200912/articolo_20091217_114568457.htm)
4. <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/liste-di-trasparenza-0>
5. <http://www.agenziafarmaco.it/it/node/73>

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 gennaio 2011

Linee guida terapeutiche /2

# Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

*Il posto in terapia  
del tocilizumab*

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare  
sui Farmaci Biologici in reumatologia  
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia RER

### Reumatologi

A. Corvetta (Azienda USL di Rimini)  
C. Ferri (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)  
M. Fusconi (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
M. Govoni (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)  
P. Macchioni (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
N. Malavolta (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
M.T. Mascia (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)  
C. Salvarani (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
M. Sebastiani (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena),  
F. Trotta (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)

### Metodologia e coordinamento

A.M. Marata (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
N. Magrini (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
S. Maltoni (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
R. De Palma (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)  
S. Trombetti (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

### Farmacisti

E. Pasi (Azienda USL di Bologna)

### Direzione Sanitaria

M. Miselli (Azienda Ospedaliera di Modena)

### Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

L. Martelli (Servizio Politica del Farmaco)  
D. Carati (Servizio Politica del Farmaco)  
E. Sangiorgi (Servizio Politica del Farmaco)

---

Aggiornamenti delle Linee guida terapeutiche n.2 - marzo 2010 effettuato nel febbraio 2011

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento della linea guida: Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto. Il posto in terapia del tocilizumab. Linee guida terapeutiche n.2. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, febbraio 2011.*

## RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali **indicazioni registrate**: "Tocilizumab, in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti tocilizumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX. Tocilizumab ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con MTX".

Dopo un'analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli anti TNF alfa, rituximab ed abatacept, il Gruppo di lavoro concorda che un trattamento con tocilizumab potrà essere considerato:

- In combinazione con il MTX quando tutte le seguenti condizioni siano verificate:
  - AR attiva (vedi definizione a pag 8 della LG 2)
  - fallimento o intolleranza ad almeno un DMARD
  - fallimento o intolleranza ad almeno un anti TNF alfa

Non ci sono dati sufficienti per stabilire un criterio di scelta fra un 2° anti TNF alfa, rituximab, abatacept e tocilizumab; sarà quindi il criterio clinico ad orientare la scelta.

- In monoterapia, in caso di intolleranza a MTX e dopo aver verificato tollerabilità ed efficacia di etanercept e adalimumab (vedi raccomandazione a pag 12 della LG 2).

L'utilizzo del tocilizumab (in monoterapia o in associazione al MTX) prima di un anti TNF alfa è di norma non raccomandato e dovrà pertanto essere autorizzato caso per caso con specifica e motivata richiesta alle singole Commissioni Locali del Farmaco.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega in modo specifico ai recettori dell'interleuchina-6 inibendone l'attività; è disponibile come formulazione ad uso endovenoso alla concentrazione di 20 mg/ml.

Il farmaco è sottoposto a monitoraggio AIFA con obbligo di compilazione della scheda AIFA on line (<http://aifa-reuma.agenziafarmaco.it/>); è inoltre presente nell'elenco dei farmaci a monitoraggio intensivo ovvero per i quali devono essere segnalate tutte le reazioni avverse (anche quelle non gravi ed attese).

I **principali studi** attualmente disponibili sono rappresentati da 5 RCT registrativi di fase III di cui 4 sono studi di confronto col placebo (Emery P. 2008,

Smolen J. 2008, Genovese M.C. 2008, Kremer J. L. 2010); il quinto studio registrativo è uno studio di non inferiorità di confronto con MTX (Jones G. 2010). Sono inoltre stati eseguiti studi in aperto come estensione degli RCT, in particolare per valutare la sicurezza, in cui il TCZ è utilizzato alla dose di 8mg/kg. Dall'analisi dei quattro studi vs placebo si può affermare che il farmaco (somministrato alla dose di 4 o di 8 mg/Kg ev ogni 4 settimane), a 24 settimane si è dimostrato efficace nel migliorare l'esito primario (indice ACR<sub>20</sub>). Dall'unico studio registrativo che dopo una fase randomizzata valuta il farmaco sul lungo termine (lo studio dopo il 1° anno è prevalentemente in aperto) si può osservare che a 104 settimane la percentuale di pazienti in cui si è ridotta la progressione del danno articolare o di quelli senza tale dan-

no è maggiore nel gruppo trattato rispetto al controllo con placebo. Per quanto riguarda lo studio di confronto col MTX, TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane si è dimostrato non solo non inferiore ma anche superiore a MTX (7,5—20 mg/sett.) alla 24° settimana di trattamento sull'esito primario (ACR20).

## Benefici e rischi del trattamento

### Descrizione degli studi disponibili

Oltre che in studi di fase I e II, il TCZ è stato studiato in quattro studi registrativi (RADIATE, OPTION, TOWARD e LITHE) in cui il farmaco è stato confrontato col placebo ed in uno studio registrativo di confronto con MTX (AMBITION).

In tutti i cinque studi l'esito primario è la proporzione di pazienti che ottengono un miglioramento del 20% dei segni e dei sintomi dell'AR secondo i criteri dell'ACR (ACR<sub>20</sub>) alla settimana 24; in tutti la modificazione del DAS<sub>28</sub> come miglioramento o come remissione della patologia è stato valutato come esito secondario. I pazienti arruolati presentavano un'artrite reumatoide da moderata a grave definita secondo i criteri ACR e una durata della malattia  $\geq 6$  mesi ( $\geq 3$  mesi per lo studio AMBITION).

### Studio RADIATE

È un RCT verso placebo di **499 pazienti con risposta inadeguata o intolleranza ad uno o più anti TNF alfa** (etanercept, adalimumab, infliximab), con una durata media di malattia di circa 12 anni e con DAS<sub>28</sub> elevato (i valori medi dei tre bracci erano compresi tra 6,78 e 6,80). I pazienti hanno assunto per tutta la durata dello studio MTX (10 – 25 mg/sett.) e sono stati randomizzati a ricevere in aggiunta TCZ ev 4 mg/kg (163 pz.) oppure 8 mg/kg (175 pz.) oppure placebo (160 pz.) ogni 4 settimane per un totale di 24 settimane. Alla settimana 16 era prevista la somministrazione di una rescue therapy (TCZ 8mg/kg + MTX) in tutti i casi di fallimento della terapia (ovvero riduzione < 20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte) (Emery P. 2008).

### Risultati

Alla settimana 24 l'endpoint primario (percentuale di pz. con risposta ACR<sub>20</sub>) è stato raggiunto da un nu-

mero maggiore di pazienti trattati con TCZ 8 mg/die o 4 mg/die rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza risulta statisticamente significativa (rispettivamente 50%, 30,4% e 10,1%;  $p < 0,001$ ). A 24 settimane la percentuale di pazienti in remissione di malattia (ovvero con un valore di DAS<sub>28</sub> < 2,6) è stata del 30,1% e del 7,6% rispettivamente con TCZ 8 mg/kg e 4 mg/kg verso 1,6% con placebo. Un maggior numero di pazienti trattati con TCZ 4 mg/kg (19%) o placebo (41%) ha fatto ricorso alla rescue therapy rispetto ai pazienti a cui è stato somministrato TCZ 8 mg/kg (11%).

### Studio OPTION

È un RCT verso placebo condotto in **623 pazienti con risposta inadeguata al MTX**; i pazienti erano affetti da AR da circa 7 anni ed avevano un DAS<sub>28</sub> medio di 6,8 e circa il 12% aveva assunto in precedenza un anti TNF alfa. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere TCZ ev 4 mg/kg (214 pz.) o 8 mg/kg (205 pz.) oppure placebo (204 pz.) ogni 4 settimane per 24 settimane; in aggiunta tutti i pazienti hanno assunto anche MTX 10-25 mg/sett (Smolen J. 2008).

### Risultati

La proporzione dei pazienti che ha ottenuto una risposta ACR<sub>20</sub> alla settimana 24 è stata maggiore nel gruppo trattato con TCZ 8 mg/kg (59%; 120/205 pz.), 4 mg/kg (48%; 102/213 pz.) rispetto al placebo (26%; 54/204 pz.) ( $p < 0,0001$ ).

La rescue therapy (TCZ 8mg/kg + steroidi intrarticolari o un aumento nella dose di corticosteroidi orali) prevista alla settimana 16 in caso di fallimento della terapia (ovvero riduzione < 20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte) è stata assunta da 68 (33%) pazienti del gruppo placebo, 31 (14,5%) pazienti del gruppo TCZ 4 mg/kg e 19 (9%) pazienti trattati con TCZ 8 mg/kg. A 24 settimane la percentuale di pazienti in remissione di malattia (ovvero con un valore di DAS<sub>28</sub> < 2,6) è stata del 27% e del 13% rispettivamente con TCZ 8 mg/kg e 4 mg/kg verso 0,8% con placebo.

### Studio TOWARD

un RCT vs Placebo in **1220 pazienti con AR e**



**risposta inadeguata ai DMARDs**; l'età media dei pazienti arruolati era di 54 anni, la durata media della AR di 9,8 anni ed il 99% dei pazienti era già stato trattato con uno o più DMARDs.

**Sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto una risposta inadeguata agli anti TNF alfa.** I pazienti sono stati randomizzati a TCZ 8 mg/kg + DMARDs (805 pz.) oppure placebo + DMARDs (415 pz.) somministrati ogni 4 settimane; la rescue therapy era costituita da dosi aggiuntive di DMARDs e/o glucocorticoidi orali o intrarticolari (Genovese M.C. 2008).

### Risultati

L'endpoint primario alla settimana 24 è stato raggiunto nel 60,8% dei pazienti trattati con TCZ verso il 24,5% dei pazienti del gruppo placebo ( $p < 0,0001$ ).

Il 93% dei pazienti (751 pz.) nel gruppo TCZ e l'89% dei pazienti (370 pz.) nel gruppo placebo hanno concluso lo studio; 40 pazienti si sono ritirati a causa degli eventi avversi (4 % gruppo TCZ vs 2 % gruppo placebo). A 24 settimane la percentuale di pazienti in remissione di malattia (ovvero con un valore di  $DAS_{28} < 2,6$ ) è stata del 30% e del 3% rispettivamente con TCZ 8 mg/kg e con placebo.

### Studio LITHE

È un RCT, controllato, in doppio cieco, a gruppi paralleli di fase III in cui pazienti adulti con AR da moderata a grave, con **risposta insufficiente a MTX e con almeno una erosione articolare** sono stati inizialmente randomizzati a ricevere placebo, TCZ 4 mg/kg e TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane; tutti ricevevano contemporaneamente MTX (10-25 mg/settimana). Lo studio aveva lo scopo di verificare:

- l'efficacia di TCZ nella riduzione dei segni e dei sintomi dell'AR a 24 settimane ( $ACR_{20}$ ),
- l'efficacia nella prevenzione del danno articolare valutato radiologicamente mediante uno Sharp Score modificato a 52 e 104 settimane,
- l'efficacia nel miglioramento della funzionalità fisica misurata mediante l'Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ - DI) a 52 e 104 settimane,
- la sicurezza a lungo termine di TCZ.

Durante le prime 52 settimane lo studio è stato condotto in doppio cieco anche se, dalla settimana 16°, ai pazienti che avevano un miglioramento  $< 20\%$  rispetto al baseline nel numero delle articolazioni dolenti o tumefatte veniva offerto, in cieco, un primo step di terapia di salvataggio che consisteva in TCZ 4 mg/kg ogni 4 settimane, TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane e TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane per i pazienti inizialmente randomizzati rispettivamente a placebo, TCZ 4 mg/kg e TCZ 8 mg/kg. Se dopo 3 dosi del primo step di terapia di salvataggio i pazienti non raggiungevano un  $ACR > 20\%$  passavano a TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane. Se anche 3 dosi del secondo step di terapia di salvataggio non comportavano un miglioramento dell' $ACR_{20}$  i pazienti uscivano dallo studio.

Dalla settimana 52 i pazienti che non presentavano una buona risposta (definita come risposta  $ACR_{70}$  - miglioramento  $> 70\%$  nel numero di articolazioni dolenti/tumefatte - in due visite consecutive) passavano al trattamento in aperto con TCZ 8 mg/kg; quelli che invece raggiungevano un  $ACR_{70}$  potevano continuare il trattamento inizialmente assegnato (placebo, TCZ 4 mg/kg o TCZ 8 mg/kg tutti associati a MTX) in doppio cieco con la possibilità successivamente di passare a TCZ 8 mg/kg + MTX in aperto in caso di perdita di efficacia.

Dopo 104 settimane, i pazienti potevano entrare in una fase in aperto supplementare di altri 3 anni.

L'efficacia clinica è stata valutata a 24, 52 e 104 settimane sulla popolazione ITT. I dati radiografici mancanti o relativi a pazienti sottoposti a terapia di salvataggio sono stati estrapolati a 52 settimane se il paziente disponeva di una valutazione radiologica al baseline e di almeno una valutazione radiologica prima dello switch alla terapia di salvataggio.

Lo studio ha arruolato 1196 pazienti dei quali alla randomizzazione 393 sono stati trattati con placebo, 399 con TCZ 4 mg/kg e 398 con TCZ 8 mg/kg. Al baseline, l'età media dei pazienti era 52 anni, la durata media di malattia 9,2 anni, il  $DAS_{28}$  medio 6,5 e HAQ-DI medio 1,5 mentre il numero medio di DMARDs assunti al baseline era solo 1,6 per paziente nonostante la lunga durata della malattia; il 71-78% dei pazienti era stato trattato con DMARDs e l'11% con anti-TNF alfa.

## Risultati

Recentemente sono stati pubblicati i risultati a 52 settimane (Kremer J.L.2010) mentre i risultati a 24 e 104 settimane riportati di seguito sono stati estrapolati dall'EPAR del farmaco e da abstract presentati a congressi.

### Risultati a 24 settimane

Alla settimana 24, dei 1095 pazienti che hanno concluso la prima parte dello studio l'endpoint primario (percentuale di pazienti con una risposta ACR<sub>20</sub> valutati secondo ITT) è stato raggiunto nel 56% dei pazienti trattati con TCZ 8 mg/kg, nel 51% dei trattati con 4 mg/kg e nel 27% dei pazienti del gruppo placebo (differenza statisticamente significativa). A 24 settimane anche le percentuali di pazienti in ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> sono state maggiori per TCZ 8 mg/kg (ACR<sub>50</sub>: 32% e ACR<sub>70</sub>: 13%) e TCZ 4 mg/kg (ACR<sub>50</sub>: 25%, ACR<sub>70</sub>: 11%) rispetto a placebo (ACR<sub>50</sub>: 10%, ACR<sub>70</sub>: 2%) (differenze statisticamente significative).

Dal punto di vista metodologico desta qualche perplessità l'analisi definita ITT dei dati disponibili; infatti dalla 16° settimana era possibile modificare la terapia in caso di inefficacia e i dati relativi ai pazienti che hanno effettuato lo switch non sono quelli reali, ma sono stati estrapolati sulla base dei dati disponibili prima della terapia di salvataggio. Questo rende meno conservativa l'analisi che non può essere definita ITT.

### Risultati a 52 e 104 settimane

**A 52 settimane**, la terapia con TCZ (4 mg/kg o 8 mg/kg) + MTX ha ridotto la progressione del danno articolare in misura maggiore rispetto al placebo + MTX (Total Sharpe Score (TSS) modificato Genant - valori da 0 a 200 - rispettivamente di 0,34, 0,29 e 1,13: differenze statisticamente significative rispetto al placebo). Risultati analoghi si sono ottenuti in termini di miglioramento della funzione fisica. Tra gli esiti secondari, la proporzione di pazienti che ha raggiunto una risposta clinica maggiore (raggiungimento della risposta ACR > 70 per ≥ 6 mesi) è stata del 4% nel gruppo TCZ 4 mg/kg e del 6,5% nel gruppo TCZ 8 mg/kg verso 0,5% nel gruppo placebo (differenze statisticamente significative). La percentuale di pa-

zienti senza progressione radiologica della malattia (cambiamento del TSS ≤ 0) è stata significativamente maggiore con TCZ (4 mg/kg: 81%, 8 mg/kg: 84%) rispetto a placebo (67%), mentre la percentuale di pazienti in remissione di malattia (DAS<sub>28</sub><2,6) è stata del 47% con TCZ 8 mg/kg e dell'8% con placebo. I pazienti trattati con TCZ hanno inoltre evidenziato una maggiore diminuzione di HAQ-DI rispetto al baseline (esito primario dello studio) (-144.1 e -128.4 U, rispettivamente con TCZ 8 mg/kg e 4 mg/kg e -58.1 U con placebo, differenze statisticamente significative entrambe). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con TCZ 8 mg/kg ha avuto un miglioramento del punteggio HAQ-DI > 0,3U per più di 6 mesi. Alla settimana 52 i pazienti che sono passati alla fase in aperto con TCZ 8 mg/kg variano dal 62% al 68% tra i tre gruppi di trattamento; i pazienti che avevano mantenuto nel tempo una buona risposta (>70% miglioramento nel numero di articolazioni dolenti/tumefatte in due visite consecutive) hanno continuato la terapia in doppio cieco (15% dei pazienti del gruppo placebo ed il 22% dei pazienti trattati con tocilizumab). Tali dati sono stati ricavati dall'analisi dell'EPAR dell'EMA.

**A 104 settimane** il 73% dei pazienti inizialmente randomizzati al placebo ed il 78% dei randomizzati al gruppo TCZ hanno completato lo studio: tra questi, la percentuale di pazienti che ha assunto la terapia in doppio cieco a due anni è variata tra il 10% ed il 13% tra i tre gruppi di trattamento; i restanti pazienti (87-90%) sono passati alla fase in aperto e pertanto hanno assunto TCZ 8 mg/kg. L'analisi è stata comunque ITT. A 104 settimane la terapia con TCZ+ MTX ha ridotto la progressione del danno articolare in misura maggiore rispetto al placebo + MTX (valori di TSS: TCZ 8 mg/kg 0,25, placebo 1,17; i valori per TCZ 4 mg/kg non sono riportati nell'EPAR).

È stato inoltre evidenziato che il 75% dei pazienti randomizzati a TCZ 4 mg/kg, l'83% di quelli randomizzati a TCZ 8 mg/kg e il 66% dei randomizzati al placebo non ha avuto progressione radiologica (variazione del TSS rispetto al baseline ≤ 0).

C'è da sottolineare che la proporzione dei pazienti senza progressione del danno articolare è stata maggiore nel secondo anno rispetto al primo anno di tera-

pia, anche nel gruppo di pazienti inizialmente randomizzati al placebo, la maggior parte dei quali infatti è passata alla fase in aperto con TCZ 8 mg/kg.

Anche per quanto riguarda la funzionalità fisica (misurata come HAQ-DI), a due anni si è osservato un miglioramento più evidente nei pazienti inizialmente randomizzati a TCZ (variazione del punteggio HAQ-DI con placebo, TCZ 4 mg/kg e 8 mg/kg rispettivamente di: -139,4, -287,5, -320,8). La percentuale di pazienti in remissione di malattia ( $DAS_{28} < 2,6$ ) a 104 settimane è risultata 65% e 55% in quelli trattati con TCZ 8 e 4 mg/kg rispetto a 63% di quelli trattati con placebo. Tali dati sono stati ricavati dall'analisi dell'EPAR dell'EMA e da abstract presentati a congressi

#### Estensione dello studio

Lo studio sta proseguendo completamente in aperto per ulteriori 3 anni durante i quali TCZ viene somministrato alla dose di 8 mg/kg ev associato a MTX.

Al momento i dati a tre anni dall'inizio dello studio sono stati presentati sotto forma di abstract e pubblicati nell'aggiornamento dell'EPAR del 2010 accorpato a quelli relativi alle estensioni in aperto degli altri studi registrativi (studi OPTION, TOWARD, AMBITION e RADIATE). Questi dati vengono presentati a pag. 7 del presente documento.

#### Studio AMBITION

È un RCT in doppio cieco double dummy vs MTX in 673 pazienti con AR da moderata a grave da almeno tre mesi; **sono stati esclusi quelli con risposta inadeguata ad un precedente trattamento con anti TNF alfa oppure che avevano assunto MTX nei 6 mesi precedenti l'arruolamento o nel caso in cui avessero interrotto la terapia con MTX a causa della comparsa di eventi avversi o per inefficacia.** Si tratta di uno studio di non inferiorità (margine di non inferiorità di - 12%); nel caso in cui la non inferiorità fosse dimostrata, lo studio prevedeva di valutare la superiorità di TCZ rispetto a MTX nella popolazione ITT.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane oppure MTX per os a dosi crescenti (da 7,5 mg/sett a 20 mg/sett). Lo stu-

dio per i pazienti che hanno partecipato in USA, Canada e Israele prevedeva un terzo gruppo con placebo per 8 settimane seguito da TCZ 8 mg/kg per 16 settimane, per la durata complessiva di 24 settimane. Tutti i pazienti hanno assunto anche folati ( $\geq 5$  mg/sett) (Jones G. 2010).

#### Risultati

Il 93% dei pazienti trattati con TCZ ed il 92% dei pazienti trattati con MTX hanno completato lo studio; **circa il 66% dei pazienti non era mai stato trattato con MTX** e la durata media della malattia era di 5 anni nei pazienti MTX naive e di 6,4 anni in quelli già trattati in precedenza con MTX. L'8,3% dei pazienti nel gruppo TCZ e il 7,4% dei pazienti nel gruppo MTX ha assunto in precedenza anti TNF alfa.

Alla settimana 24 TCZ è risultato non inferiore al MTX nella popolazione per Protocol, in quanto l'endpoint primario ( $ACR_{20}$ ) è stato raggiunto dal 70,6% dei pazienti trattati con TCZ e dal 52,1% dei pazienti trattati con MTX ( $p < 0,001$ ). È stata quindi eseguita l'analisi di superiorità ITT che ha dimostrato la superiorità del TCZ rispetto a MTX in termini di  $ACR_{20}$ , con una differenza pesata di 0,19 (95% CI 0,11- 0,27;  $p < 0,001$ ).

#### Studi di estensione degli studi registrativi: dati di efficacia e sicurezza dopo almeno 3 anni dall'inizio del trattamento

I pazienti che hanno partecipato agli studi registrativi e hanno ricevuto almeno una dose di TCZ sono stati inclusi negli studi di estensione:

- WA18695 che comprende i pazienti dello studio OPTION
  - WA18696 che accorpa i pazienti degli studi TOWARD, AMBITION e RADIATE,
  - estensione dello studio LITHE
- che costituiscono la popolazione degli esposti nella quale si stanno valutando efficacia e sicurezza a lungo termine. Nell'ambito della popolazione degli esposti sono poi stati individuati 3 sottogruppi a seconda del loro iter terapeutico:
- pazienti con risposta inadeguata a DMARDs/anti TNF alfa (pazienti degli studi OPTION, LITHE e TOWARD)
  - pazienti in monoterapia (studio AMBITION)

- pazienti con risposta inadeguata ad un anti TNF alfa (studio RADIATE)

Attualmente sono disponibili i dati a tre anni (data cut-off: 6/2/2009) su 4009 pazienti di cui 1064 (26,5%) hanno abbandonato lo studio: la più alta percentuale di abbandono per mancanza di efficacia, 10,6%, si è verificata nel gruppo di pazienti resistenti al trattamento con anti TNF alfa; se si considerano le percentuali di sospensione dello studio RADIATE, in cui sono stati reclutati esclusivamente pazienti con risposta inadeguata o intolleranza agli anti TNF alfa, sono 13% con TCZ 8 mg/kg, 15% con TCZ 4 mg/kg e 19% con placebo.

### Efficacia a 3 anni

Nell'EPAR si afferma che i dati a 3 anni confermano gli effetti di TCZ già evidenziati a 2 anni; tuttavia tali benefici non vengono quantificati.

### Sicurezza a tre anni

Dei 4009 pazienti considerati, 3577 hanno ricevuto TCZ per almeno 6 mesi, 3296 per almeno 1 anno, 2806 per almeno 2 anni e 1222 per almeno tre anni. I dati di sicurezza sono esposti nel capitolo "Rischi".

Sono inoltre disponibili altri due RCT di supporto agli studi registrativi, condotti in Giappone e pubblicati contestualmente ed inclusi nel dossier EMA. Tali studi anno confrontato TCZ verso DMARDs (SAMURAI study) e TCZ verso MTX (SATORI study).

### Studio SAMURAI

È un RCT in cieco con 306 pazienti (età media 53 anni) affetti da AR da almeno 6 mesi ma meno di 5 anni (durata media della malattia 2,3 anni), **con risposta inadeguata ad almeno un DMARD o ad un farmaco immunosoppressore**. TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane (158 pz.) è stato confrontato verso DMARDs (148 pz.) per 52 settimane; l'efficacia del trattamento è stata valutata attraverso la variazione, rispetto al baseline, di uno score radiografico basato sul metodo Sharp modificato (TSS) (Nashimoto N. 2007).

### Risultati

Nel corso dello studio l'85% dei pazienti nel gruppo DMARDs ha assunto MTX (dose media 8 mg/sett) in monoterapia (29%) oppure in associazione con altri

DMARDs (56%) o con altri DMARDs e/o immunosoppressori (14%).

Alla settimana 52, la progressione radiografica della malattia calcolata mediante TSS è risultata più contenuta nei pazienti trattati con TCZ rispetto ai pazienti del gruppo DMARDs (variazione punteggio TSS rispettivamente 2,3 vs 6,1;  $p < 0,01$ ) mentre l'assenza di progressione articolare (definita come aumento di  $TSS \leq 0,5$ ) ha interessato il 56% dei pazienti trattati con TCZ e il 39% di quelli trattati con DMARDs. Si è verificata remissione di malattia ( $DAS_{28} < 2,6$ ) nel 59% dei pazienti trattati con TCZ e nel 3% di quelli trattati con DMARDs.

### Studio SATORI

È un RCT in doppio cieco in 125 pazienti (età media 51 anni) affetti da AR da almeno 6 mesi **con risposta inadeguata ad un precedente trattamento con MTX**. Sono stati randomizzati a ricevere TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane + placebo di MTX (61 pz.) o MTX 8 mg/sett + placebo di TCZ (66 pz.) per 24 settimane. La durata media della malattia nei pazienti arruolati era di 8,6 anni e il  $DAS_{28}$  medio di 6,1 (Nashimoto N. 2009).

### Risultati

Hanno completato le 24 settimane di trattamento l'89% (54/61 pz.) dei pazienti nel gruppo TCZ ed il 52% (33/66 pz.) del gruppo MTX; 21 pazienti si sono ritirati per risposta insoddisfacente (20 pz. nel gruppo MTX e 1 pz. nel gruppo tocilizumab), 6 pazienti per scarsa compliance al trattamento (4 pz. nel gruppo MTX e 2 pz. nel gruppo tocilizumab), 5 pazienti a causa di eventi avversi (3 pz. nel gruppo MTX e 2 pz. nel gruppo tocilizumab), 3 pazienti per violazione del protocollo e 3 pazienti per loro volontà.

La proporzione dei pazienti che ha ottenuto una risposta  $ACR_{20}$  alla settimana 24 è stata maggiore nel gruppo trattato con TCZ 8 mg/kg (80,3%) rispetto al MTX (25%) ( $p < 0,001$ ). La remissione di malattia ( $DAS_{28} < 2,6$ ) si è verificata nel 43,1% dei pazienti trattati con TCZ 8 mg/kg e dell'1,6% di quelli trattati con placebo.

Non è noto se i dati di questi studi, condotti su una popolazione asiatica, siano trasferibili alla nostra realtà.

### Revisioni sistematiche, Linee Guida e/o Health Technology Assessment, documenti di consenso.

La revisione della letteratura effettuata dal gruppo di lavoro ha portato al reperimento di tre revisioni sistematiche di cui una Cochrane (Singh J.A. 2010) (che fa riferimento in modo specifico al tocilizumab, una seconda che invece considera il tocilizumab, ma nell'ambito dei farmaci biologici attualmente disponibili (Salliot C. 2011), una terza che effettua un confronto indiretto fra i risultati degli studi con tocilizumab rispetto agli studi con gli altri farmaci biologici utilizzando una metodologia diversa dalla metanalisi (Bergman G.J. 2010). Sono stati inoltre reperiti un Health Technology Assessment del NICE (NICE 2010) ed alcune Linee Guida (tabella 7).

#### Revisione sistematica Cochrane

La revisione sistematica (Singh J.A. 2010) aveva l'obiettivo di valutare complessivamente l'efficacia e la sicurezza di TCZ in pazienti affetti da AR. Sono stati inclusi 8 RCT di fase II o di fase III, in cui 2233 pazienti sono stati trattati con TCZ (4 mg/kg oppure 8 mg/kg) e 1101 pazienti hanno costituito il gruppo di controllo.

Degli 8 RCT inclusi, 3 sono studi di fase II di dose-finding e i restanti cinque RCT sono gli studi di fase III sopradescritti (RADIATE, OPTION, TOWARD, SAMURAI e SATORI). Ad eccezione degli studi SAMURAI, SATORI e CHARISMA (studio di fase II dose-finding), gli altri studi hanno confrontato TCZ verso placebo, entrambi associati a MTX (RADIATE, OPTION) o DMARDs (TOWARD).

La revisione sistematica ha considerato sia la monoterapia con tocilizumab sia l'associazione a DMARDs confrontata verso placebo o DMARDs; gli esiti valutati ed analizzati sono stati la risposta ACR<sub>50</sub> ed il profilo di sicurezza (outcome primari), ma anche le risposte ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>70</sub>, DAS<sub>28</sub>, la qualità della vita (SF-36), la funzionalità (HAQ score o HAQ score modificato) e la progressione radiografica (outcome secondari).

Principali risultati:

- TCZ 8 mg/kg è più efficace di MTX/DMARDs nel raggiungere una risposta ACR<sub>50</sub> [RR 3.14 (95%CI 1.35; 7.28)], ACR<sub>20</sub> [RR 2.25 (95%CI 1.58; 3.20)];

per quanto riguarda la risposta ACR<sub>70</sub> non è stata dimostrata alcuna differenza tra i due trattamenti [RR 3.21(95%CI 0.91; 11.35)];

- TCZ 8 mg/kg è più efficace del placebo nel raggiungere una risposta ACR<sub>50</sub> [RR 21.20 (95%CI 2.96; 151.74)] e ACR<sub>20</sub> [RR 6,91 (95%CI 3,21; 14,86)], mentre in termini di ACR<sub>70</sub> tale efficacia è ai limiti della significatività statistica [RR 18,32 (95%CI 1,09; 307,11)];
- l'associazione TCZ 8 mg/kg + MTX è più efficace di placebo + MTX/DMARDs nel raggiungere una risposta ACR<sub>50</sub> [RR 3.79 (95%CI 2.39; 6.00)], ACR<sub>20</sub> [RR 2,53 (95%CI 1.88, 3.39)] e ACR<sub>70</sub> [RR 5,94 (95%CI 2.83, 12.48)].

La revisione conclude che tocilizumab offre un beneficio in termini di riduzione della progressione/attività della malattia (disease activity) e di miglioramento della funzionalità; per quanto riguarda il profilo di sicurezza, viene però sottolineato che il trattamento con TCZ aumenta i livelli di colesterolo e la frequenza degli eventi avversi (vedi oltre).

#### Revisione sistematica di Salliot et al.

La revisione sistematica (Salliot C. 2011) aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia a 24 settimane dei farmaci biologici attualmente disponibili in due scenari clinici:

- AR con risposta inadeguata al MTX,
- AR con risposta inadeguata (per inefficacia o mancata tollerabilità) agli anti TNF alfa.

La revisione comprende tutti gli RCT in doppio cieco su adulti che valutano gli scenari sopra descritti, pubblicati all'ottobre 2009 in cui il farmaco biologico era somministrato per almeno 24 settimane.

Sono stati identificati 16 studi che confrontavano l'efficacia di un farmaco biologico vs placebo in pazienti con AR che non avevano risposto adeguatamente al MTX, e 5 che invece eseguivano lo stesso confronto in pazienti con AR attiva nonostante un trattamento con un anti TNF alfa; in tutti tranne uno studio, al biologico o al placebo era associato il MTX. Gli autori affermano che i criteri per definire la AR attiva non sono esattamente sovrapponibili nei vari studi mentre sono stati dichiarati non responder

tutti i pazienti che hanno sospeso la terapia per qualsiasi ragione o che hanno fatto ricorso ad una rescue therapy. Gli autori della revisione hanno scelto l'ACR<sub>50</sub> nonostante in molti studi l'esito primario fosse rappresentato dall'ACR<sub>20</sub> ritenendo quest'ultimo clinicamente non rilevante dato l'investimento economico richiesto dai farmaci biologici.

## Risultati

### Studi in cui si valuta l'efficacia dei farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con MTX

Dei 16 studi valutati 9 (2476 pazienti) includevano pazienti trattati con un anti TNF alfa, 3 (604 pazienti) con rituximab, 3 (1138 pazienti) con abatacept e 1 (409 paz) con tocilizumab (OPTION study). La popolazione studiata ha una età che va dai 49 ei 56 anni e una durata media di malattia da 6 a 13 anni.

Dalla metanalisi dei dati si osserva che sia i trattamenti con abatacept sia i trattamenti con rituximab sia i trattamenti con un anti TNF alfa (compreso certolizumab e golimumab), tutti associati al MTX, sono più efficaci del MTX da solo (OR rispettivamente: 3,28; 3,12 e 6,01).

È stato poi eseguito un confronto indiretto fra tutti gli anti TNF alfa e tutti i non anti TNF alfa biologici che globalmente ha mostrato una superiorità degli anti TNF alfa; tale superiorità si perde se si escludono gli studi del certolizumab (tabella 1). Il confronto fra tutti gli anti TNF alfa e il rituximab è risultato al limite della significatività per gli anti TNF alfa (la differenza non è più statisticamente significativa se si escludono gli studi del certolizumab); il confronto fra tutti gli anti TNF alfa e l'abatacept è invece risultato sempre favorevole agli anti TNF alfa. Il confronto fra tutti gli anti TNF alfa e tocilizumab (solo uno studio disponibile) mostra risultati più favorevoli per il tocilizumab (OR 0,77 IC 0,43 - 1,39) senza tuttavia raggiungere la significatività; mentre il confronto fra tocilizumab e abatacept mostra risultati favorevoli e statisticamente significativi per tocilizumab (OR 1,97 IC 1,08 - 3,59). Il confronto fra rituximab e tocilizumab e fra abatacept e rituximab non raggiunge la significatività statistica.

**Tabella 1.** Confronti indiretti fra tutti gli studi individuati sui farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con MTX espressi come ACR<sub>50</sub> a 6 mesi.

Confronti indiretti	ACR <sub>50</sub> OR (95% CI) valori di p Tutti gli studi	ACR <sub>50</sub> OR (95% CI) valori di p esclusi studi sul certolizumab
tutti gli anti TNFα vs tutti i biologici NON anti TNFα	1,55 (1,12-2,16) 0,008	1,30 (0,91-1,86) 0,15
tutti gli anti TNFα vs rituximab	1,62 (1,00-2,66) 0,05	1,36 (0,81-2,27) 0,24
tutti gli anti TNFα vs abatacept	1,81 (1,23-2,65) 0,002	1,52 (1,01-2,28) 0,04
tutti gli anti TNFα vs tocilizumab	0,92 (0,51-1,63) 0,77	0,77 (0,43-1,39) 0,38
abatacept vs rituximab	1,12 (0,66-1,89) 0,67	-
rituximab vs tocilizumab	0,57 (0,29-1,12) 0,10	-
tocilizumab vs abatacept	1,97 (1,08-3,59) 0,02	-

### Studi in cui si valuta l'efficacia dei farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con anti TNF alfa

Dei 5 studi inclusi 2 (581 pazienti) hanno valutato il rituximab, 1 (391pazienti) con abatacept, 1 (334 pazienti) con tocilizumab (radiate study) e 1 (173 paz;) con golimumab. La popolazione studiata ha una età che va dai 52 ei 54 anni e una durata media di malattia da 11,4 a 12,6 anni).

## Risultati

Il confronto indiretto fra i vari biologici non evidenzia differenze statisticamente significative fra tocilizumab, rituximab, abatacept e golimumab (tabella 2). La revisione conclude affermando che in pazienti resistenti a MTX gli anti TNF alfa mostrano una maggior probabilità di raggiungere l'ACR<sub>50</sub> rispetto all'abatacept mentre nei pazienti resistenti agli anti TNF alfa non è emersa alcuna differenza fra i farmaci confrontati.

Gli autori ricordano però i limiti della metanalisi principalmente legati alla complessità degli studi, alle differenze fra loro, alla difficoltà di definire le ragioni di insuccesso delle terapie, le dosi e la durata dei precedenti trattamenti con anti TNF alfa.

**Tabella 2.** Confronti indiretti fra tutti gli studi individuati sui farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con un anti TNF alfa espressi come ACR<sub>50</sub> a 6 mesi.

Confronti indiretti	ACR <sub>50</sub> OR (95% CI) valori di p
tocilizumab vs rituximab	1,26 (0,42-3,78) 0,67
tocilizumab vs abatacept	1,43 (0,39-5,21) 0,58
abatacept vs rituximab	0,88 (0,28-2,77) 0,83
golimumab vs rituximab	0,74 (0,24-2,30) 0,60
golimumab vs abatacept	0,84 (0,22-3,16) 0,79
golimumab vs tocilizumab	0,58 (0,16-2,11) 0,41

Si deve inoltre notare come i risultati della metanalisi nei pazienti resistenti agli anti TNF alfa nella versione pubblicata on line nel novembre 2010 evidenziavano una superiorità del rituximab rispetto al tocilizumab nel raggiungimento dell'ACR<sub>50</sub> e che tale differenza non era più presente al momento della pubblicazione della revisione in forma cartacea nel febbraio 2011. Le motivazioni di tale cambiamento nei risultati non sono state fornite dagli autori della revisione.

### Revisione sistematica di Bergman

La revisione sistematica (Bergman G.J. 2010) aveva l'obiettivo di confrontare la risposta ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> alla 24° e 30° settimana di tocilizumab (alla dose di 8mg/kg/dose) rispetto agli altri farmaci biologici nei pazienti che non avevano risposto ai DMARDs. La revisione comprende tutti gli RCT in doppio cieco pubblicati dal 1990 al 2008. I dati sono stati analizzati utilizzando una metodologia detta mixed-treatment comparison (MTC); tale metodo dovrebbe ovviare alla mancanza di confronti diretti. Sono stati valutati 18 RCT (10.419 pazienti): 11 riguardavano gli anti TNF alfa, 3 il tocilizumab, 2 l'abatacept e 2 il rituximab.

### Risultati

Tutti i farmaci biologici sono risultati superiori al placebo; le differenze espresse come rischio relativo (confrontando in modo indiretto i farmaci vs placebo) evidenziano una maggiore probabilità di risposta di

tocilizumab vs placebo sulla ACR<sub>70</sub> rispetto agli anti TNF alfa, abatacept e rituximab. Tale differenza non si evidenzia per ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>50</sub>. Il risultato però è in contraddizione con quello della revisione Cochrane in cui il risultato positivo per tocilizumab si osserva anche per ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>50</sub>.

### Health Technology Assessment del NICE

Il documento NICE (NICE 2010) dopo aver analizzato gli studi clinici disponibili conclude che il tocilizumab, in associazione con MTX, è raccomandato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave in pazienti che non hanno avuto una risposta adeguata ad uno o più anti TNF alfa e una risposta inadeguata a rituximab o quando il rituximab è risultato controindicato o è stato necessario sospenderlo per la comparsa di eventi avversi.

### Linee Guida e documenti di consenso

La ricerca bibliografica ha portato al reperimento di numerose LG per il trattamento dell'artrite reumatoide. La tabella 3 ne riassume le caratteristiche e presenta in modo letterale le parti salienti delle raccomandazioni che definiscono il ruolo in terapia del TCZ.

### Rischi

Nell'EPAR vengono prese in esame due popolazioni di pazienti allo scopo di valutare:

- gli eventi avversi sul **lungo termine** in tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di TCZ e che hanno partecipato agli studi registri a prescindere dal fatto che siano successivamente entrati o meno negli studi di estensione;
- gli eventi avversi sul **breve termine** nei pazienti che hanno partecipato alla fase randomizzata degli studi.

L'incidenza degli eventi avversi gravi nel breve termine è risultata sovrapponibile fra i tre gruppi (placebo: 14,4 per 100 pz./anno; TCZ 4 mg/kg: 13,6 per 100 pz./anno; TCZ 8 mg/kg: 14,5 per 100 pz./anno) e sostanzialmente simile anche a lungo termine.

Inoltre una recente metanalisi (Campbell L. 2010) ha esaminato l'incidenza di eventi avversi e in particolare di infezioni a breve termine (a 20-24 settimane).

Tabella 3. Confronto fra le principali linee guida internazionali che definiscono il ruolo in terapia del tocilizumab.

Paese, ente, titolo e data di pubblicazione/aggiornamento	Ruolo in terapia di TCZ
<p><b>Gran Bretagna</b> NICE www.nice.org.uk Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (08/2010)</p>	<p>Tocilizumab, in combination with methotrexate, is recommended for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in people whose rheumatoid arthritis has responded inadequately to one or more tumour necrosis factor alpha (TNF-<math>\alpha</math>) inhibitors <b>and</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• whose rheumatoid arthritis has responded inadequately to rituximab <b>or</b></li> <li>• in whom rituximab is contraindicated or when rituximab is withdrawn because of an adverse effect.</li> </ul>
<p><b>Gran Bretagna</b> British Society of Rheumatology <a href="http://www.rheumatology.org.uk">www.rheumatology.org.uk</a> BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy (01/2010)</p>	<p>Rimanda alle future conclusioni del NICE (vedi HTA198 del NICE pubblicato nell'agosto del 2010).</p>
<p><b>EUROPA</b> EULAR www.eular.org EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs (05/2010)</p>	<p><b>Final set of 15 recommendations for the management of RA</b></p> <p><b>(8) Initiation of a TNF inhibitor</b>—This expansion of statement No 7, which applies to patients followed according to that previous statement, emphasises that biological agents are effective if synthetic DMARDs have failed (level 1a, grade A) and that they should be combined with MTX (or other DMARDs), since this combination has greater efficacy than monotherapy with most biological agents; this is well established for TNF inhibitors on the basis of respective comparative phase III trials<sup>55-56</sup> and for rituximab and tocilizumab on the basis of comparative phase II trials<sup>58-59</sup> (level 1b, grade A). At the time of the SLR, the only biological agents licensed in Europe for treating patients with RA with active disease despite synthetic DMARD treatment were the TNF inhibitors and tocilizumab; rituximab and abatacept are currently licensed only for use after failure of TNF inhibitors. [...]</p> <p>Recent data suggest that monotherapy with tocilizumab is more effective than monotherapy with DMARDs such as MTX<sup>93-94</sup>; however, this RCT did not include a third arm using the combination of both so that it is not clear to date whether in patients with early RA monotherapy with tocilizumab is similarly or less effective than combination therapy with tocilizumab and MTX. [...]</p> <p>[...] <b>9 Patients with RA for whom a first TNF inhibitor has failed</b>, should receive another TNF inhibitor, abatacept, rituximab or tocilizumab</p> <p><b>(9) Abatacept, rituximab or tocilizumab</b>—There is high-level evidence from one RCT each that abatacept, golimumab, rituximab and tocilizumab are effective in patients for whom TNF inhibitor therapy has failed<sup>97-100</sup> (level 1b, grade A). [...] To date, the committee could not identify RCTs in which <b>switching</b> was appropriately compared between different biological agents and therefore a preference for a particular biological agent in this situation could not be established.<sup>104</sup> [...]</p>
<p><b>Francia</b> Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr Roactemra 09/2009</p>	<p>1. Progrès thérapeutique important, du même ordre que celui de l'abatacept (ORENCIA), dans la polyarthrite rhumatoïde n'ayant pas répondu à au moins un anti-TNF <math>\alpha</math></p> <p>2. Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux anti-TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'ayant pas répondu à au moins un traitement de fond classique</p>



Paese, ente, titolo e data di pubblicazione/ aggiornamento	Ruolo in terapia di TCZ
<p><b>Spagna</b> Societad Espagnola de Reumatologia <a href="http://www.sef.es">www.sef.es</a> Actualizacion del documento de Consenso della Sociedad Espanola de Reumatologia sobre el uso de terapias biologicas en la artritis reumatoide (12/2009)</p>	<p>TCZ, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6, es el ultimo agente biologico disponible en Espana para el tratamiento dela AR. Un amplio programa de estudios en fases II y III ha demostrado la utilidad de este farmaco en diferentes perfiles de pacientes con AR. De hecho,TCZ ha demostrado ser eficaz en pacientes con fracaso aFAME, asi como en los pacientes que no habian recibido todavia MTX y en los que no habian respondido adecuadamente a los anti-TNF. TCZ es el unico agente biologico del que se ha demostrado superioridad frente a MTX en monoterapia. La superioridad de este farmaco se ha demostrado tanto en las manifestaciones clinicas dela enfermedad como en su capacidad para retardar el dano radiologico.</p> <p><b>Terapia tras fracaso a FAME</b></p> <p>Se deben considerar candidatos a terapia biologica a los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME relevante no haya conseguido el objetivo terapeutico (NE,1b;GR, A; GA,95,3%). Antes de utilizar la terapia biologica, un paciente con AR ha tenido que recibir tratamiento con al menos sun FAME, preferiblemente MTX o leflunomida, en monoterapia o en combinacion y a dosis adecuadas. Solo en casos muy excepcionales se puede considerar la utilizacion de terapia biologica como tratamiento inicial (NE,1b;GR,A;GA,95,3%). Los farmacos que, segun ficha tecnica, estan indicados de primera linea son los tres anti-TNF (ADA, ETN e IFX) yTCZ, perono hay datos para recomendar una terapia especifica.</p> <p><b>Terapia biologica de inicio</b></p> <p>Dada la evidencia disponible de que los inhibidores del TNFa o IL-6 inducen una rapida supresion de la inflamacion y poseen mayor eficacia que los FAME para evitar el dano estructural, el panel considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar el tratamiento con un anti-TNF (IFX, ETN, ADA) o TCZ, en combinacion con MTX o en monoterapia en caso de contraindicacion par aeste, en pacientes con AR de menos de 1 ano de evolucion en quienes se sospeche una evolucion especialmente grave [...]</p> <p><b>Evaluacion de la respuesta y modificaciones del tratamiento en pacientes en terapia con anti-TNF</b></p> <p>[...] En este sentido, solo tres agentes biologicos de los ya disponibles en el mercado han demostrado en estudios controlados, aleatorizados y a doble ciego su eficacia tras fracaso de los anti-TNF: ABA, RTX y TCZ [...]</p> <p>Entre las alternativas que atenan a biologicos, tenemos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si el anti-TNF esta siendo utilizado en monoterapia, antes de cambiar a otro agente biologico se debe considerar la posibilidad de anadir al tratamiento MTX con escalada rapida de dosis.</li> <li>2. Si el anti-TNF esta siendo utilizado en combinacion con MTX y no se consigue respuesta terapeutica, se pueden considerar las siguientes opciones, sin que el orden expuesto suponga un rango jerarquico de preferencias (GA87,6%):       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Si esta en tratamiento con IFX, se puede aumentar la dosis o acortar el intervalo de administracion (NE, 4; GR, C). Con posterioridad a la edicion de este documento, sea publicado un ensayo clinico (NE, 2b) que no respalda el aumento de dosis de IFX de 3 a 5mg/kg en pacientes que no han respondido a dosis habituales. Se trata de un solo estudio de buena calidad a dosis maximas por debajo de las aprobadas. No ha aparecido evidencia en contra de acortar intervalo entredosis.</li> <li>b) Cambiar a otro anti-TNF, independientemente de que se trate de anticuerpo monoclonal o receptor soluble. Numerosos estudios observacionales han mostrado repetidamente que conseguir una respuesta clinica significativa con un tercer antiTNF es muy improbable (NE, 2b; GR, B)</li> <li>c) Cambiar de diana terapeutica (RTX, ABA, TCZ) (NE, 2b; GR, B)</li> <li>d) Si el paciente estaba en tratamiento con TCZ en primera linea, no hay informacion disponible para una recomendacion especifica, aunque la experiencia acumulada en estos ultimos anos con los agentes biologicos no hace suponer que vaya a haber un patron de comportamiento diferente de lo que ha ocurrido con los otros anti-TNF (NE, 5; GR,D). Esta contraindicada la utilizacion simultanea de los medicamentos biologicos que se describen en este documento (NE, 5;GR,D;GA, 88,5%). La combinacion de agentes biologicos en la AR ha mostrado un aumento del riesgo de infecciones, sin una clara ventaja clinica, por lo que en la actualidad esta contraindicada la combinacion de estos farmacos.</li> </ol> </li> </ol>

<b>Ruolo in terapia di TCZ</b>	
<p><b>Paese, ente, titolo e data di pubblicazione/aggiornamento</b></p> <p><b>Portogallo</b> Sociedade Portuguesa de Reumatologia <a href="http://www.spreumatologia.pt">www.spreumatologia.pt</a> Portuguese Guidelines For The Use Of Biological Agents In Rheumatoid Arthritis – March 2010 Update (03/2010)</p>	<p><b>Guidelines for the use of biological therapies in RA patients</b> The guidelines intend to propose national recommendations, approved by SPR members, for the use of biological therapies in RA. The guidelines' aims are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To improve the quality of clinical practice in the field of Rheumatology;</li> <li>• To guarantee a rational use of biological therapies approved for use in RA patients with inadequate response to conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (infliximab and anakinra in association with methotrexate (MTX), adalimumab, etanercept and tocilizumab in association with MTX or in monotherapy) or that are inadequate responders to TNF blockers (rituximab and abatacept, in association with MTX, tocilizumab in association with MTX or in monotherapy. (Table I)</li> </ul> <p><b>Procedure in case of inadequate response to a biological agent</b> If the patient fails or has an incomplete response to a first-line biological treatment the Rheumatologist, according to the current evidence, may proceed to switch to a second biological agent: TNF antagonist, abatacept, rituximab or tocilizumab.</p> <p>The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) recommends that tocilizumab be listed for adults with moderate-to-severely active rheumatoid arthritis (RA) who have failed to respond to an adequate trial of both disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and a tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor.</p>
<p><b>Canada</b> Canadian Agency for Drugs and Technology in Health CEDAC final recommendation (11/2010)</p>	<p><b>INDICATIONS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Established severe active RA of &gt;6 months duration qualifying for treatment with biological agents (see RA TNF inhibitors indications section) after an insufficient response or intolerance to an adequate trial of MTX, another effective DMARD or TNFi.</li> <li>2. May be used in combination with MTX unless limited by serious toxicity or intolerance or with other DMARDs</li> </ol>
<p><b>Australia</b> Australian Rheumatology Association <a href="http://www.rheumatology.org.au">www.rheumatology.org.au</a> Updated recommendations for the use of biological agents for the treatment of rheumatic diseases (10/2010)</p>	<p>TCZ is recommended for patients who are diagnosed by the American College of Rheumatology 1987 classification criteria for the diagnosis of RA [10], and who show inadequate response despite treatment for at least 3 months with the maximum permissible dose of one of the nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) [methotrexate (MTX), bucillamine, sulfasalazine, leflunomide, or tacrolimus] rated as "recommendation A level" in the diagnostic manual and evidence-based treatment guidelines [11] developed by the study group of the MHLW, or tacrolimus approved as DMARD only in Japan with some efficacy data [12, 13]. Patients showing inadequate response to the biologic DMARDs approved in Japan (infliximab, etanercept, and adalimumab) are also included. Inadequate response to previous treatment is defined by the presence of at least six tender joints and swollen joints, and either C-reactive protein (CRP) levels of at least 2.0 mg/dl or an erythrocyte sedimentation rate (ESR) of at least 28 mm/h.</p>
<p><b>Giappone</b> Japan College of Rheumatology <a href="http://www.ryumachi-jp.com">www.ryumachi-jp.com</a> Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis (03/2009)</p>	<p>TCZ is recommended for patients who are diagnosed by the American College of Rheumatology 1987 classification criteria for the diagnosis of RA [10], and who show inadequate response despite treatment for at least 3 months with the maximum permissible dose of one of the nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) [methotrexate (MTX), bucillamine, sulfasalazine, leflunomide, or tacrolimus] rated as "recommendation A level" in the diagnostic manual and evidence-based treatment guidelines [11] developed by the study group of the MHLW, or tacrolimus approved as DMARD only in Japan with some efficacy data [12, 13]. Patients showing inadequate response to the biologic DMARDs approved in Japan (infliximab, etanercept, and adalimumab) are also included. Inadequate response to previous treatment is defined by the presence of at least six tender joints and swollen joints, and either C-reactive protein (CRP) levels of at least 2.0 mg/dl or an erythrocyte sedimentation rate (ESR) of at least 28 mm/h.</p>

La metanalisi ha incluso 6 degli studi analizzati nelle pagine precedenti ovvero OPTION, TOWARD, RADIATE, CHARISMA, SATORI ed AMBITION ed ha evidenziato come l'impiego di TCZ 8 mg/kg (unico dosaggio autorizzato in Italia) associato a MTX a 20-24 settimane sia correlato ad un aumento statisticamente significativo di eventi avversi totali rispetto al trattamento di controllo (OR 1,53, IC 1,26-1,86) e di infezioni (OR 1,30, IC 1,07-1,58).

I dati di sicurezza presenti nell'EPAR evidenziano come a lungo termine il tasso di infezioni (di cui non sono definite le caratteristiche) sia risultato di 108 per 100 pz./anno. Gli eventi avversi gravi più frequenti a lungo termine sono stati infezioni e infestazioni (4,4 per 100 pz./anno) di cui la polmonite e la cellulite erano i più comuni. Il tasso di abbandono dovuto ad eventi avversi è risultato massimo nei primi sei mesi di trattamento (11,5 per 100 pz./anno) per poi ridursi successivamente; la frequenza di abbandoni sul lungo termine era di 5,8 per 100 pz./anno. Gli eventi avversi che più frequentemente hanno portato alla sospensione del trattamento sono stati alterazioni della funzionalità epatica, infezioni, infestazioni e neoplasie.

Nel lungo termine sono stati osservati complessivamente 9 casi di tubercolosi. Casi di perforazione gastrointestinale, principalmente riportati come complicanze di una diverticolite, sono stati osservati nello 0,1% dei pazienti del gruppo TCZ. Gli effetti indesiderati associati all'infusione hanno interessato il 7% dei pazienti trattati con TCZ contro il 5% dei quelli trattati con placebo.

Negli studi controllati, durante i 6 mesi di trattamento, nel 24% dei pazienti che hanno assunto TCZ si sono osservati aumenti consistenti del colesterolo totale superiori  $\geq 240$  mg/dl, con un 15% che ha manifestato incrementi del colesterolo LDL  $\geq 160$  mg/dl.

Le principali controindicazioni o avvertenze d'uso presenti in scheda tecnica sono elencate nella tabella 4.

**In particolare TCZ è controindicato in caso di tubercolosi attiva. I pazienti in terapia con TCZ, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento. Nei pazienti in**

**Tabella 4.** *tocilizumab: controindicazioni assolute e precauzioni d'uso presenti in scheda tecnica.*

Controindicazioni assolute
Infezioni attive, gravi. La somministrazione del tocilizumab deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano un'infezione grave, fino a quando questa non risulti controllata.
Precauzioni d'impiego
Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego di TCZ in pazienti con <b>una storia di infezioni ricorrenti o croniche</b> o con <b>patologie preesistenti</b> (quali diverticolite, diabete, ecc.) che potrebbero predisporre i pazienti alle infezioni. È necessario informare i pazienti di richiedere una consulenza medica se osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso.
<b>Tubercolosi</b> Prima di iniziare la terapia i pazienti devono essere sottoposti a screening per escludere un'infezione tubercolare (TB) latente. I pazienti con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicotubercolare standard prima di assumere TCZ.
<b>Riattivazione virale</b> Riattivazione virale (ad esempio virus dell'epatite B) è stata riportata durante le terapie con farmaci biologici per il trattamento dell'AR. Negli studi clinici con TCZ, i pazienti risultati positivi allo screening per l'epatite sono stati esclusi. Occorre inoltre cautela nel considerare l'avvio del trattamento con TCZ in pazienti che presentano livelli elevati di ALT o AST $> 1,5$ volte ULN. Nei pazienti con ALT o AST al basale $> 5$ volte ULN, il trattamento non è raccomandato.
<b>Complicanze della diverticolite</b> TCZ deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di ulcerazione intestinale o diverticolite. I pazienti che presentano sintomi potenzialmente indicativi di diverticolite complicata, quali dolore addominale, emorragia e/o alterazione inspiegata degli abituali movimenti intestinali associata a febbre, devono essere valutati tempestivamente.
<b>Complicanze ematologiche</b> Occorre cautela nel considerare di iniziare il trattamento in pazienti che presentano una bassa conta di neutrofili o piastrine (cioè ANC $< 2 \times 10^9/l$ o conta piastrinica $< 100 \times 10^3/ml$ ). Nei pazienti che presentano una ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ o una conta piastrinica $< 50 \times 10^3/ml$ , il trattamento non è raccomandato.
<b>Neoplasie</b> Nei pazienti affetti da AR il rischio di neoplasie è aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie. Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di TCZ in donne in <b>gravidanza</b> . Uno studio condotto su animali ha evidenziato un rischio aumentato di aborto spontaneo/morte embrio-fetale a dosi elevate. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento. Non è noto se tocilizumab sia escreto nel latte materno.
<b>Vaccini vivi e vivi attenuati</b> Non devono essere somministrati in concomitanza con TCZ poiché non ne è stata stabilita la sicurezza clinica. Non sono stati condotti studi specifici nei pazienti affetti da disfunzione epatica.

**Tabella 4** (continua). *Reazioni avverse ed esami raccomandati (presenti in scheda tecnica) prima di iniziare il trattamento con tocilizumab.*

Reazioni avverse
<p><b>Molto comuni</b> (<math>\geq 1/10</math>): infezione delle vie respiratorie superiori.</p> <p><b>Comuni</b> (fra <math>&lt; 1/10</math> e <math>\geq 1/100</math>): cellulite, polmonite, herpes simplex orale, herpes zoster, dolore addominale, ulcerazioni orali, gastrite, rash, prurito, orticaria, cefalea, capogiri, rialzi delle transaminasi epatiche, aumento del peso corporeo, ipertensione arteriosa, leucopenia, neutropenia, ipercolesterolemia, edema periferico, reazioni di ipersensibilità, congiuntivite, tosse, dispnea.</p> <p><b>Non comuni</b> (fra <math>&lt; 1/100</math> e <math>\geq 1/1000</math>): diverticolite, stomatite, ulcera gastrica, rialzo della bilirubina totale, ipertrigliceridemia, litiasi renale, ipotiroidismo.</p>
Esami raccomandati prima di iniziare il trattamento
<p>Emocromo con formula leucocitaria, enzimi epatici, PCR, creatininemia, sedimento urinario, test di gravidanza, HBV/ HCV, HIV, screening per la tubercolosi con Rx torace e test alla tubercolina e/o dosaggio ematico di interferone gamma.</p>
Esami raccomandati nel corso del trattamento
<p>I <b>parametri lipidici</b> devono essere valutati a 4-8 settimane dall'inizio della terapia con TCZ.</p> <p>I <b>livelli di neutrofili e piastrine</b> devono essere monitorati 4-8 settimane dopo l'inizio della terapia e successivamente secondo gli standard di pratica clinica.</p>

**trattamento con TCZ la febbre potrebbe non essere presente; l'assenza di tale sintomo quindi non deve essere considerata in quanto potrebbe rallentare il processo diagnostico.**

**Inoltre, in tutti i candidati al trattamento con TCZ, deve essere valutata la presenza di infezione tubercolare latente.**

In caso positivo si dovranno seguire le raccomandazioni già presentate nella linea guida regionale n. 2. (Linee guida terapeutiche n.2. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, marzo 2010).

### Costi

Esistono in commercio tre differenti dosaggi di TCZ alla concentrazione di 20 mg/ml: attualmente il prezzo ex-factory del flacone da 4 ml è 141,79 € di quello da 10 ml è di 354,46 € e di quello da 20 ml è di 708,93 €

Il costo annuo per trattare un paziente di 70 kg alla posologia di 8 mg/kg ev ogni 4 settimane si aggira

intorno a 12.900 € Il costo annuale della terapia con adalimumab sc (40 mg ogni 2 settimane) è di circa 13.200 €, con infliximab ev (3 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 poi ogni 8 settimane) è di circa 9.100 €, con etanercept ev (50 mg/settimana) è di circa 12.500 €, con rituximab ev (2 g eventualmente ripetibile dopo 6 mesi) varia da 5.280 € a 10.550 € con abatacept ev (750 mg alle settimane 0, 2, 6 poi ogni 4 settimane) è di circa 15.000 €

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Numero e % di pazienti in trattamento con TCZ;
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco in combinazione con MTX dopo fallimento/non tollerabilità di almeno 1 DMARD e di almeno 1 anti TNF alfa;
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco in monoterapia dopo fallimento/la non tollerabilità di etanercept e adalimumab;
- Numero di richieste autorizzate dalle Commissioni Locali del Farmaco per l'utilizzo del TCZ (in monoterapia o in associazione al MTX) prima di un anti TNF alfa.

## Bibliografia

- Bergman G. J. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 425-41.
- Campbell L. et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2011; 50 (3): 552-562.
- EMA (European Medicines Agency *evaluation of medicines for human use*): assessment report for Roactemra®. International nonproprietary name: tocilizumab: procedure no. emea/h/c/000955, doc.ref.: emea/26276/2009 disponibile al seguente indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_gb/document\\_library/epar\\_public\\_assessment\\_report/human/000955/wc500054888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_gb/document_library/epar_public_assessment_report/human/000955/wc500054888.pdf) scaricato nel gennaio 2011.
- Emery P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial (**RADIATE study**). *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
- Genovese M.C. et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (**TOWARD study**). *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58 (10): 2968-2980.
- Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.2. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, marzo 2010.
- Jones G. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: (**AMBITION study**). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88-96.
- Kremer J.L. et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Responses to Methotrexate at 1 Year: (**LITHE Study**) *Arthritis Rheum* 2011; 63 (3): 609-621.
- NICE technology appraisal guidance 198 Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis 2010 [www.nice.org.uk/guidance/TA198](http://www.nice.org.uk/guidance/TA198).
- Nishimoto N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor : evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab (**SAMURAI study**). *Ann Rheum Dis* 2007; 68: 1580-1584.
- Nishimoto N, et Al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (**SATORI study**): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19:12–19.
- RoActemra® Riassunto delle caratteristiche del prodotto (agosto 2010).
- Salliot C. et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an ant tumour necrosis factor agent: a meta analysis *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 266-271.
- Singh JA et al. . Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No : CD008331 DOI:10.1002/14651858.CD008331.pub2.
- Smolen J. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis a double-blind, placebo-controlled, randomised trial (**OPTION study**). *Lancet* 2008; 371: 987-97.

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Documento PTR n. 127 relativo a:*

**CANAKINUMAB**

Marzo 2011

## Canakinumab

### Indicazioni registrate

Il canakinumab è indicato per il trattamento delle Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo superiore a 15 kg, comprese:

- Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
- Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) / Sindrome cronica infantile neurologica, cutanea, articolare (CINCA),
- Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi oltre a rash cutaneo orticarioide indotto da freddo.

La dose raccomandata di canakinumab per i pazienti con CAPS è di 150 mg per pazienti con peso corporeo superiore a 40 kg e di 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo compreso tra 15 kg e 40 kg, con somministrazione in dose singola ogni 8 settimane per via sottocutea.

### Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

Le Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) comprendono una serie di malattie infiammatorie ereditarie (autosomiche dominanti) rare, con severità progressiva, apparentemente distinte le une dalle altre, accomunate dalle mutazioni a carico del gene NLRP3/CIAS1, localizzato sul cromosoma 1q44, che codifica per la proteina NLRP3 (o NALP3), ovvero la criopirina. Tali mutazioni genetiche nelle CAPS sono associate ad una attività non controllata della caspasi 1 con una produzione aumentata di fattori infiammatori tra cui IL-1 $\beta$ , una citochina proinfiammatoria.

La singole manifestazioni di tale patologia sono note con i nomi di sindrome di Muckle-Wells (MWS, caratterizzata dalla comparsa di febbre, artralgia, amiloidosi, rash simil-orticarioide e sordità senso neurale), di malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID, una malattia infiammatoria severa ad esordio neonatale con interessamento della cute, dello scheletro e del SNC), forme gravi di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS, con episodi ricorrenti e intermittenti di raffreddamento con febbre, artralgia, congiuntivite e rash). Nel 25% circa dei pazienti, si può sviluppare una forma di amiloidosi sistemica con conseguente danno renale che può portare a morte entro 5-10 anni. Tali disturbi possono manifestarsi singolarmente o come sindromi multiple. La incidenza reale di tale sindrome non è nota ma ad oggi sono state diagnostiche poche centinaia di casi nel mondo.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Ad oggi, non esistono terapie specificamente autorizzate per questa sindrome rara, fatta eccezione per l'uso off-label dell'anakinra (antagonista dell'IL-1 autorizzato per l'artrite reumatoide, non ancora valutato in uno studio clinico randomizzato), di corticosteroidi e di antiinfiammatori per il trattamento sintomatico delle singole manifestazioni. Il canakinumab è un anticorpo monoclonale umano diretto selettivamente contro l'IL-1 $\beta$ . Ha ricevuto l'autorizzazione al commercio dall'EMA nell'ottobre 2009, con la qualifica di farmaco orfano. Nel luglio 2009, un altro medicinale orfano (Arcalyst®, rilonacept, non ancora disponibile in Italia) ha ottenuto il parere positivo del CHMP per la medesima patologia, sebbene con indicazioni terapeutiche più restrittive rispetto al canakinumab (trattamento della FCAS e della MWS nei pazienti di età superiore ai 12 anni).

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione al commercio del canakinumab è stata concessa sulla base di uno studio clinico<sup>1, 2</sup> di fase III randomizzato, multicentrico, suddiviso in 3 parti, in doppio cieco, controllato verso placebo con sospensione del trattamento, della durata complessiva di 48 settimane (8 + 24 + 16). Nella Parte I (*open label, run-in*), 35 pazienti con CAPS di età compresa tra 4 e 75 anni (23 di età 4-14 anni) e in predominanza di sesso femminile con mutazione del gene NALP3 (in prevalenza affetti da MWS e in misura minore dalle altre varianti della patologia), hanno ricevuto in aperto una singola somministrazione sottocutanea di canakinumab alla dose di 150 mg (o 2 mg/kg nei pazienti con peso inferiore a 40 kg). I pazienti dovevano aver ricevuto nel periodo antecedente lo studio un trattamento con farmaci biologici quali anakinra,

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

riloncept e canakinumab, manifestando una ricaduta a seguito della sospensione di tali farmaci. I pazienti con risposta completa duratura sono stati avviati alla Parte II (*withdrawal phase*), in cui in doppio cieco sono stati randomizzati a ricevere canakinumab, alla stessa dose della Parte I, o placebo ogni 8 settimane per un totale di 24 settimane (3 somministrazioni). L'endpoint primario nella Parte II dello studio (canakinumab vs placebo) era rappresentato dalla proporzione di pazienti che sperimentavano un peggioramento della patologia (ricidiva o interruzione della partecipazione allo studio per qualunque causa) determinata sulla base della valutazione globale da parte del medico dell'attività della malattia in termini di sintomi quali: reazione orticarioide, artralgia, mialgia, cefalea o emicrania, congiuntivite, fatica o malessere ecc. I risultati della valutazione venivano poi espressi su una scala di 5 gradi di attività della malattia: assente, minima, lieve, moderata o severa. Inoltre, sono stati presi in esame il danno cutaneo e i livelli ematici di proteina C reattiva (CRP) e di amiloide A sierica (SAA). Gli obiettivi secondari sono stati la valutazione della sicurezza, della tollerabilità e della immunogenicità del farmaco in tutto lo studio.

Alla fine della Parte II o in caso di ricidiva, i pazienti venivano avviati alla Parte III in aperto (*open label treatment*) in cui venivano trattati con canakinumab ogni 8 settimane per un minimo di 16 settimane (due somministrazioni). La durata complessiva dello studio è stata quindi di 48 settimane.

Dei 35 pazienti partecipanti alla Parte I in aperto, 34 (97%) avevano raggiunto una risposta completa. Un paziente non aveva avuto una risposta completa perché si era autosomministrato il farmaco; tale paziente è stato escluso dallo studio. Tre pazienti con risposta completa nella Parte I non hanno iniziato la Parte II, in un caso perché la risposta non si era mantenuta nel tempo e negli altri due per l'insorgenza di congiuntivite di grado lieve che li ha resi indisponibili a ricevere il placebo. Durante la Parte II, eseguita quindi su 31 pazienti, i 15 in trattamento con canakinumab hanno mantenuto la remissione clinica della malattia, mentre 13 pazienti su 16 (81%) di quelli in trattamento con placebo hanno manifestato un peggioramento della patologia ( $p < 0,001$ ). I livelli dei marker di infiammazione (CRP e SAA) sono rimasti entro livelli normali nei pazienti trattati con canakinumab mentre sono aumentati in coloro trattati con il placebo. Tutti i 31 pazienti della Parte II sono stati avviati alla Parte III e 29 pazienti hanno completato lo studio. Alla fine della valutazione della Parte III, 30 pazienti presentavano un'attività di malattia assente o minima, mentre nel caso restante era stata giudicata di grado lieve<sup>1-2</sup>. Per i limiti dello studio clinico pre-registrativo si rimanda a pagina 2423 dell'articolo pubblicato sul NEJM.

Nell'EPAR, oltre ad uno studio *dose-ranging* (A2102), viene citato anche uno studio a lungo termine non controllato (D2306) nel quale è stato valutato il mantenimento delle risposte (inteso come assenza di ricadute). Complessivamente, lo studio ha valutato 98 pazienti (57 alla data cut-off del 9-01-2009, di cui 48 mai trattati con canakinumab e gli altri provenienti dallo studio pilota e da quello di *dose-ranging*. Tutti i soggetti, prevalentemente di età compresa nell'intervallo 18-40, sono stati trattati con canakinumab, per un periodo di osservazione di 6 mesi – 2 anni.

Il medicinale ha ottenuto parere favorevole CHMP per rapporto rischio beneficio con autorizzazione per circostanze eccezionali, da revisionare annualmente data la natura orfana della patologia verso cui è rivolto, con obbligo di registro, ampliamento casistica, dati di efficacia e sicurezza (200 pazienti in 5 anni) e studio di farmacocinetica allo stato stazionario, soprattutto rivolto all'età pediatrica. Nel parere del CHMP si indica che il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista con esperienza nella diagnosi e trattamento delle CAPS.

### Costo

Il farmaco ha un prezzo *ex-factory* di € 11.000 IVA esclusa (€ 18.154,40 IVA inclusa come prezzo al pubblico). Poiché va somministrato a vita ogni 8 settimane, il costo per ogni anno di trattamento (52 settimane) è di 71.500 €.

### Sicurezza

Secondo l'EPAR, il farmaco è stato ben tollerato nella maggior parte dei pazienti che lo hanno assunto nelle varie fasi di studio (farmacocinetici, *dose-finding* e clinici). Le reazioni avverse più frequenti sono state naso faringite (31,7%), infezione delle vie aeree superiori (16,3%), cefalea (16,3%), rinite (11,5%), dolore orofaringeo (11,5%) e nausea (10,6%). Tra le reazioni avverse gravi vengono segnalati alcuni casi di vertigine, in due casi accompagnata da cecità unilaterale e glaucoma e alcuni casi di infezioni gravi a livello urinario e respiratorio, un caso di peggioramento di fibromialgia e un caso di ascesso addominale dopo



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

appendicectomia. In uno studio di *dose-finding* si è verificato un decesso che gli sperimentatori non hanno attribuito al farmaco. Il farmaco non è risultato immunogeno.

### Conclusioni

Ad oggi, il canakinumab è l'unico farmaco autorizzato per le CAPS, nonostante in letteratura sia riportato l'utilizzo off-label di anakinra.

Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre la sintomatologia della CAPS, sebbene a breve termine e con end-point surrogati. Gli effetti attesi a lungo termine riguardano la riduzione/prevenzione della amiloidosi e del danno d'organo, ma ad oggi non esiste alcun dato in tal senso.

La CRF decide di inserire il canakinumab in PTR. Tuttavia, in considerazione del costo estremamente elevato e a fronte di dati clinici modesti, il canakinumab dovrà essere prescritto, da parte di centri afferenti alla rete regionale delle malattie rare, con specifica richiesta motivata personalizzata (RMP) da inoltrare alla farmacia interna. Contestualmente, dovrà essere prodotta una relazione clinica da inviare alla Commissione locale con cadenza periodica al fine di monitorare efficacia, tollerabilità e sicurezza del canakinumab. In particolare, la relazione clinica dovrà attestare la presenza delle seguenti condizioni:

1. positività per la mutazione a carico del gene NLRP3/CIAS1;
2. episodi della malattia ricorrenti
3. grado di attività della malattia moderato-severo

### Bibliografia

1. European Medicines Agency. (EMA). Assessment Report for Ilaris. Procedure Doc.Ref.:EMA/CHMP/503722/2009
2. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB et al. *New Engl J med* 2009;360:2416-25

Documento approvato nella seduta della CRF del 16 Marzo 2011.



**Assessorato Politiche per la Salute**

Servizio Politica del Farmaco  
Responsabile:  
Dott.ssa Luisa Martelli

Servizio Presidi Ospedalieri  
Responsabile:  
Dott. Eugenio Di Ruscio

**PERCORSO REGIONALE  
(EMILIA-ROMAGNA)  
DI DIAGNOSI E TERAPIA  
DELLA SCLEROSI MULTIPLA**

A cura di:

**Gruppo Neurologi Sclerosi Multipla della Regione Emilia-Romagna**

e

**CReVIF — Centro Regionale Valutazione e Informazione sui Farmaci**



### **Redazione del documento a cura di:**

Maria Rosaria Tola	<i>Dip. Neuroscienze-Riabilitazione - Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara</i>
Eleonora Baldi	<i>Dip. Neuroscienze-Riabilitazione - Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara</i>
Luisa Caniatti	<i>Dip. Neuroscienze-Riabilitazione - Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara</i>
Roberto D'Alessandro	<i>Dipartimento di Neurologia – Università di Bologna</i>
Susanna Malagù	<i>U.O. Neurologia - Ospedale Bufalini AUSL Cesena</i>
Enrico Montanari	<i>U.O. Neurologia - Ospedale di Fidenza - San Secondo AUSL Parma</i>
Luisa Motti	<i>U.O. Neurologia - Arcispedale S.M. Nuova – AUSL Reggio Emilia</i>
Patrizia Sola	<i>Dip. Neuroscienze - Nuovo Ospedale Civile S.Agostino Estense AUSL Modena</i>
Sergio Stecchi	<i>Centro Sclerosi Multipla Villa Mazzacorati Bologna – AUSL Bologna</i>
Carlo Piccinni	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>
Chiara Sacripanti	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>
Elisabetta Poluzzi	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>
Nicola Montanaro	<i>CReVIF – Dipartimento di Farmacologia Università di Bologna</i>

### **Gruppo Neurologi Sclerosi Multipla della Regione Emilia-Romagna**

P. Avoni, E. Baldi, A. Baldrati, R. D'Alessandro, P. de Mitri, L. Fiorani, M. Galeotti, F. Granella, E. Granieri, P. Immovilli, S. Malagù, E. Montanari, L. Motti, V. Mussutto, W. Neri, M. Pasquinelli, F. Rasi, A. Ravasio, F. Salvi, M. Santangelo, P. Sola, S. Stecchi, M.R. Tola

### **Percorso Regionale (Emilia-Romagna) di Diagnosi e Terapia della Sclerosi Multipla**

Citare il documento come segue: Gruppo Regionale (Emilia-Romagna) SM. Percorso Regionale (Emilia-Romagna) di Diagnosi e Terapia della Sclerosi Multipla. Versione 1.1; Maggio 2011.



# INDICE

<b>DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA .....</b>	<b>7</b>
PREMESSA.....	7
EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE.....	7
DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA.....	8
<i>Setting diagnostico</i> .....	10
<i>La diagnosi differenziale</i> .....	12
<i>Condizioni che possono essere confuse con SM</i> .....	13
<i>La classificazione</i> .....	14
<i>Fattori prognostici</i> .....	15
<i>Comunicazione della Diagnosi</i> .....	15
FOLLOW-UP DEL PAZIENTE CON CIS O SM .....	18
<i>Il paziente con CIS</i> .....	18
<i>Il paziente con SM neo diagnosticata</i> .....	18
<i>Il paziente con SM che inizia una terapia con immunomodulanti / immunosoppressori</i> .....	18
<i>Assistenza psicologica</i> .....	19
MULTIDISCIPLINARIETÀ .....	20
<i>TEAM definizione:</i> .....	20
<i>Supporto specialistico per la gestione del paziente sia nel momento della diagnosi sia durante il follow-up</i> .....	20
<b>TERAPIE SPECIFICHE E PERCORSI TERAPEUTICI .....</b>	<b>23</b>
FARMACI AUTORIZZATI .....	24
<i>Interferone <math>\beta</math> 1a e <math>\beta</math> 1b</i> .....	24
<i>Glatiramer acetato</i> .....	25
<i>Mitoxantrone</i> .....	25
<i>Natalizumab</i> .....	26
FARMACI UTILIZZATI OFF LABEL.....	27
<i>Azatioprina</i> .....	27
<i>Ciclofosfamide</i> .....	27
<i>Metotrexato</i> .....	28
TRATTAMENTO DELLA RRMS.....	28
<i>Farmaci utilizzati come prima linea di trattamento</i> .....	28
TRATTAMENTO DELLE FORME PROGRESSIVE DELLA SM.....	30
QUANDO INIZIARE LA TERAPIA.....	30
INDUCTION VS ESCALATION THERAPY .....	31
ELEMENTI PER USO APPROPRIATO DEI FARMACI .....	32
IMMUNOMODULANTI .....	32
<i>Preparazione del paziente al trattamento con interferone e follow-up in corso di terapia</i> .....	32
<i>Preparazione del paziente al trattamento con glatiramer acetato e follow-up in corso di terapia</i> .....	34

<b>IMMUNOSOPPRESSORI.....</b>	<b>35</b>
<i>Preparazione del paziente al trattamento con immunosoppressori e follow-up in corso di terapia.....</i>	35
<b>TERAPIA DELLE RICADUTE .....</b>	<b>38</b>
<b>TERAPIE SINTOMATICHE.....</b>	<b>39</b>
<i>La fatica.....</i>	40
<i>La spasticità .....</i>	42
<i>Il dolore.....</i>	46
<i>Disturbi vescicali.....</i>	48
<b>ALLEGATO N. 1 VALUTAZIONI CLINICHE .....</b>	<b>51</b>
<b>VALUTAZIONE FUNZIONALE e COGNITIVA DI BASE .....</b>	<b>51</b>
<i>Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC):.....</i>	51
<i>The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N):.....</i>	51
<b>VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA COMPLETA .....</b>	<b>51</b>
<i>Singoli ambiti cognitivi e relativi test.....</i>	51
<b>ALLEGATO N. 2 GESTIONE DEL TRATTAMENTO CON TYSABRI (MODELLO FERRARA).....</b>	<b>53</b>
<b>L'USO DI TYSABRI (NATALIZUMAB) NEL TRATTAMENTO DELLA SM .....</b>	<b>53</b>
<i>Aspetti organizzativi .....</i>	53
<i>Aspetti didattico-educativi.....</i>	53
<i>Aspetti applicativi.....</i>	54
<i>Requisiti:.....</i>	55
<b>REAZIONI AVVERSE .....</b>	<b>56</b>
<i>Premesse .....</i>	56
<i>Tipo di reazione avverse segnalate .....</i>	56
<i>Reazioni immediate associate all'infusione.....</i>	56
<i>Reazioni ritardate .....</i>	57
<i>Cosa fare in caso di reazione allergica? .....</i>	57
<b>INFEZIONI OPPORTUNISTICHE .....</b>	<b>60</b>
<i>Algoritmi decisionali per sospetta PML .....</i>	61
<b>GESTIONE DELLA PML .....</b>	<b>64</b>
<b>ALLEGATO N. 3 ELEMENTI PER USO APPROPRIATO DEI FARMACI NELLA SM65</b>	
<b>NECESSARIE PREMESSE .....</b>	<b>65</b>
<b>FATTORI CHE INFLUENZANO LA SCELTA DEI TRATTAMENTI.....</b>	<b>65</b>
<i>Attività clinica e radiologica di malattia.....</i>	66
<i>Decorso di malattia:.....</i>	67
<i>Fattori clinici e laboratosistici che influenzano la scelta della terapia .....</i>	67
<i>Qualità di vita del paziente .....</i>	68
<i>Aderenza al trattamento.....</i>	69
<i>Quando modificare o interrompere un trattamento.....</i>	69

<b>ALLEGATO N. 4 ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL RICOVERO ORDINARIO / DAY HOSPITAL / DAY SERVICE E DELL'AMBULATORIO DEDICATI AL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA (MODELLO FERRARA)</b>	<b>73</b>
ACCOGLIMENTO DEL PAZIENTE	73
DEGENZA ORDINARIA	73
<i>Osservazione in degenza ordinaria</i>	73
DAY HOSPITAL/DAY SERVICE (DH/DS)	73
<i>Osservazione in DH/DS</i>	73
<i>Modalità di accesso a DH/DS</i>	74
<i>Percorso DH/DS</i>	74
PERCORSO AMBULATORIALE	75
PERCORSI "SPECIALI" IN DEGENZA ORDINARIA	76
PERCORSO "SM - DONNA"	77
<i>Integrazione tra neurologo e ginecologo</i>	78
<i>Collaborazione ginecologo-neurologo</i>	78
<i>Assistenza psicologica</i>	79
<i>Materiale cartaceo informativo per pazienti e familiari</i>	79
<b>ALLEGATO N. 5 CHECK LIST DELL'APPROPRIATEZZA DELL'ACCESSO AI FARMACI</b>	<b>81</b>
CONDIZIONI CHE DEVONO ESSERE SODDISFATTE PER ACCEDERE AL TRATTAMENTO DELLA SM	81
<i>Avonex IFN beta 1a, im 1 volta/settimana</i>	81
<i>Rebif IFN beta 1a, sc 3 volte/settimana o Betaferon / Estavia IFNbeta 1b sc a giorni alterni</i>	81
<i>Betaferon /Estavia IFNbeta 1b sc a giorni alterni</i>	81
<i>Glatiramer Acetato somministrazione sc quotidiana</i>	82
<i>Tysabri 300 mg/ ev ogni 4 settimane</i>	82
<i>Mitoxantrone</i>	83
<i>Note</i>	83
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>85</b>
<b>INDICE TABELLE</b>	<b>93</b>
<b>INDICE FIGURE</b>	<b>93</b>





# DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA

## PREMESSA

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale a verosimile base autoimmune, ad andamento cronico. Nella maggior parte dei casi colpisce giovani adulti, nel pieno delle potenzialità della loro vita professionale, affettiva e sociale. L'esordio avviene in genere tra i 20 e 40 anni, con sintomi/segni neurologici variabili che sono l'espressione di danno mono-multifocale. Il decorso di malattia nelle forme tipiche è caratterizzato da una prima fase a ricadute con recupero totale o parziale del deficit neurologico, seguita da una seconda fase con evoluzione progressiva dei disturbi. In altri casi l'SM presenta decorso progressivo dei sintomi/segni sin dall'esordio. L'estrema variabilità del quadro clinico non consente di prevedere le conseguenze della patologia a lungo termine sull'autonomia e sulla qualità della vita delle persone malate. La giovane età dei pazienti, la lunga durata di malattia, la perdita di produttività che ne conseguono e l'elevato costo delle terapie farmacologiche determina costi socio-sanitari molto elevati per la gestione di questa patologia.

## EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE

La SM colpisce oltre un milione di persone nel mondo ed è la più comune causa non traumatica di disabilità neurologica nel giovane adulto. Come tutte le malattie autoimmuni, la SM è più frequente negli individui di genere femminile; si stima che il 70% di tutti i pazienti con SM sia donna [1;2]. Fa eccezione la forma primaria progressiva che interessa con la medesima frequenza i due sessi [3].

Studi epidemiologici hanno stimato tassi di prevalenza compresi tra 40 e 70 casi per 100.000 abitanti, tassi di incidenza in aumento negli ultimi decenni da 2,4-3,9 per 100.000 abitanti nel periodo 1990-1993 a 4,2 per 100.000 abitanti nel 1995-1999, con notevoli differenze tra le diverse regioni. L'incidenza è significativamente più alta in Sardegna con un tasso di 6,8 per 100.000 abitanti registrato nel 1993-1997. Il trend in crescita è confermato anche dagli studi condotti nella Regione Emilia Romagna nella Provincia di Ferrara [4], dove si evidenzia una prevalenza più alta rispetto a quella rilevata negli anni precedenti, pari a 120 casi per 100.000 abitanti (164.26 per le donne e 73.59 per gli uomini), ed una incidenza annuale pari a 4,35 nuovi casi per 100,000 abitanti (5.91 per le donne e 2.63 per gli uomini) [5]. In base a questi dati, considerando che la popolazione dell'Emilia Romagna è di oltre 4.000.000 di abitanti, è possibile stimare una prevalenza di 4.000 - 5.000 casi di SM sull'intero territorio regionale.

Il percorso assistenziale adottato presso i Centri SM assicura la presa in carico del paziente e garantisce:

1. la diagnosi tempestiva di malattia;
2. il monitoraggio clinico-strumentale;
3. il trattamento secondo un progetto personalizzato che comprende:
  - trattamento degli eventi acuti;
  - trattamenti rivolti a modificare l'evoluzione della malattia (terapia con farmaci immunomodulanti, biologici, immuno-soppressori ,altro);
  - terapie sintomatiche;
  - cure palliative.

## **DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA**

Il percorso diagnostico-terapeutico seguito presso il Centro SM è ispirato a quanto definito nelle linee guida NICE.

I criteri attualmente utilizzati per la diagnosi di SM sono quelli di Mc Donald (2001) [6] e Polman (2005) [7], che hanno sostituito i criteri di Poser [8] in uso dagli anni ottanta.

La diagnosi di Sclerosi Multipla si basa sulla dimostrazione, attraverso evidenze anamnestiche, cliniche e strumentali, della presenza di lesioni demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) disseminate nello spazio (più sedi lesionali) e nel tempo (due o più episodi di demielinizzazione).

**Tabella 1** Criteri di McDonald 2001 [6] revisionati da Polman 2005 [7]

Presentazione clinica	Richieste aggiuntive per formulare la diagnosi
Due o più attacchi; evidenza clinica oggettiva di due o più lesioni	Nessuna Disseminazione nello spazio dimostrata alla RM <i>oppure</i>
Due o più attacchi; evidenza clinica oggettiva di una lesione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• due o più lesioni alla MRI compatibili con diagnosi di SM e liquor positivo</li> <li>• <i>oppure</i></li> <li>• ulteriori ricadute cliniche in sedi differenti</li> </ul>
Un attacco; evidenza clinica oggettiva di due o più lesioni	Disseminazione nel tempo dimostrata da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI <i>oppure</i></li> <li>• Seconda ricaduta</li> </ul> Disseminazione nello spazio dimostrata da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI <i>oppure</i></li> <li>• Due o più lesioni alla MRI con liquor positivo e</li> </ul>
Un attacco; evidenza clinica di una lesione (sindrome clinicamente isolata, CIS)	Disseminazione nel tempo dimostrata da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRI <i>oppure</i></li> <li>• Seconda ricaduta</li> </ul>
Progressione di sintomi neurologici suggestivi di SM	Un anno di progressione della malattia, determinata prospetticamente o retrospettivamente, e due delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. MRI: almeno 9 lesioni in T2 o 4 o più lesioni in T2 con PEV positivi</li> <li>b. MRI spinale positiva (2 lesioni T2)</li> <li>c. Liquor positivo</li> </ol>

A oggi non esiste un singolo specifico test che permetta di definire la diagnosi di SM, si tratta perciò di un processo diagnostico complesso, che spesso non si esaurisce in un unico atto clinico e può richiedere la collaborazione di diversi specialisti.

In generale è necessario:

1. definire la diagnosi di SM attraverso la verifica dei criteri di riferimento, oppure identificare sindromi cliniche o radiologiche isolate (CIS e RIS) con probabilità di conversione ad SM;
2. escludere diagnosi alternative;
3. caratterizzare/classificare ogni singolo caso in base al decorso clinico e ai fattori prognostici, in modo tale da assegnare il trattamento più idoneo.

Il neurologo segue un iter diagnostico inizialmente “standardizzato” che si completa successivamente con la scelta di una strategia appropriata a ogni singola situazione.

## Setting diagnostico

Ogni paziente con sospetta SM che si presenta al primo episodio clinico esegue i seguenti accertamenti:

1. Raccolta accurata delle notizie anamnestiche, visita neurologica ed applicazione di scale di misurazione. La diagnosi definitiva di SM deve essere fatta clinicamente da uno specialista neurologo sulla base della visita e dell'anamnesi, dimostrando deficit neurologici riferibili a sedi differenti del SNC e comparsi in tempi successivi. E' di fondamentale importanza quantificare il danno neurologico attraverso l'utilizzo di scale. Le scale più frequentemente utilizzate sono:

- Expanded Disability Severity Scale (EDSS) [8];
- MSFC;
- Ambulation Index (AI);
- FSS (Fatigue Severity Scale);
- Scale visuo-analogiche per la valutazione del dolore (VAS);
- Spasticità: Ashworth modificata;

2. Esami di laboratorio\*: in fase diagnostica il paziente è sottoposto a esteso screening di laboratorio in quanto è fondamentale operare una corretta **diagnosi differenziale**. Gli esami comprendono:

- a. indici di flogosi, immunoelettroforesi proteica;
- b. ricerca di auto-anticorpi organo e non organo specifici, tra cui:
  - anticorpi anti ghiandola tiroide (ATG, ATPO),
  - ANA, Ab anti-dsDNA, ENA,
  - Ab anti-fosfolipidi,
  - anticoagulante lupico,
  - Fattore Reumatoide
- c. ricerca di anticorpi anti Borrelia Burgdorferi e antitreponema;
- d. anti-HCV, anti-HBV e HIV (previo consenso informato);
- e. dosaggio dell'ACE se indicato;
- f. studio delle sottopopolazioni linfocitarie, se indicato;
- g. tipizzazione HLA se necessario.

Tale screening è finalizzato ad escludere patologie infiammatorie sistemiche e infettive che "mimano" almeno nella loro fase iniziale la SM (vedi oltre "La diagnosi differenziale").

3. Studio del liquor: la diagnostica liquorale comprende la determinazione quantitativa del quoziente IgG/Albumina e la ricerca di una sintesi di IgG con profilo oligoclonale mediante Isoelettrofocusing seguito da immunoblotting specifico per le IgG. L'esecuzione della procedura è preceduta da un colloquio informativo e dall'ottenimento del consenso scritto da parte del paziente.

4. Studio dei PE: la presenza di alterazioni funzionali a carico dei sistemi visivo, uditivo, somatosensoriale e motorio non è da considerarsi un dato specifico per la SM, tuttavia contribuisce all'accuratezza della diagnosi. I PEV hanno una maggiore rilevanza diagnostica [9].
5. Risonanza Magnetica cerebrale e midollare senza e con Gadolinio. Secondo le attuali linee guida consigliate dalla letteratura [10;11]; che prevedono:
  - sequenze;
  - assiali DP e T2;
  - assiali T1 senza e con gadolinio;
  - assiali FLAIR;
  - sagittali FLAIR.
6. Valutazione neuropsicologica a discrezione del neurologo, con batteria testistica multidimensionale finalizzata all'esame delle diverse abilità cognitive. Numerosi dati di letteratura confermano che anche pazienti affetti da SM hanno performances cognitive inferiori rispetto a controlli sani, sin dalle fasi precoci di malattia [12-14]. Iniziali disordini cognitivi possono essere riscontrati anche nel 50-60% di pazienti al primo episodio di malattia (CIS), con prevalente coinvolgimento delle funzioni mnesiche e attentive [15;16]. Si ritiene che la definizione del profilo cognitivo rappresenti un aspetto importante se non necessario nell'ambito della valutazione diagnostica dei pazienti con sospetta Sclerosi Multipla e del loro follow up evolutivo [17]. Nella pratica clinica esiste spesso una situazione conflittuale rispetto a quale batteria somministrare perché, se da un lato sottoporre i pazienti ad uno screening neuropsicologico completo permette di cogliere con maggiore probabilità defaillances anche lievi e coinvolgenti precisi e ristretti ambiti funzionali, dall'altro non sempre vi è disponibilità di tempo e/o di figure professionali specificatamente addestrate o competenti. Per questo motivo è sentita come un'esigenza emergente l'individuazione di batterie di durata e complessità variabile che possano soddisfare l'opportunità di definire il profilo cognitivo e che siano applicabili nei diversi contesti clinici [18]. A uno screening neuropsicologico si richiede che sia:
  - "time and cost-saving";
  - sensibile;
  - riproducibile.

A seconda del setting clinico e del livello richiesto di definizione di una eventuale compromissione cognitiva è possibile pertanto individuare diversi strumenti con diversa gradazione di complessità e mirati a definire il profilo cognitivo del paziente nella sua globalità (si veda ALLEGATO N. 1

VALUTAZIONI **CLINICHE**).

7. Valutazione del tono dell'umore e della qualità della vita
  - i. Beck Depression Inventory (BDI)
  - ii. Questionario autosomministrato sulla Qualità di Vita SF-36

In base al tipo di disordine neurologico presentato all'esordio clinico il neurologo completa l'iter diagnostico standard con gli esami di laboratorio e strumentali indicati.

1. Neurite ottica. Il percorso diagnostico dedicato ai pazienti che presentano esordio clinico con neurite ottica, oltre al percorso standard, comprende:
  - a. Visita oculistica
  - b. Campo visivo computerizzato
  - c. PEV
  - d. ERG, FAG, OCT, RM per orbite se indicato
  - e. Ricerca degli anticorpi anti-aquaporina, se clinicamente utile.  
(Le prime tre valutazioni elencate devono essere eseguite in fase acuta, nel controllo a 30 giorni ed eventualmente nel follow-up).
2. Mielite trasversa. L'iter diagnostico dedicato ai pazienti che presentano esordio clinico con mielite trasversa, oltre al percorso standard, può comprendere:
  - a. RM del midollo in toto senza e con mdc;
  - b. Potenziali evocati multimodali per lo studio della conduzione della via somatosensoriale e motoria centrale dai 4 arti (PESS e PEM);
  - c. Visita urologica e uroflussimetria se necessario;
  - d. Ricerca degli anticorpi anti-aquaporina, se indicato.
3. Sindrome tronco-encefalica. Il paziente con esordio clinico di tipo tronco encefalico può presentare sintomatologia variabile. In questo caso l'iter diagnostico può essere completato con:
  - a. Esame audiometrico e funzionalità vestibolare;
  - b. Studio dei movimenti oculari;
  - c. Potenziali evocati acustici (ABR);
  - d. Esame ortottico;
  - e. Studio neurofisiologico delle risposte trigemino-facciali.

### **La diagnosi differenziale**

Nonostante la disponibilità nella pratica clinica di una serie di strumenti essenziali di laboratorio e di MRI nel setting diagnostico di SM, il giudizio clinico deve sempre soddisfare la "no better explanation" come componente integrativa di tutti i criteri diagnostici.

Le condizioni che devono essere escluse nel percorso diagnostico comprendono un'ampia gamma di patologie che specie all'esordio possono essere confondenti sia sul piano clinico sia sul piano dell'imaging e del laboratorio. Per tale ragione la diagnosi deve essere effettuata da neurologi esperti nella malattia che devono disporre di un setting diagnostico completo. Formulare tempestivamente la diagnosi, minimizzando il rischio di una misdiagnosi, è oggi divenuta una priorità assoluta per il neurologo per la complessiva gestione del paziente e le decisioni terapeutiche.

### **Condizioni che possono essere confuse con SM**

- Vascolari: vasculiti cerebrali con lesioni multifocali cerebrali, fistole artero-venose spinali o che possono causare paraparesi;
- Infettive: HTLV1, sifilide, neuroborreliosi, ecc.;
- Neoplastiche: sindromi paraneoplastiche (sindromi atassiche, encefalite limbica);
- Autoimmuni sistemiche: LES, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindrome di Sjogren;
- Metaboliche: leucodistrofie dell'adulto, tipo adrenoleucodistrofia;
- Malattie demielinizzanti idiopatiche: a decorso generalmente monofasico encefalomieliti acute disseminate, mielite traversa;
- Nutrizionali: carenza di vitamina B12 e sindromi da malassorbimento;
- Sarcoidosi;
- Neuromielite Ottica di Devic;
- CADASIL;
- Malattia di Leber;
- Altro.

Nei pazienti che presentano un quadro suggestivo di SM con associati segni infiammatori sistemici indicativi di altra patologia autoimmune è necessario approfondire l'iter diagnostico standard con:

- valutazione reumatologica;
- ricerca di autoAB non organo-specifici;
- angioRM in caso di sospetta vasculite del SNC.

I possibili percorsi in fase di diagnosi differenziale sono adattati al singolo caso. Si sottolinea l'importanza di un'attenta valutazione clinico-anamnestica che può indirizzare verso ulteriori accertamenti (es.: RX torace, visita endocrinologica, ecografia tiroidea con ago aspirato, visita reumatologica, capillaroscopia, Shirmer test, BUT test, ecc.).



## La classificazione

La classificazione delle diverse forme di SM è tuttora controversa, tuttavia vengono utilizzate categorie attualmente condivise sulla base dei dati di letteratura:

1. Quadri clinico-radiologici con probabilità di conversione a SM:
  - a. **Sindrome Radiologicamente Isolata (RIS):** riscontro occasionale, in paziente asintomatico, di lesioni infiammatorie del sistema nervoso centrale alla Risonanza Magnetica cerebrale, che rispettano i criteri di disseminazione spaziale di Barkhof [19];
  - b. **Sindrome Clinicamente Isolata (CIS):** episodio clinico isolato caratterizzato da un disordine neurologico acuto o subacuto suggestivo di demielinizzazione in assenza di criteri sufficienti per diagnosi di SM [20;21].
2. Classificazione della Sclerosi Multipla definita in base al decorso [22]
  - a. **Recidivante-remittente (RR):** forma a ricadute seguite da completa o parziale remissione più frequente nelle fasi precoci e nei primi anni di malattia;
  - b. **Secondariamente progressiva (PS):** frequente evoluzione secondaria della forma a ricadute (circa nel 50% dei casi), caratterizzata da lenta progressione della disabilità in assenza di recidive;
  - c. **Primariamente progressiva (PP):** decorso progressivo in assenza di ricadute sin dall'esordio;
  - d. **Progressivi con sovrapposte ricadute (RP):** decorso in cui una lenta progressione è aggravata da episodi clinici acuti (ricadute) non recuperati completamente.

Alle forme classicamente riconosciute si affiancano rari casi che per caratteristiche cliniche possono essere meglio descritti come:

- a. **Benigni:** decorso oligosintomatico con rare ricadute e funzionalità completamente conservata anche dopo 15 anni di malattia;
- b. **Maligni:** decorso grave, rapidamente progressivo o con numerose ricadute ravvicinate, tali da determinare una significativa disabilità nel primo anno di malattia.

## Fattori prognostici

Sulla base dei numerosi dati emersi dagli studi condotti su pazienti con CIS [23-27] e da trial clinico-terapeutici tesi alla valutazione della potenziale utilità di una terapia immunomodulante precoce[28-34], possiamo valutare ogni singolo paziente con CIS in termini di probabilità di conversione e, in caso di SM definita, l'evoluzione clinico-radiologica (Tabella 2).

**Tabella 2** Fattori prognostici per la diagnosi di Sclerosi Multipla

	Fattori prognostici negativi	Fattori prognostici positivi
<b>Elementi clinici</b>	Esordio multifocale Coinvolgimento piramidale Riccadute nel 1° anno Recupero incompleto al 1° episodio Presenza di disordini cognitivi all'esordio	Esordio monofocale Neurite ottica* Lungo intervallo tra esordio e prima ricaduta Recupero completo
<b>RM</b>	RM patologica (1 o più lesioni) Lesioni Gd+ n. di criteri di Barkhof soddisfatti Carico lesionale elevato all'esordio**	RM negativa all'esordio Basso carico lesionale all'esordio
<b>Laboratorio</b>	BO+	BO -

\*con RM negativa

\*\*correla con la disabilità a lungo termine

Le considerazioni riportate in sintesi nella tabella possono essere considerate quali potenziali indicatori di prognosi e possono aiutare il neurologo nelle scelte clinico-terapeutiche, senza tuttavia dimenticare che non esiste ad oggi un *marcatore* in grado di predire con certezza l'evoluzione della malattia nel singolo paziente.

## Comunicazione della Diagnosi

La comunicazione della diagnosi di malattia è **un atto medico** fondamentale, particolarmente difficile e complesso, affidato al neurologo referente.

Ricevere una diagnosi di SM, per una persona il più delle volte molto giovane, spesso all'inizio o nel pieno della propria vita affettiva e lavorativa, è sempre un momento di grande impatto emotivo. Decidere di sposarsi, pensare alla maternità o alla paternità, progettare una carriera, mantenere le relazioni sociali, appare improvvisamente diverso, complicato, incerto.

La comunicazione della diagnosi è un evento estremamente delicato, che condizionerà il futuro rapporto del paziente con la malattia e la futura relazione medico-paziente.

Com'è noto, la SM è una malattia cronica che inizia nel giovane adulto, spesso disabilitante, talora benigna, comunque variabile e imprevedibile.

La diagnosi di SM spesso non è immediata ma può richiedere passaggi successivi nel tempo.

Per questi motivi il medico (neurologo del centro), quando si trova di fronte ad una diagnosi di SM, si pone diverse domande: Deve comunicare la diagnosi? Quando? Perché? Quanto? Come?

### Le modalità di comunicazione della diagnosi

#### - “Quando” la persona dovrebbe conoscere la propria diagnosi?

Oggi i neurologi ritengono che sia **giusto comunicare la diagnosi di SM appena questa sia confermata**, ma, in generale, non al primo sospetto, in quanto vanno escluse possibili altre cause.

Come dimostrato da alcuni studi, anche le persone con SM hanno opinioni simili.

Un'indagine del 1998 ha messo in evidenza che il 78% dei pazienti avrebbe voluto conoscere la diagnosi appena essa fosse stata accertata (cosa che evidentemente non è avvenuta), anche se il 62% di loro ha riferito di aver sviluppato sintomi depressivi dopo aver saputo di avere la SM. Una persona con SM ha affermato, sull'argomento: “... **Il medico deve comunicare subito la diagnosi, con umanità e rispetto nei confronti dell'individuo**”.

#### - “Perché ” è meglio che la persona conosca subito la propria diagnosi?

Perché un buon rapporto medico-paziente si fonda su fiducia e rispetto reciproci ed è necessario per instaurare **una buona alleanza terapeutica**. Se la persona non fosse consapevole della propria condizione non sarebbe possibile instaurare una terapia specifica.

Oggi, a differenza del passato, esiste la **possibilità di modificare il decorso della malattia con terapie assunte precocemente**, pertanto il medico è fortemente motivato nel comunicare la diagnosi alla persona interessata.

**Perché per qualcuno forse sarebbe meglio non sapere subito di avere la SM?** E' stato dimostrato che il sapere di avere la SM peggiora notevolmente la propria “qualità di vita” (la percezione dell'insieme del proprio benessere fisico, psicologico e sociale), in maniera equivalente a quanto potrebbe peggiorarla la presenza di una moderata disabilità fisica.

Ci sono casi, inoltre, in cui è necessaria molta cautela nello svelare una diagnosi di SM, per esempio a persone minorenni, oppure instabili emotivamente, o infine prive di una rete di supporto familiare o affettivo. Il medico deve essere in grado di valutare le caratteristiche della persona che ha di fronte prima di “scegliere le parole adatte”.

#### - “Quanto” è giusto sapere?

La persona neo-diagnosticata dovrebbe arrivare a sapere tutto ciò che le è utile per prendere coscienza della malattia, riorganizzare e adattare la propria vita e prendere decisioni adeguate riguardo al proprio futuro.

### - “Come” andrebbe comunicata la diagnosi?

Oggi i medici sono d'accordo nell'evitare eufemismi (“malattia demielinizzante”, “infiammazione del sistema nervoso centrale”) e nell'usare **subito il termine “sclerosi multipla”**. Questo termine dovrebbe essere accompagnato da spiegazioni su che cosa sia realmente **la malattia (non necessariamente grave, non mortale, talvolta benigna, non guaribile, ma trattabile con nuovi farmaci efficaci; infine, una malattia per la quale la ricerca scientifica promette molto)**; un'informazione chiara, franca e realistica.

Le parole del medico devono includere un sentimento d'incoraggiamento e di speranza, ma egli non deve sottovalutare l'intelligenza della persona che ha di fronte, minimizzando eccessivamente la “serietà” di una malattia come la SM. E' molto importante che la diagnosi venga comunicata da un medico esperto nel campo della SM, in grado di spiegare al meglio tutte le caratteristiche della malattia.

**La diagnosi va comunicata direttamente alla persona**, accompagnata o meno da persone per lei significative, che possano fornire un supporto emotivo e aiutarla a comprendere meglio le spiegazioni del medico. Tuttavia, alcuni pazienti preferiscono essere da soli e il medico deve rispettare tale scelta.

### [Le esigenze del paziente affetto da SM](#)

L'esigenza di **essere informati** è dunque prioritaria per moltissime persone che hanno ricevuto la diagnosi di SM. Il medico e gli altri operatori professionali coinvolti (in primis l'infermiere) hanno il compito di concedere al paziente tutto il **tempo** necessario perché egli chiarisca i propri dubbi, anche in incontri successivi. Essi devono essere in grado di valutare e se necessario “correggere” le informazioni che la persona ha già. Devono anche **“insegnar loro” come scegliere le fonti di informazione**. Oggi è molto facile ottenere informazioni navigando su Internet, purtroppo non sempre veritiere. L'ideale è che siano disponibili informazioni specifiche sui vari argomenti di interesse (singoli sintomi come ad esempio fatica o disturbi visivi, lavoro ...), perché la persona possa selezionare gli argomenti su cui informarsi, poco alla volta, secondo le proprie esigenze.

Oltre ad una corretta informazione, **ci sono altre esigenze espresse dalle persone con SM:**

- la presenza di una figura professionale oltre al neurologo, ad esempio un'**infermiera specializzata in SM**, che rappresenti nei tempi immediatamente successivi alla comunicazione della diagnosi un altro riferimento affidabile del team, sempre disponibile a cui chiedere informazioni, spiegazioni, chiarimenti, indicazioni;
- la possibilità di disporre di un **supporto psicologico** già durante il processo diagnostico. Le persone con SM, infatti, spesso si rivolgono allo psicologo solo a distanza di diversi anni dalla comunicazione della diagnosi. In questi casi, la richiesta di aiuto origina più che altro

da difficoltà con la propria famiglia accentuate dal rapporto con la malattia cronica. Sarebbe invece utile che la comunicazione della diagnosi effettuata dal medico venisse affiancata da un supporto psicologico diretto a fornire una risposta ai bisogni emotivi immediati del paziente e dei familiari.

## **FOLLOW-UP DEL PAZIENTE CON CIS O SM**

### ***Il paziente con CIS***

Tutti i pazienti che vengono classificati come CIS, devono essere seguiti nel tempo attraverso uno stretto monitoraggio che consenta di:

- Cogliere evoluzioni cliniche: eventuali ricadute, progressione, comparsa di nuovi segni neurologici subclinici;
- Rilevare evoluzioni del quadro neuro-radiologico: comparsa di nuove lesioni iperintense in T2 e di lesioni captanti gadolinio;
- Identificare la conversione da CIS a SM secondo criteri radiologici (McDonald 2001, Polman 2005) e/o clinici (ricaduta), nel minor tempo possibile.

Il follow-up dei pazienti che potrebbero sviluppare una SM viene gestito in ambito ambulatoriale o in DH/DS a seconda delle esigenze. In entrambi i casi, il percorso consigliato comprende:

1. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc entro 3 mesi rispetto alla prima RM eseguita (che spesso coincide con l'esordio clinico);  
a seguire:
2. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc nel corso dei primi 2 anni al 6°, 12° e 24° mese;
3. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc e visita neurologica annuale dopo il 2° anno;
4. Visite neurologiche con esami in visione dopo ogni RM.

### ***Il paziente con SM neo diagnosticata***

Tutti i pazienti classificati come SM, che non assumono terapie modificanti il decorso, vengono seguiti in ambito ambulatoriale e sono invitati ad effettuare i seguenti controlli:

1. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc annuale;
2. visita neurologica trimestrale c/o ambulatorio dedicato con esami in visione.

Nel caso di ricaduta clinica il paziente SM può rivolgersi direttamente al Centro SM attraverso un contatto telefonico. Tale percorso facilitato consente di programmare rapidamente (entro 48 ore) una visita neurologica urgente e, se necessario, di effettuare la terapia dell'evento acuto.

### ***Il paziente con SM che inizia una terapia con immunomodulanti/immunosoppressori***

Il follow-up del paziente SM che inizia una terapia con immunomodulanti/immunosoppressori può essere gestito in una prima fase in DO-DH poi in DS o ambulatorialmente.

Il percorso seguito presso il “Centro SM” comprende:

1. Colloquio informativo. Il paziente deve poter partecipare alla scelta terapeutica a seconda delle proprie esigenze lavorative e famigliari, nel rispetto dei valori individuali, ma nello stesso tempo deve essere indirizzato alla scelta del farmaco indicato alla sua condizione clinica;
2. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc prima dell’inizio della terapia (se non ha concluso recentemente l’iter diagnostico). Questa valutazione strumentale è di fondamentale importanza poiché rappresenta il punto di partenza con cui confrontare i successivi controlli in corso di trattamento. Il clinico deve considerare l’evoluzione/la stabilità radiologica come significativo, sebbene non sufficiente, parametro di risposta ai trattamenti;
3. Visita neurologica basale con somministrazione di scale di misurazione (EDSS, eventualmente MSFC);
4. Esami di laboratorio: batteria pre-trattamento;
5. Addestramento alla somministrazione del farmaco;
6. Follow-up primo anno:
  - a. Valutazione della tollerabilità del farmaco dell’aderenza alla terapia al 1°, 3°, 6° e 12° mese;
  - b. Esami di laboratorio al 1°, 3°, 6° e 12° mese;
  - c. Visita neurologica, EDSS al 3°- 6° e 12° mese;
  - d. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc al 12° mese secondo bisogno.
7. Follow-up dal 2° anno in poi:
  - a. Esami di laboratorio ogni 6 mesi;
  - b. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc in base alla valutazione clinica;
  - c. visita neurologica semestrale ambulatoriale con esami in visione;

Nel caso di ricaduta clinica il paziente SM si rivolge direttamente al Centro SM.

### ***Assistenza psicologica***

In base alle necessità del singolo, il percorso adottato presso i Centri SM offre la possibilità di un’assistenza psicologica.

In diversi momenti della storia clinica il paziente può richiedere un supporto psicologico che lo aiuti ad affrontare i problemi connessi alla malattia: fase diagnostica, comunicazione di diagnosi, inizio o proseguimento di una terapia cronica, disagio sociale o sul luogo di lavoro, problematiche affettive o familiari, ecc.

Sarebbe auspicabile che il team del Centro SM comprendesse la figura dello/a **psicologo/a dedicato/a alla SM** per colloqui individualizzati secondo le esigenze del caso (generalmente 5-6 incontri a cadenza bisettimanale).

## MULTIDISCIPLINARIETÀ

### *TEAM definizione:*

Il paziente è sempre al centro delle attività di un team multidisciplinare di specialisti. Il team leader è costituito da neurologo, fisiatra, infermiere dedicato, psicologo, fisioterapista, logopedista. Il team allargato che collabora in rete è costituito da urologo, neurooftalmologo, endocrinologo, gastroenterologo, andrologo, ginecologo, sessuologo, pneumologo, cardiologo, ma anche famiglia, caregivers e servizi sociali che collaborano per venire incontro alle diverse problematiche presentate da ogni singolo paziente.

### *Supporto specialistico per la gestione del paziente sia nel momento della diagnosi sia durante il follow-up*

L'apporto di numerose figure specialistiche coordinate ed integrate fra loro è di fondamentale importanza al momento della diagnosi e durante il follow-up, per affrontare i numerosi problemi posti dalla malattia e per adeguare al singolo caso il progetto terapeutico.

- **Oculista:** valutazione clinica e strumentale, all'esordio e ogniqualvolta si presentino disturbi neurooftalmologici acuti;
- **Urologo:** valutazione clinica e funzionale dei disturbi genito-urinari; lo studio dei disordini minzionali prevede:
  - Esame urine;
  - Urinocoltura;
  - Ecoscan per valutazione ristagno post-minzionale;
  - Ecografia renale e vie urinarie.A seguire:
  - Visita urologia;
  - Flussimetria e valutazione urodinamica, se indicati;
  - Avvio di terapia sintomatica in base al disturbo funzionale;
  - Eventuale addestramento all'auto-cateterismo;
  - Riabilitazione del piano perineale.
- **Endocrinologo:** valutazioni funzionali e strumentali funzione tiroidea. Il percorso endocrinologico prevede:
  - Esame della funzionalità tiroidea con autoanticorpi;
  - Visita endocrinologica con eco tiroide;
  - Agoaspirato tiroideo se indicato;
  - Avvio terapie se indicato.
- **Ginecologo:** la consulenza ginecologica può essere richiesta per le seguenti indicazioni:
  - disturbi mestruali;

- adeguata contraccezione;
- pianificazione gravidanza;
- parto;
- puerperio.

La collaborazione con il ginecologo diventa importante nelle pazienti con SM al fine di permettere loro una completa realizzazione di sé come donne.

- **Psichiatra:** valutazione per disturbi dell'affettività, disturbi di personalità; intervento urgente in caso di episodio depressivo acuto;
- **Fisiatra:** valutazione e presa in carico secondo progetti finalizzati. La Riabilitazione comprende un complesso di interventi orientati a contrastare gli esiti dei deficit, sostenere il raggiungimento dei livelli massimi di autonomia fisica, psichica e sociale, promuovere il benessere psichico e la più ampia espressione della vita relazionale ed affettiva. Fin dalla prima visita si ha una "presa in carico" totale del paziente; viene programmata un'osservazione seriata nel tempo caratterizzata da controlli clinici programmati per seguire l'andamento clinico e le modificazioni legate alla malattia. Questa modalità di approccio consente l'individuazione delle criticità della malattia in ogni singolo paziente, la possibilità di osservare e prevedere l'andamento della malattia nel singolo soggetto, adattare il progetto alle modifiche cliniche e subcliniche. Si attiva in questo modo un meccanismo di coping, lavorando su un progetto in una malattia che è di per sé disprogettuale;
- **Neurofisiologo clinico:** studio funzionale multimodale, altri accertamenti in base al problema (es. EMG sfintere anale, PESS n. pudendo) e trattamenti specifici (Tossina);
- **Foniatra/logopedista:** valutazione della disartria, disfagia, progetto logopedico riabilitativo e studio della deglutizione;
- **Chirurgo proctologo:** visita, manometria rettale, terapia sintomatica della stipsi, rieducazione del piano perineale;
- **Cardiologo:** visita e ecocardiogramma;
- **Altri specialisti:** dermatologo, ematologo, reumatologo, nutrizionista, ecc.





# TERAPIE SPECIFICHE E PERCORSI

## TERAPEUTICI

Per ogni persona affetta da SM viene assicurato un trattamento personalizzato, secondo le più aggiornate linee guida condivise a livello internazionale.

È possibile distinguere tre campi di applicazione per il trattamento farmacologico della SM:

- 1) le terapie di fondo, *disease modifying drugs* (DMD),
- 2) il trattamento delle recidive,
- 3) la terapia sintomatica.

I farmaci DMD rappresentano un punto di forza nel trattamento della SM, con il principale obiettivo di prevenire o ritardare il più possibile la progressione della malattia e la comparsa di ricadute e, quindi, di modificare la storia naturale della SM. In sintesi, il bersaglio delle terapie DMD è principalmente la modulazione dell'infiammazione immuno-mediata che è prevalentemente correlata ai Linfociti-T. I linfociti attivati attraversano la barriera ematoencefalica e avviano la cascata infiammatoria che contribuisce al processo della demielinizzazione multifocale e del danno assonale.

Tra i trattamenti DMD vengono individuate tre classi principali:

- **farmaci immunomodulanti,  $\beta$  IFN e GA** [35-38]
- **farmaci immuno-soppressori, MITOXANTRONE** [39]
- **farmaci biologici di nuova introduzione, NATALIZUMAB (TYSABRI®)** [40-44].

## FARMACI AUTORIZZATI

### Interferone $\beta$ 1a e $\beta$ 1b

#### DESCRIZIONE FARMACO

Interferone beta 1a - L03AB07

Avonex® (Dompè) 30 mcg/0,5 ml soluzione i.m.

Rebif® (Merk Serono) 22 e 44 mcg soluzione s.c.

Interferone beta 1b - L03AB08

Betaferon® (Bayer) 250 mcg/ml s.c.

Classe A - Tipo di ricetta: RR

◆ il farmaco è prescrivibile a carico del SSN con Nota AIFA 65

#### INDICAZIONI

##### Interferone $\beta$ 1a

Indicato nella forma RRMS sia per ridurre la frequenza delle esacerbazioni cliniche, sia per rallentare la progressione della disabilità fisica. (L'Avonex è anche indicato per pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizzante, se sono state escluse altre diagnosi e se c'è un alto rischio di sviluppare la SM clinicamente definita).

##### Interferone $\beta$ 1b

Indicato nella forma RRMS per ridurre la frequenza delle recidive e nella SPMS in fase attiva della malattia.

#### ► BENEFICI

##### Interferone $\beta$ 1a

La sua efficacia è stata dimostrata nella riduzione del rischio di ricadute e nel rallentare la progressione della disabilità in RRMS; effetti significativi sono stati evidenziati nel diminuire la probabilità di sviluppo della SM clinicamente definita in pz che hanno mostrato un primo evento demielinizzante.

##### Interferone $\beta$ 1b

Il farmaco si è dimostrato efficace nel diminuire la frequenza delle esacerbazioni, aumentare il tempo della prima ricaduta, rallentare l'aumento dell'area totale delle lesioni valutata all'MRI in pazienti con RRMS; effetti significativi si sono osservati nella riduzione del valore di EDSS, del tasso di ricadute e del volume delle lesioni all'MRI in SPMS.

#### ► RISCHI PRINCIPALI

- Sintomi simil-influenzali (mialgia, affaticamento, malessere generalizzato, mal di testa e febbre)
- Reazioni al sito di iniezione (eritema, dolore, gonfiore, e lesione alla cute)
- Disturbi comportamentali (depressione e tentativi di suicidio)
- Fenomeni autoimmuni (sviluppo di anticorpi anti-tiroide, contro antigeni nucleari e muscolari, disfunzioni tiroidee e epatiche, miastenia gravis, lupus eritematosus sistemico)
- Comparsa di anticorpi neutralizzanti (NAbs)

## Glatiramer acetato

### DESCRIZIONE FARMACO

Immunostimolanti - L03AX13

Copaxone® (Teva pharma) 20 mg polvere per iniez. s.c.

Classe A - Tipo di ricetta: RR

◆ il farmaco è prescrivibile a carico del SSN con Nota AIFA 65

#### ► BENEFICI

Il farmaco ha riportato significativi miglioramenti nella riduzione della frequenza di ricadute nei pz con RRMS, specialmente in quelli con minima disabilità neurologica all'inizio del trattamento; effetti significativi sono stati evidenziati nella riduzione dello sviluppo di nuove lesioni T-1 in accrescimento riportate all'MRI.

## Mitoxantrone

### DESCRIZIONE FARMACO

Antracicline e sostanze correlate - L01DB07

Novantrone® (Meda Pharma) 2 mg/ml soluzione per infusione e.v.

Classe H - Tipo di ricetta: Osp

#### ► BENEFICI

Il farmaco è risultato efficace nel ridurre la frequenza delle ricadute e la disabilità neurologica in pz con SPMS ma anche in pz con RRMS in peggioramento.

### INDICAZIONI

Indicato per ridurre la frequenza delle recidive in pazienti deambulanti (cioè in grado di camminare senza aiuto) affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante, con fasi di remissione, caratterizzata da almeno due attacchi di disfunzione neurologica nel precedente periodo di due anni.

#### ► RISCHI PRINCIPALI

- Reazioni al sito di iniezione (dolore, eritema e indurimento della pelle)
- Reazioni idiosincrasiche meno frequenti (vampate, dispnea, palpitazione e ansia)
- Altre reazioni in seguito ad una terapia prolungata (lipoatrofia, linfadenopatia e alterazione dei parametri ematologici e epatici)

### INDICAZIONI

Indicato nei pazienti ambulatoriali (non ancora costretti alla sedia a rotelle) affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia; questa fase viene definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi.

#### ► RISCHI PRINCIPALI

- Cardiotoxicità in seguito a captazione dal farmaco da parte dei miociti e formazione di chelati con il ferro
- Alterazioni ematologiche (leucopenia, neutropenia, anemia e trombocitopenia)
- Infezioni del tratto urinario; nausea; amenorrea; alopecia

## Natalizumab

### DESCRIZIONE FARMACO

Immunosoppressori selettivi - L04AA23

Tysabri® (Biogen Dompè) 300 mg 15 ml soluzione per infusione e.v.

Classe H - Tipo di ricetta: Osp

◆ il farmaco è sottoposto a monitoraggio tramite Registro AIFA

### ► BENEFICI

Il natalizumab è stato studiato in pazienti affetti da SM, in due studi di fase III randomizzati in doppio cieco l'AFFIRM [45] e il SENTINEL [46]. Entrambi gli studi hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel rallentare la progressione della malattia, nel ridurre le ricadute, e nel migliorare i parametri MRI. Attualmente non è possibile affermare con certezza che il natalizumab sia più efficace dell'interferone  $\beta$ . Infatti, gli studi condotti per quest'ultimo, sono difficilmente confrontabili con quelli del natalizumab. Pertanto, al fine di dichiarare la superiorità di un trattamento rispetto all'altro risulta indispensabile uno studio testa a testa attualmente non ancora disponibile [43].

### INDICAZIONI

Indicato come monoterapia disease-modifying nella sclerosi multipla recidivante - remittente ad elevata attività nei pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante la terapia con interferone-beta, oppure nei pazienti con sclerosi multipla recidivante remittente grave ad evoluzione rapida.

### ► RISCHI PRINCIPALI

- Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)
- Danno epatico
- Altri effetti avversi: emicrania, fatica, infezioni del tratto urinario, depressione, artralgia e infezioni del tratto respiratorio

## FARMACI UTILIZZATI OFF LABEL

Nella terapia della SM, accanto alle terapie già registrate e basate su trial clinici randomizzati, vengono comunemente utilizzati altri trattamenti che, pur non disponendo di studi controllati, sono ormai da tempo entrati nell'uso corrente: Ciclofosfamide e Azatioprina, più raramente Methotrexato, in alcuni casi molto selezionati, Immunoglobuline endovena umane ad alta dose e plasmaferesi [47-50].

### Azatioprina

#### DESCRIZIONE FARMACO

Altri immunosoppressori- L04AX01  
Azafor® (Sofar), Azatioprina Hexal® (Hexal),  
Azatioprina Well (GSK) e Immunoprin (Ebewe Italia) 50 mg cpr.

Classe A - Tipo di ricetta: RR e RNR

#### ► BENEFICI

Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza delle ricadute ma non è chiaro se questo beneficio clinico prevale sul rischio di tossicità.

#### INDICAZIONI

Non autorizzati per il trattamento della SM, bensì utilizzati "off-label" in un ristretto numero di pazienti, sia con decorso moderato che severo, o con frequenti ricadute.

#### ► RISCHI PRINCIPALI

- Nausea, vomito, anemia aplastica, ulcerazioni delle mucose
- Raro rischio di neoplasie
- Alterazione del metabolismo epatico (colestasi)

### Ciclofosfamide

#### DESCRIZIONE FARMACO

Analoghi delle mostarde azotate – L01AA01  
Endoxan Baxter® (Baxter) 50 mg cpr.

Classe A - Tipo di ricetta: RNR

#### ► BENEFICI

Alte dosi del farmaco in terapia combinata con ACTH hanno riportato una stabilizzazione nella SM progressiva; dosi pulsanti del farmaco ad intervalli mensili sono state valutate per il trattamento della forme progressive ma il regime della terapia risulta essere troppo tossico per una terapia a lungo termine per pz con SM; inoltre trattamenti mensili hanno riportato benefici nel trattamento della RRMS ma non sono statisticamente significativi.

#### INDICAZIONI

Non autorizzati per il trattamento della SM, bensì utilizzati "off-label" in un ristretto numero di pazienti, sia con decorso moderato che severo, o con frequenti ricadute.

#### ► RISCHI PRINCIPALI

- Alopecia
- Cistite emorragica
- Nausea, vomito
- Anemia aplastica
- Raro rischio di neoplasie

## Metotrexato

### DESCRIZIONE FARMACO

Analoghi dell'acido folico - L01BA01  
Diverse specialità medicinali, vari dosaggi.

Classe A/H - Tipo di ricetta: RNR/OSP

### INDICAZIONI

Non autorizzati per il trattamento della SM, bensì utilizzati "off-label" in un ristretto numero di pazienti, sia con decorso moderato che severo, o con frequenti ricadute.

### ► BENEFICI

La terapia con il metotrexato ha mostrato un rallentamento della progressione della malattia nella SPMS.

### ► RISCHI PRINCIPALI

- Polmonite
- Cirrosi
- Nausea, vomito
- Anemia aplastica
- Raro rischio di neoplasie

Le immunoglobuline trovano indicazione come trattamento di II linea da riservare a pazienti che non rispondono ad altre terapie, che hanno controindicazioni per altri trattamenti o in corso di gravidanza/puerperio. Alcuni studi hanno dimostrato un'efficacia delle immunoglobuline sulla riduzione delle ricadute, riduzione della progressione di disabilità [51;52].

In casi particolarmente severi, casi di SM aggressiva "no responder" alle terapie correnti, può essere indicato trapianto di midollo autologo [53], secondo un protocollo concordato con gli ematologi.

## TRATTAMENTO DELLA RRMS

### *Farmaci utilizzati come prima linea di trattamento*

Interferone  $\beta$  (IFN  $\beta$ ) e glatiramer acetato (GA) vengono utilizzati come prima linea di trattamento per la SM, sulla base di forti evidenze derivanti da numerosi trial di fase III [54-61].

L'IFN  $\beta$  viene impiegato come prima linea di trattamento della RRMS ed è disponibile in tre differenti formulazioni: IFN  $\beta$ -1a 6MU (30  $\mu$ g) per iniezione i.m. settimanale (Avonex®), IFN  $\beta$ -1a 22 e 44  $\mu$ g per iniezione s.c. 3 volte alla settimana (Rebif®) e IFN  $\beta$ -1b 8 MU (250  $\mu$ g) per iniezione s.c. a giorni alterni (Betaferon®, Extavia®). Avonex® Betaferon® sono approvati anche per il trattamento delle forme CIS.

Il glatiramer acetato (Copaxone®) è un polipeptide aminoacidico costituito da una sequenza di quattro amminoacidi (tirosina, glutammato, alanina e lisina). Questo farmaco è approvato per il trattamento della RRMS con una dose giornaliera di 20  $\mu$ g per iniezione s.c.

I trattamenti immunomodulanti approvati hanno dimostrato un'efficacia tra loro comparabile in termini di riduzione di ricadute, rallentamento della progressione di disabilità e riduzione del carico lesionale e dell'attività di malattia alla RM. Studi clinici di comparazione mostrano risultati

contraddittori che risentono delle numerose differenze metodologiche (durata dello studio, *end-point* scelti, caratteristiche dei pazienti., via di somministrazione, dose ecc.).

Sebbene sia possibile comparare tali studi tramite i principi dell'*Evidence Based Medicine*, la fonte di dati più attendibile per confrontare l'efficacia dei diversi farmaci è rappresentata dagli studi testa a testa.

Attualmente sono stati condotti 5 trial che hanno confrontato in modo diretto i farmaci di prima linea per la RRMS: EVIDENCE [61], INCOMIN [60], REGARD [62], BECOME [63] e BEYOND [64]. Per maggiori dettagli si veda Tabella 3.

**Tabella 3** Principali trial testa-a-testa dei farmaci DMD nella RRMS

Trial (anno)	Trattamenti a confronto	Risultati principali
EVIDENCE [61] (2002)	Rebif 44 vs. Avonex	<p>A favore del Rebif 44:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- più alta % di pz liberi da ricadute a 24 e 48 settimane;</li> <li>- minori lesioni attive all'MRI;</li> </ul> <p>A favore dell'Avonex:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- minori reazioni al sito di iniezione;</li> <li>- minori alterazioni degli enzimi epatici;</li> <li>- minore alterazione della conta leucocitaria;</li> <li>- minore formazione dei NAb</li> </ul>
INCOMIN [60] (2002)	Betaferon vs. Avonex	<p>A favore del Betaferon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- più alta % di pz liberi da ricadute a 2 anni;</li> <li>- minori lesioni attive all'MRI;</li> <li>- più lenta progressione della malattia</li> </ul>
REGARD [62] (2008)	Rebif 44 vs. Copaxone	<p>A favore del Rebif 44:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- minor numero di lesioni Gd+;</li> </ul> <p>Nessuna differenza tra i due farmaci per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- numero e nuove lesioni T2 e T1;</li> <li>- % complessiva di reazioni avverse;-</li> </ul>
BECOME (2007)	Betaferon vs. Copaxone	<p>Nessuna differenza tra i due farmaci per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tasso di ricadute annuo</li> <li>- progressione della disabilità</li> <li>- esiti MRI</li> </ul>
BEYOND [64] (2008)	Betaferon 500 µg vs. 250 µg Betaferon vs. Copaxone	<p>Nessuna differenza tra i trattamenti per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rischio di ricadute;</li> <li>- esiti MRI</li> </ul>

### **Farmaci utilizzati come seconda linea di trattamento**

I due trattamenti farmacologici registrati per la SM, e impiegati prevalentemente come seconda linea per la RRMS, sono il mitoxantrone (Novantrone®) e il natalizumab (Tysabri®).

Il mitoxantrone viene impiegato nella SM in virtù della sua azione immunosoppressiva verso i linfociti T, B e verso i macrofagi. Diversi trial hanno confermato l'efficacia del mitoxantrone nella RRMS e nella SPMS, in particolare nei decorsi caratterizzati da un'alta attività e da un rapido peggioramento della malattia. Nei casi con una SM grave con alta attività, il mitoxantrone può



essere utilizzato già come trattamento di prima linea, nell'ottica della induction therapy (si veda paragrafo INDUCTION VS ESCALATION THERAPY).

Inoltre, il mitoxantrone può costituire una valida alternativa terapeutica per tutti quei pazienti con RRMS non rispondenti a IFN  $\beta$  o GA.

Il natalizumab rappresenta il primo anticorpo monoclonale indicato per il trattamento della RRMS e approvato da FDA nel 2004. Dopo il ritiro del farmaco per problemi di sicurezza, è stato riammesso sul mercato sia statunitense sia europeo nel 2006 con strette limitazioni d'impiego. La sua principale azione si esplica attraverso l'inibizione della migrazione dei linfociti T dal circolo sanguigno al sistema nervoso centrale.

Il natalizumab oltre ad essere indicato come trattamento di seconda linea nei pazienti non *responder* ai DMD è indicato anche per le forme di SM più aggressive e a rapida progressione come trattamento di prima linea.

Oltre ai trattamenti citati, come terapia di seconda linea per la RRMS, trovano impiego anche altri farmaci immunosoppressori non esplicitamente indicati per la SM, quali azatioprina, metotrexato e ciclofosfamide.

## TRATTAMENTO DELLE FORME PROGRESSIVE DELLA SM

Diversi agenti terapeutici sono stati testati per le forme progressive di SM senza tuttavia mostrare risultati promettenti. L'IFN  $\beta$  1b è risultato efficace nella SPMS solo nel sottogruppo di pazienti con attività di malattia [65-67], pertanto è indicato nei pazienti con SPMS che presentano ancora ricadute [68]. La terapia a base di GA non ha mostrato alcun miglioramento clinico significativo nei pazienti con SMPS [69].

Il mitoxantrone (Novantrone®) è approvato nella SPMS alla dose cumulativa di 140 mg/ m<sup>2</sup>, raggiunta con vari protocolli di somministrazione. Tuttavia, non esistono dati robusti che dimostrino l'efficacia del mitoxantrone nei pazienti con SPMS caratterizzata da un lento peggioramento della disabilità senza ricadute. Pertanto il farmaco dovrebbe essere utilizzato nei casi in cui l'attività infiammatoria sia clinicamente evidente (ricadute, rapido peggioramento della disabilità) o dimostrata dall'MRI (Lesioni Gd+).

Non sono disponibili, al momento attuale, farmaci di provata efficacia per la PPMS. Alcuni trial con i farmaci attualmente registrati per la SM non hanno mostrato evidente beneficio nei confronti nel rallentare la progressione della malattia [70;71].

[72-76]

## QUANDO INIZIARE LA TERAPIA

La presenza di danno assonale precoce e irreversibile nei pazienti con SM [77-79], e la riduzione del beneficio di un trattamento farmacologico ritardato, suggeriscono che i farmaci DMD dovrebbero essere iniziati in una fase precoce della malattia, anche subito dopo un primo episodio clinico di demielinizzazione (CIS).

Recenti studi hanno confermato l'importanza di avviare **tempestivamente il trattamento farmacologico** [80;81], per maggiori dettagli si veda Tabella 4.

**Tabella 4** Principali trial a sostegno del trattamento precoce con DMD

Trial (anno)	Trattamento	Risultati principali
CHAMPS [82] 2000	Avonex vs placebo	- ritardo di 9-13 mesi nel tempo di comparsa del secondo attacco risulta - miglioramenti sui parametri MRI.  A favore del Betaferon:
BENEFIT[30;83;84] 2007	Betaferon vs placebo	- minor % di conversione di CIS in CDMS (SM Clinicamente Definita da un secondo attacco clinico o aumento di almeno 1,5 EDSS); - più lenta progressione della malattia a due anni. - il rischio di progressione della malattia viene ridotto del 40% in un periodo di 3 anni, in termini di peggioramento della scala EDSS
ETOMS [31] 2001	Rebif 22 vs placebo	A favore del Rebif 22: - minor % di conversione di CIS in CDMS.
PRECISE [85] 2009	Copaxone vs placebo	A favore del Copaxone: - minore rischio di sviluppare clinicamente la SM (basata su un secondo attacco clinico).
REFLEX 2010	Rebif 44 2vv/sett. vs 1vv/sett vs placebo	Studio in corso

## INDUCTION VS ESCALATION THERAPY

L'approccio terapeutico nella pratica clinica può realizzarsi attraverso 2 modalità : l'*escalation therapy* (1) e l'*induction therapy* (2) [86-88].

L'*escalation therapy*, schema di riferimento piramide terapeutica, rappresenta una strategia che prevede come prima linea di terapia interferone  $\beta$  e glatiramer acetato e in caso di risposta inadeguata aumento di dosaggio o passaggio ad altro immunomodulante. Una seconda linea di trattamento prevede l'utilizzo di immunosoppressori, quali mitoxantrone, ciclofosfamide e natalizumab. Dal momento che questi farmaci hanno una efficacia relativa e considerato che una certa quota di pazienti potrebbe proseguire tale terapia nonostante la progressione della malattia, è necessario evitare ritardi nella scelta del trattamento ottimale per ovviare all'accumulo di disabilità. La combinazione di agenti immunomodulanti e immunosoppressori rappresenta un ulteriore passaggio nell'*escalation therapy*, ma ad oggi non ci sono evidenze di efficacia.

Il trapianto di midollo osseo (*Bone Marrow Transplantation*, BMT) rappresenta un'opzione per casi selezionati per severità e mancanza di risposta ai correnti trattamenti.

L'*induction therapy* rappresenta un approccio molto più aggressivo al trattamento della RRMS. Questa strategia si basa sull'uso di un trattamento intenso e di breve durata con

immunosoppressori, mitoxantrone, seguito da un trattamento di mantenimento con immunomodulanti, una volta che è stata raggiunta la stabilizzazione clinica della malattia [88]. Questa strategia di trattamento è particolarmente raccomandata per quelle forme di RRMS aggressiva che, sebbene non codificate precisamente in letteratura, mostrano un decorso veloce e acuto con comparsa di disabilità in un lasso di tempo inferiore a un mese. Tuttavia, va considerato che questo approccio, se da un lato permette una maggiore efficacia del trattamento, dall'altro espone il paziente a una maggiore probabilità di effetti avversi gravi [80].

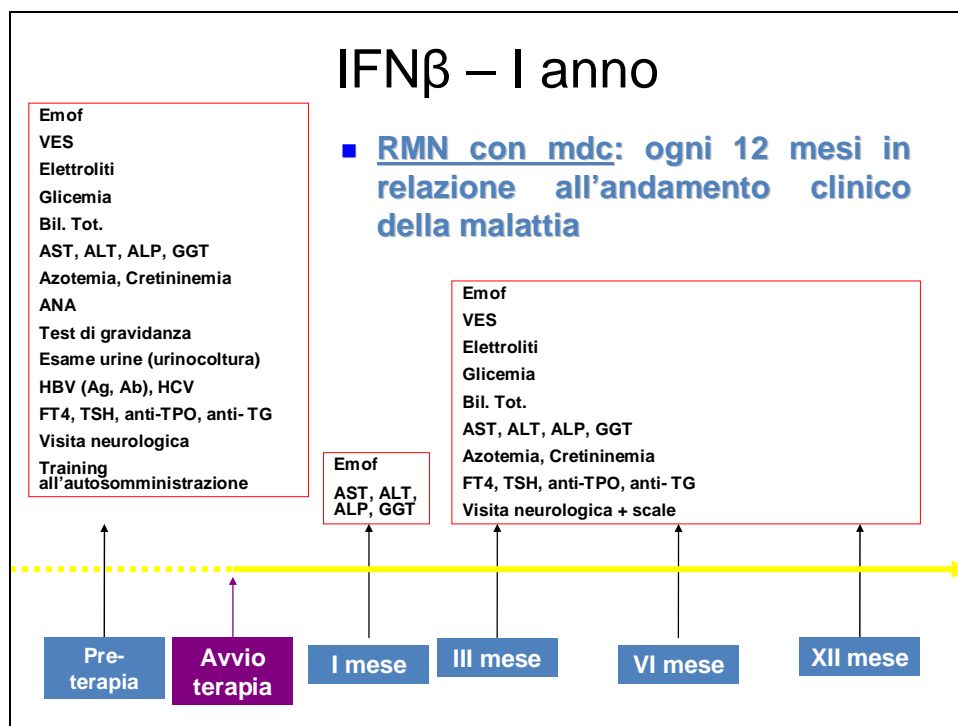
## ELEMENTI PER USO APPROPRIATO DEI FARMACI

Si rimanda all'ALLEGATO N. 3  
Elementi per uso appropriato dei farmaci nella SM.

## IMMUNOMODULANTI

### Preparazione del paziente al trattamento con interferone e follow-up in corso di terapia

Figura 1. Percorso terapeutico per l'interferone

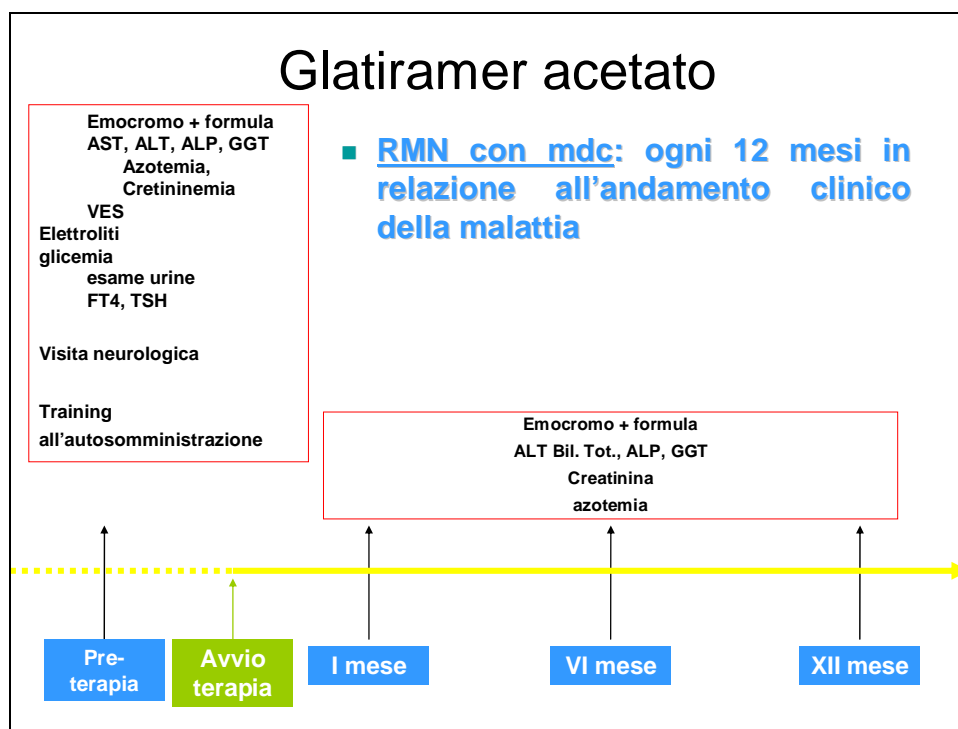


- a. Colloquio informativo sui farmaci disponibili e loro caratteristiche esteso anche ai familiari;
- b. Esami di laboratorio pre-terapia (Figura 1):
  - a. Emocromo + formula,
  - b. funzionalità epatica e renale,

- c. glicemia,
  - d. HCV e HBV,
  - e. ANA,
  - f. esame urine,
  - g. FT4, TSH,
  - h. anticorpi anti-perossidasi e anti-tireoglobulina,
  - i. beta-HCG,
- c. Valutazione endocrinologica + ecografia tiroidea (se necessaria);
  - d. Visita psichiatrica (se presente depressione);
  - e. Visita neurologica basale;
  - f. RM cerebrale e cervicale senza e con mezzo di contrasto, se non già di recente eseguita dal paziente;
  - g. Addestramento alla somministrazione del farmaco e norme igienico-infermieristiche:
    - a. Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, consegna di materiale informativo,
    - b. Modalità di auto-somministrazione, sotto la guida dell'infermiera,
    - c. Guida alla gestione degli effetti collaterali e indicazioni per minimizzarli,
  - h. Follow-up primo anno. Ogni paziente è seguito attraverso DH/DS:
    - a. Al 1°, 3°, 6° e 12° mese,
      - i. Valutazione della tollerabilità del farmaco e aderenza alla terapia,
      - ii. esami di laboratorio,
    - b. Almeno 6° e 12° mese:
      - i. Visita neurologica EDSS,
    - c. Al 12° mese:
      - i. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc.
  - i. Follow-up dal 2° anno in poi. Ogni paziente viene seguito attraverso l'ambulatorio dedicato alla SM e viene invitato ad effettuare i seguenti controlli:
    - a. Esami di laboratorio ogni 6 mesi
    - b. RM cerebrale e cervicale senza e con mdc almeno ogni 2 anni e comunque in base al decorso clinico
    - c. visita neurologica semestrale ambulatoriale.

## Preparazione del paziente al trattamento con glatiramer acetato e follow-up in corso di terapia

Figura 2 Percorso terapeutico per il glatiramer acetato



- 1) Colloquio informativo sui farmaci disponibili e loro caratteristiche estesi anche ai familiari;
- 2) Esami di laboratorio pre-terapia (Figura 2):
  - a) Emocromo,
  - b) funzionalità epatica e renale,
  - c) glicemia,
  - d) esame urine,
  - e) FT4, TSH.
- 3) visita neurologica EDSS;
- 4) anamnesi per storia di allergia ed eventuale visita allergologica;
- 5) RM cerebrale e cervicale senza e con mezzo di contrasto, se non già di recente eseguita dal paziente;
- 6) Addestramento alla somministrazione del farmaco e norme igienico-infermieristiche:
  - a) Spiegazione dei meccanismi d'azione del farmaco, consegna di materiale informativo,
  - b) Modalità di auto-somministrazione, sotto la guida dell'infermiera,
  - c) Guida alla gestione dei possibili effetti collaterali,
- 7) Follow-up: controlli da eseguire ogni 12 mesi:
  - a) funzionalità epatica,
  - b) visita neurologica EDSS,
  - c) valutazione della compliance e della tollerabilità del farmaco: controllo siti di iniezione.

## IMMUNOSOPPRESSORI

### *Preparazione del paziente al trattamento con immunosoppressori e follow-up in corso di terapia*

- 1) Colloquio informativo esteso ai familiari sui farmaci disponibili, loro caratteristiche e possibili rischi a breve e lungo termine;
- 2) La scelta di un trattamento immunosoppressivo implica la necessaria considerazione del potenziale rischio di infertilità e di teratogenicità, di cui il paziente con sclerosi multipla deve essere informato. È utile programmare un ulteriore colloquio preliminare con il singolo e/o di coppia mirato a:
  - Valutazione del desiderio di procreazione.
  - Programmazione concordata della genitorialità in relazione al tipo e alla durata del trattamento.

Nella donna affetta da SM sono indicati i seguenti provvedimenti:

- a) valutazione ginecologico-ostetrica (PAP test),
- b) contraccezione,
- c) se in età fertile, coinvolgimento di Centro Esperto per conservazione dell'ovocita.

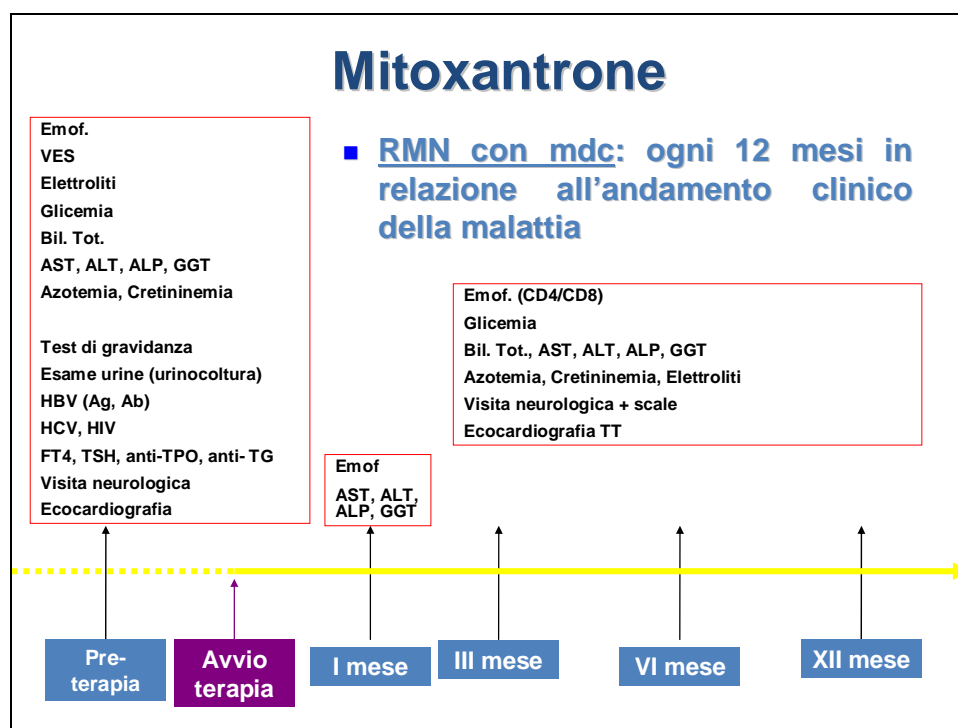
Nell'uomo affetto da SM sono indicati i seguenti accertamenti:

- d) spermioγραμμα,
  - e) eventuale deposito del seme,
- 3) Esami ematochimici:
    - a) VES,
    - b) Elettroliti,
    - c) Glicemia,
    - d) Bilirubina totale,
    - e) AST, ALT, ALP, GGT,
    - f) Azotemia, Creatinemia,
    - g) Test di gravidanza,
    - h) Esame urine (urinocoltura),
    - i) HBV (Ag, Ab),
    - j) HCV, HIV,
    - k) FT4, TSH, anti-TPO, anti-TG.
  - 4) Esami strumentali:
    - a) Rx torace,
    - b) Ecografia addome sup. e inf.,
    - c) Visita cardiologica + ECG, Ecocardiografia trans-toracica (Mitoxantrone),

- d) Visita urologica e valutazione ristagno post-minzionale, uroflussimetria (Ciclofosfamide),
- 5) Visita neurologica EDSS;
- 6) Eventuale valutazione neuropsicologica;
- 7) Eventuale visita psichiatrica;
- 8) RM cerebrale e cervicale senza e con mezzo di contrasto prima dell'inizio di terapia;
- 9) Firma del consenso al trattamento (in cartella clinica).

## Mitoxantrone

**Figura 3** Percorso terapeutico per il mitoxantrone



## Protocollo di somministrazione

Terapia infusione:

- a. dose di 8-10 mg/mq ogni 28 gg per 3-5 mesi (fase induttiva)
- b. seguito da 10-12 mg/mq ogni 3 mesi (terapia di mantenimento).

Esistono diversi schemi di trattamento e dosaggio variabili compresi fra 5, 8, 10, 12 mg/mq [89]

Prima della terapia, infondere farmaci antiemetici ad es. tropisetron cloridrato 5 mg.

Al domicilio metoclopramide al bisogno o tropisetron per via orale.

Al termine dell'infusione, effettuare lavaggio della via venosa di accesso con fisiologica 250 cc

## Monitoraggio ed esami serati

Esami di laboratorio (Figura 3):

- emocromo, funzionalità epatica e renale dopo 10-21 gg. dall'infusione

Provvedimenti necessari:

- ripetere l'emocromo in caso di leucopenia;
- ridurre la dose al 70%-50% se al nadir  $WBC < 2000$  e linfociti  $< 1000$ ;
- attento monitoraggio ematologico.

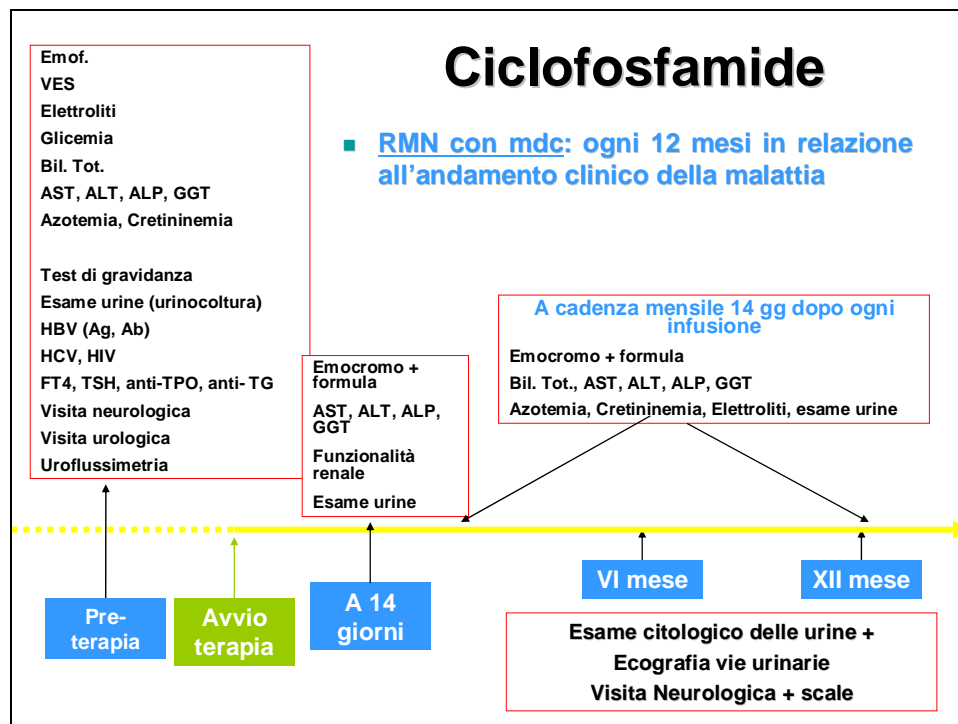
- monitoraggio cardiologico (Ecocardiografia ogni 3-6 mesi per controllo FE)

Provvedimenti necessari:

- sospendere il trattamento se FE scende sotto il 50% o se riduce del 15% rispetto al valore basale;
- monitorare per 2 anni il paziente dalla fine del trattamento.

## Ciclofosfamide

Figura 4 Percorso terapeutico per la ciclofosfamide



## Protocollo di somministrazione

Terapia infusioneale:

Dosaggio 1000 mg/mq 1 v / mese per 12 mesi.

Infusioni a mesi alterni nel 2° anno.

Lavaggio dell'accesso venoso con fisiologica 500 cc + idratazione 1000 cc.

Cateterismo urinario se è presente vescica ritentiva e lavaggio con fisiologica.

Antimetici.

Impiego di Mesna 2 cc iv. x 3 volte durante la infusione del farmaco.



## Monitoraggio ed esami seriat

Esami di laboratorio (Figura 4):

- prelievo ogni 14 gg emocromo, funzione epatica e renale, esame urine
- esame citologico delle urine + ecografia vie urinarie ogni 6 mesi (se citologia urinaria patologica per displasia dell'urotelio utilizzare metodica FISH).

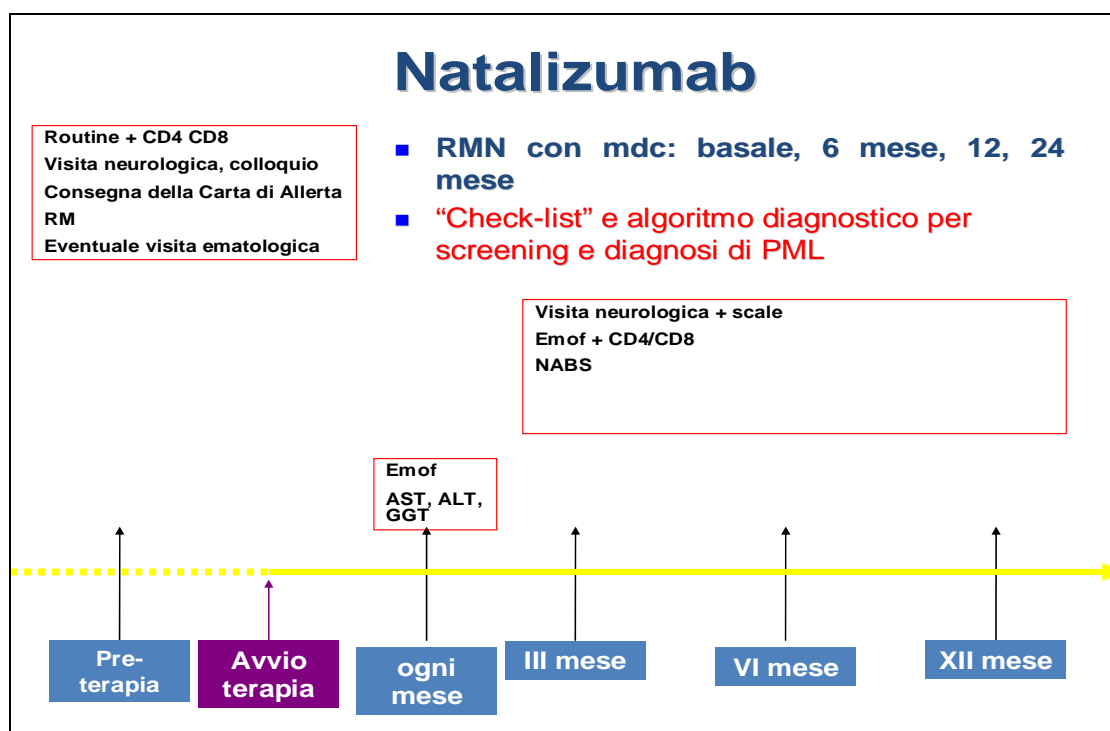
Provvedimenti necessari in caso di cistite emorragica:

- Idratazione, acidificazione delle urine, terapia con chinolonici a dose piena.

## Natalizumab

Si rimanda all'ALLEGATO N. 2 e si veda anche Figura 5.

**Figura 5** Percorso terapeutico per il natalizumab



## **TERAPIA DELLE RICADUTE**

Le recidive sono rappresentate dalla comparsa di un nuovo sintomo neurologico o dall'aggravamento di un sintomo preesistente della durata di almeno 24 ore non attribuibile ad altra causa.

Alcuni pazienti con SMRR possono presentare fluttuazioni cliniche di modesta entità caratterizzate da spontanea regressione senza esiti nel corso di alcuni giorni, che pertanto non devono essere necessariamente trattate.

In caso di franca ricaduta con significativo deficit neurologico di nuova insorgenza, la terapia farmacologica standard è rappresentata da trattamento con corticosteroidi (metilprednisolone o steroidi equivalenti) ad alte dosi.

#### Schemi di trattamento:

Metilprednisolone 1g e.v. in soluzione fisiologica 500 cc/die somministrato in 1-2 ore al mattino x 3-5 gg consecutivi, associato a protezione gastrica con inibitori di pompa per 30 gg.

La posologia può variare in base al peso corporeo (es. 750mg/die se  $\leq 50$  kg) e alle eventuali patologie concomitanti.

A giudizio del clinico può seguire terapia scalare con steroidi per os per 9-12gg.

Un recente studio ha dimostrato che la terapia steroidea con metilprednisolone ad alte dosi somministrata per via orale ha un'efficacia comparabile a quella e.v. nel ridurre le lesioni captanti gadolinio alla RM in pazienti con SM subito dopo una ricaduta clinica. Ha inoltre il medesimo profilo di tollerabilità e sicurezza [90].

Numerosi trial clinici hanno accertato come l'immediata somministrazione di corticosteroidi acceleri il recupero dalla recidiva [91-93], pertanto un trattamento avviato precocemente nel corso della recidiva favorisce una migliore risposta clinica.

Non esiste alcuna dimostrazione che la somministrazione cronica e prolungata di steroidi sia efficace nella SM [94].

È inoltre noto che pazienti in fase progressiva di malattia possono mostrare risposte parziali o nulle alla terapia steroidea.

L'impiego di Plasmaferesi (TPE), 4-5 scambi, è attualmente proposta come indicazione di II linea in fase iperacuta nelle ricadute di grado severo in pazienti RRMS che non rispondono alla terapia [95] o in caso di controindicazioni agli steroidi.

## **TERAPIE SINTOMATICHE**

Disturbi genito-urinari, dell'affettività, sintomi quali fatica, disfagia, disartria, dolori, fenomeni parossistici, spasticità, possono risultare fortemente invalidanti ed avere un impatto negativo sulla qualità della vita della persona.

Anche i trattamenti a lungo termine possono a loro volta causare o aumentare alcuni sintomi (spasticità, fatica).

La cura della malattia si avvale pertanto dell'impiego di numerosi **trattamenti sintomatici** allo scopo di consentire a ciascuna persona affetta da SM di mantenere il più alto livello funzionale possibile sia in termini fisici che cognitivi.

La gestione adeguata della terapia sintomatica è necessariamente preceduta dall'identificazione corretta del sintomo da trattare. È importante:

- discutere i sintomi con il paziente per comprenderne le caratteristiche, l'entità, l'impatto sulla qualità di vita in relazione alla quotidianità del singolo
- riconoscere precocemente i sintomi trattabili
- utilizzare un approccio multidisciplinare e personalizzato
- individuare appropriate strategie terapeutiche.

I sintomi più frequentemente trattati e sottoposti a prescrizione medica sono:

1. Fatica
2. Spasticità
3. Dolore
4. Disordini dell'umore
5. Disfunzione vescicale

### **La fatica**

Oltre a limitare l'autonomia nelle comuni attività quotidiane, il lavoro e la vita sociale la fatica interferisce con la prestazione cognitiva riducendo le capacità attentive e la concentrazione. Spesso è associata a depressione, dolore, disturbi del sonno ed è strettamente correlata alla disabilità e alla durata di SM, pur essendo presente in tutti gli stadi di malattia.

Gli strumenti di misurazione a disposizione del clinico sono eterogenei: è utile adottare una scala di quantificazione quale la FSS (Fatigue Severity Scale).

Si raccomanda inoltre un'attenta raccolta delle notizie anamnestiche:

- caratteristiche del sintomo (es: fatica fisica e mentale, correlazione con le attività quotidiane e gli orari di lavoro ecc.);
- presenza di altri sintomi: depressione disordini cognitivi, dolore, disturbi del sonno;
- presenza di fattori "precipitanti" o che peggiorano il sintomo, eventualmente modificabili (situazioni stressanti, eccessiva attività fisica, ambiente caldo-umido, infezioni ecc.).

Il trattamento della fatica include un approccio:

- Non farmacologico (training, riabilitazione, terapia comportamentale, trattamenti alternativi);
- Farmacologico: amantadina, modafinil, anti-depressivi.

Nessun farmaco è attualmente approvato per la terapia della fatica tuttavia alcuni trattamenti hanno mostrato una certa efficacia in trial clinici randomizzati controllati: amantadina, antidepressivi, modafinil, aminopiridine.

1. **Amantadina:** meccanismo d'azione antivirale, libera dopamina; mostra un buon profilo di tollerabilità ed una piccola ma significativa riduzione della fatica rispetto a placebo [96-98].
2. **Pemolina:** azione stimolante SNC con meccanismo non ben conosciuto; presenta effetti collaterali non tollerati ed è efficace solo a breve termine [99]; efficacia inferiore rispetto a amantadina [97].
3. **Aminopiridine:** 4-aminopiridina (AP) e 3-4-diaminopiridina (DP): bloccano i canali del K+, migliorano conduzione nervosa; presentano un discreto profilo di efficacia su fatica e performance motoria ma sono possibili effetti collaterali anche gravi (crisi epilettiche, epatite) DP ha maggiore tossicità [100-103].
4. **Modafinil:** sembra svolgere un ruolo modulatore sui recettori  $\alpha$ 1-adrenergici, pur non essendo un agonista diretto o indiretto di tali recettori; profilo di efficacia superiore a placebo, migliora la fatica se utilizzato a dosi inferiori rispetto a quelle indicate per narcolessia, ben tollerato [104;105].

#### Trattamenti per la fatica Revisione critica sistematica [106]

Sono stati presi in considerazione:

- "behavioural advice";
- farmaci (amantadina, pemolina, bloccanti canale K+, anti-depressivi);
- training;
- riabilitazione;
- terapie alternative.

Non vi sono studi randomizzati sulla terapia comportamentale. I dati clinici a nostra disposizione sono tuttavia disomogenei e vi sono scarse evidenze di efficacia. Si sottolinea un trend a favore dell'amantadina. In termini di farmaco-economia i trattamenti considerati sono poco costosi.

#### Limiti all'impiego di questi farmaci

- Pemolina: tossicità, dipendenza;
- AP e DP: potenziali effetti collaterali a carico del SNC ;
- Osservazioni aneddotiche su alcuni farmaci psico-stimolanti metilfenidato o destro-amfetamina con potenziale rischio di dipendenza.

#### Implicazioni nella pratica clinica

Nella pratica clinica è necessario:

- Adottare in prima istanza un trattamento non farmacologico e modificare i fattori influenti;
- Valutare possibili cofattori (dolore, depressione, insonnia) e trattarli adeguatamente;
- Scegliere un appropriato trattamento farmacologico (Tabella 5).

**Tabella 5** Schema di trattamento

Farmaco	Dose iniziale	Mantenimento	Dose massima	Effetti collaterali
<b>Amantadina</b>	100 mg/di al mattino	100 mg/di o 100 mg x 2/di	300 mg/di	Insonnia Livaedo reticularis
<b>Modafinil</b>	100 mg/di al mattino	200 mg/di al mattino o 100 mg x 2/di	400 mg/di	Insonnia cefalea
<b>Pemolina</b>	18.75 mg/di al mattino	18,75-55.5 mg/di	93.75 mg/di	Insonnia irritabilità Epatotox.

## **La spasticità**

Più del 90% dei pazienti affetti da SM definita presenta durante il decorso segni clinici correlati a spasticità.

Il trattamento della spasticità è finalizzato alla riduzione del dolore, al miglioramento della funzione, alla facilitazione del trattamento riabilitativo e della gestione quotidiana.

I possibili trattamenti farmacologici comprendono:

- antispastici per uso orale;
- trattamenti locali;
- baclofen intratecale.

### Antispastici per uso orale

1. baclofen
2. tizanidina
3. eperisone cloridrato
4. gabapentin
5. diazepam
6. altri (Cannabis)

#### **1. Baclofen per uso orale**

a. Evidenze: [107-109]

b. meccanismo d'azione:

- agonista selettivo GABA-B
- diminuzione input eccitatorio (glutammato, sostanza P)
- Incremento dell'inibizione presinaptica
- effetto sulle vie mono- e poli-sinaptiche

- c. effetti clinici ed indicazioni:
  - riduzione degli spasmi flessori-estensori
  - riduzione dei riflessi mono e polisinpatici
  - ridotta iperreflessia sfinteriale
  - riduzione della spasticità
- d. effetti collaterali:
  - sonnolenza (63%)
  - debolezza (5-15%),
  - ipotonia atassia
  - fatica (2-4%)
  - confusione (1-11%),
  - cefalea (4-8%)
  - aumento frequenza di crisi epilettiche (incerto)
  - disturbi gastro-intestinali: nausea (4-12%), costipazione (2-6%)
  - astinenza: convulsioni, allucinazioni, spasticità di rimbalzo)
- e. posologia:
  - dose iniziale: 10 mg/die (5 mg × 2)
  - dose massima: 75 mg/die (25 mg × 3) fino a 100 mg/die.

## 2. Tizanidina

- a. Evidenze: efficacia sorapponibile a quella di baclofen [110-112]
- b. Meccanismo d'azione: agonista recettore alfa-2 adrenergico; Inibisce il rilascio aminoacidi eccitatori da interneuroni pre-sinaptici spinali
- c. Effetti collaterali: sedazione, ipotensione arteriosa
- d. Posologia: dose iniziale 2-4 mg, dose massima 36 mg /di
- e. Precauzioni d'impiego: monitoraggio funzione epatica [113].

## 3. Benzodiazepine: diazepam, clonazepam

- a. Meccanismo d'azione: stimolazione dei recettori GABA-A prevalentemente a livello troncale e spinale, incremento dell'inibizione presinaptica e riduzione dei riflessi mono e polisinpatici a livello spinale
- b. Effetti clinici: riduzione della resistenza allo stiramento, dei riflessi osteo-tendinei e degli spasmi dolorosi
- c. Efficacia: nessuna differenza tra diazepam e baclofen [114]; pari efficacia tra clonazepam e baclofen contro placebo [115]
- d. Effetti collaterali: sedazione sonnolenza, ridotta capacità attentiva e mnesica, ipostenia, incoordinazione, dipendenza
- e. Precauzioni d'impiego: prescrivere a bassa dose in terapie d'associazione per ridurre il rischio di depressione respiratoria.

#### 4. Gabapentin

- a. Meccanismo d'azione: analogo del GABA
- b. Evidenze: efficace contro placebo con buon profilo di tollerabilità [116]

#### 5. Dantrolene sodico

- a. Derivato dell'idantoina
- b. Meccanismo d'azione: inibizione periferica del rilascio del  $Ca^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico della fibra muscolare, parziale disaccoppiamento eccitazione-contrazione
- c. Effetti collaterali: sintomi gastro-intestinali, epatotossicità, sedazione
- d. Limitazioni: tossicità, rischio di ipostenia
- e. Efficacia modesta [117].

#### Trattamenti locali

- Agenti anestetici locali
- Neurolisi chimica
- Tossina botulinica
- Interventi neuro-ortopedici.

Trattamenti effettuati secondo un programma concordato con un neuro fisiatra e/o ortopedico.

1. **Neurolitici**: iniezioni di fenolo e alcol possono essere usati per indurre una chemodenervazione locale.

- a. Indicazioni: spasticità focale di muscoli prossimali, arto inferiore
- b. Effetti clinici: riduzione del tono e del clono senza compromissione della forza volontaria. Effetto di lunga durata
- c. Effetti collaterali: danni sensitivi (disestesie, causalgie dolore nevralgico), danni tissutali

#### 2. Tossina botulinica

- a. Indicazioni: deformità in equinismo del piede, rigidità in flessione delle dita della mano, ipertono dei muscoli adduttori, dolore locale, pronunciata flessione del ginocchio
- b. Evidenze : Alto numero di case reports o studi in aperto. Piccolo numero di CT.

#### Baclofen Intratecale (ITB)

(si veda allegato N. 4)

Consiste nella somministrazione diretta del Baclofen con catetere intratecale tramite pompa programmabile.

È indicata nei pazienti con grave spasticità degli arti inferiori non gestibile con farmaci orali o trattamenti locali.

Offre l'importante vantaggio di ottenere buoni risultati con dosi molto inferiori di farmaco.  
Tipica dose intratecale: 0,3-0,5% della dose orale.

#### ITB: paziente candidato

- Severa, disabilitante spasticità che interferisce su mobilità, attività vita quotidiana e nursing.
- Refrattarietà o scarsa risposta a terapie orali a dosi massimali.
- Risposta a "test baclofen" obiettiva e riproducibile con dosi < 100 ug.
- Spasmi dolorosi, ipertonìa/spasmi ai muscoli flessori prevalente rispetto agli estensori, ipertonìa/spasmi agli arti inferiori prevalente rispetto agli arti superiori.
- Motivazione del paziente, programmazione di specifico protocollo.

#### ITB: Considerazioni preliminari all'impianto

Prima dell'impianto di un "sistema a infusione intratecale con pompa" il paziente deve dimostrare una "sensibilità" al baclofen intratecale: TEST al BACLOFEN (in bolo) positivo e una insufficiente risposta alla terapia orale. Il grado di spasticità viene valutato in termini di punteggio alla Spasticity Examination Rating Scale somministrata prima e dopo 1 ora dall'infusione. Si definisce positivo il test se il punteggio si riduce di 2 punti in almeno un item della scala.

In linea con quanto indicato in "Guidelines for ITB Therapy (Mov Dis Society)", è necessario effettuare appropriate considerazioni prima di eseguire un impianto di pompa per terapia con ITB:

- Provare migliori strategie terapeutiche farmacologiche.
- Istituire un programma riabilitativo finalizzato alla nuova terapia.
- Considerare che la terapia con ITB possa causare un rapido e drammatico cambiamento delle funzioni cliniche e dello stato della propria "immagine corporea".
- Valutare le aspettative del paziente e della famiglia.
- Fornire corrette e precise Informazioni sulle potenziali complicazioni.
- Addestrare e responsabilizzare il paziente sulla gestione della pompa.
- Scegliere il sito di impianto più appropriato (sede sottocutanea in addome).
- Rivalutare il paziente come "nuovo" dopo posizionamento ITB.

#### ITB: Effetti clinici e benefici

- Diminuisce la spasticità e il dolore.
- Migliora la funzionalità in termini di ADL.
- Migliora la funzionalità gastroenterica e vescicale.
- Migliora la qualità di vita e il riposo.



- Riduce effetti collaterali “intollerabili” connessi alle concentrazioni somministrate con baclofen orale.
- È possibile associare altri trattamenti generali o locali (es.: blocchi fenolici, BoNT).

### Revisione Cochrane 2000

Sono stati inclusi 9 studi su 53 (23 RCT controllati e 30 studi comparativi) riguardanti Baclofen, Dantrolene, Tizanidina, BOTOX, Benzodiazepine). Solo 1/3 degli studi impiegava la scala di Asworth. Efficacia e tollerabilità sono scarsamente documentate.

Due studi dimostrano l'efficacia di Baclofen intratecale nel trattamento della spasticità. Uno studio prova una significativa efficacia di Tizanidina. Nessuna evidenza per gli altri farmaci.

### ***Il dolore***

Più di 2/3 dei pazienti con SM sperimenta nel corso della malattia una forma di dolore neuropatico. Il 65% assume farmaci antidolorifici senza beneficio. Nel 17% dei casi il dolore si definisce “cronico”.

Il dolore cronico riduce significativamente la qualità della vita dei pazienti agendo su diversi aspetti dell'autonomia:

- Ridotta capacità lavorativa.
- Ridotta attività fisica, sociale e ricreativa.
- Alterazioni del sonno.
- Possibile comorbidità psichiatrica.

Il trattamento medico del dolore neuropatico si avvale di diverse categorie di farmaci:

#### **1. antidepressivi:**

- Triciclici: Amitriptilina, Nortriptilina.
- Inibitori del re-uptake 5-HT e NA.

#### **2. antiepilettici:**

- gabapentin, pregabalin
- carbamazepina
- topiramato
- BDZ

#### **3. oppioidi**

- codeina
- morfina

## **Antidepressivi**

Meccanismo d'azione: modulazione delle vie discendenti e ascendenti a partenza dal tronco encefalo (n. rafe magno, locus coeruleus) che utilizzano NA e 5-HT. Effetti: riduzione del dolore cronico e riduzione di ansia e depressione associate. Le proprietà analgesiche sono indipendenti dagli effetti antidepressivi.

Effetti collaterali degli antidepressivi triciclici: sedazione, effetti anticolinergici (limitazione all'uso a causa degli effetti anticolinergici sulla funzione vescicale) ipotensione, disturbi cardiaci, crisi epilettiche, aumento di peso.

Effetti collaterali degli SSR!: alterazioni del metabolismo e della nutrizione, nausea vomito, alterazioni della libido e della eiaculazione nel maschio, insonnia o sonnolenza, capogiro, affaticamento, ipersudorazione, iponatriemia, ipotensione posturale, disturbi psichiatrici, sindrome serotoninergica (in associazione), alterazione del profilo epatico, artralgia mialgia.

## **Antiepilettici**

Meccanismo d'azione:

- Canali Na: CBZ, Lamotrigina.
- Canali Ca: Gabapentin, Pregabalin.
- Recettori GABA: BDZ.
- Metabolismo GABA: Gabapentin, Pregabalin.
- Recettori Glutammato: CBZ, Topiramato.
- Metabolismo Glutammato: Gabapentin, Pregabalin.

Effetti collaterali gravi e limitazioni all'uso:

- Anemia.
- Epatotossicità.
- Pancreatite.
- Sindrome di Steven-Johnson.
- Disordini endocrinologici.

## **Derivati della Cannabis (Tetra-idro-cannabinolo, THC)**

Gli studi sui potenziali effetti benefici dei derivati della cannabis su dolore e spasticità risalgono agli anni 70. Una ripresa d'interesse è legata alla scoperta di endocannabinoidi, alla individuazione di recettori THC sulle cellule del sistema immunitario e alla documentazione di efficacia su modelli animali (EAE).

Dati di letteratura disponibili suggeriscono che i derivati della Cannabis possono migliorare alcuni sintomi della SM. In un CT multicentrico placebo-controllato sono stati trattati 630 pazienti con delta9-THC. Non sono stati rilevati vantaggi obiettivi sulla spasticità misurata con

scala Asworth sebbene il paziente riferisse percezione di miglioramento in termini di mobilitazione e riduzione del dolore [118;119].

Sino a oggi non è stato possibile valutare correttamente l'efficacia dei cannabinoidi a causa di impedimenti etici e metodologici:

1. La costruzione di adeguati trial terapeutici è problematica.
2. Con gli strumenti a nostra disposizione non è possibile documentare un eventuale miglioramento.
3. Il farmaco a dosi terapeutiche presenta numerosi effetti collaterali psicotropi e sistemici.

## ***Disturbi vescicali***

Si presentano con una frequenza del 75% con carattere persistenti e invalidanti nel 50%.

### Trattamento farmacologico e menagement

- 1) Urgenza, frequenza e "urgenza incontinenza" associata a lieve/moderata paraparesi:
  - a) Terapia: anticolinergici,
  - b) Precauzioni: rischio di aumentare residuo (ridotta efficienza svuotamento).
- 2) Un persistente residuo post minzionale (p.m.) agisce come stimolo a contrarre il m. detrusore:
  - a) Non usare anticolinergici da soli,
  - b) Valutare residuo p.m. con ecografia e/o cateterismo selettivo:
    - Se residuo > 100 ml, ogni sforzo deve essere fatto per migliorare capacità di svuotamento prima di avviare terapia anti-colinergica,
    - Nessuna terapia per ristabilire normale capacità di svuotamento,
    - Auto-cateterismi 2 o più/24 h.
- 1) Iper-reflessia del m.detrusore:
  - a) Terapia di prima linea: anticolinergici orali:
    - oxibutinina (Ditropan),
    - solifenacina succinato (Vesiker),
    - tolterodina, bloccante recettori muscarinici (Detrusitol),
    - trospium cloruro (Uraplex),
    - Anticolinergici orali + auto cateterismo.
  - b) Terapia di seconda linea, in casi selezionati no responder:
    - trattamenti intra-vescicali,
    - Neurostimolazione presacrale.
- 2) Insufficiente svuotamento:
  - a) Dopo valutazione urodinamica, se presente dissinergia sfintere-detrusore (non se presente una ipocontrattilità del detrusore) sono consigliati:

- Agenti  $\alpha$ 1-bloccanti (prazosin, terazosin, doxazosin),
- Miorilassanti (diazepam, baclofen),
- Cateterismo intermittente.

Per i disturbi della sfera sessuale i pazienti vengono indirizzati per consulenza all'esperto andrologo.



# ALLEGATO N. 1

## VALUTAZIONI CLINICHE

### VALUTAZIONE FUNZIONALE e COGNITIVA DI BASE

#### Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC):

Test degli 8 metri, Test dei 9 pioli, Paced Auditory Serial Addition Test-3 seconds (PASAT-3)

#### The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N):

Una batteria di screening composta da 5 test che esaminano memoria ed apprendimento verbale, memoria ed apprendimento non verbale ed un test di fluenza verbale [12]. Ha il vantaggio di esplorare più ambiti cognitivi in un tempo relativamente contenuto (30 minuti) e di poter essere associata ad un test di valutazione dell'attenzione e di information processing speed, odì intelligenza verbale (TIB p.e.) o di controllo mentale (Stroop p.e.) per la definizione di un profilo cognitivo più completo. Ha lo svantaggio di richiedere competenza neuropsicologica per una corretta somministrazione e per la correzione delle prestazioni fornite.

### VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA COMPLETA

Ha lo scopo di esaminare ogni singolo ambito cognitivo attraverso uno o più test specificatamente costruiti e dotati di punteggi normativi corretti per età e scolarità. Ha il vantaggio di definire con estrema accuratezza il profilo cognitivo del soggetto, di individuare fasi anche molto precoci e subcliniche di deterioramento cognitivo, di permettere un monitoraggio nel tempo superando il bias "apprendimento", di permettere di costruire programmi terapeutici riabilitativi mirati alla singola funzione compromessa. Ha lo svantaggio di richiedere un tempo prolungato (almeno 2 ore) e una competenza neuropsicologica da cui dipende l'attendibilità nella somministrazione e correzione delle prestazioni fornite.

#### ***Singoli ambiti cognitivi e relativi test***

##### INTELLIGENZA VERBALE E NON

1. WAIS-R\*

##### MEMORIA VERBALE ED APPRENDIMENTO

1. MEMORIA DI PROSA CON RIEVOCAZIONE IMMEDIATA E DIFFERITA
2. RIEVOCAZIONE IMMEDIATA E DIFFERITA DELLE 15 PAROLE DI REY\*
3. SPAN VERBALE

4. SUPRASPAN VERBALE\*
5. CORSI
6. SUPRASPAN SPAZIALE
7. APPRENDIMENTO DI COPPIE DI PAROLE\*
8. BUSCHKE-FULD
9. FIGURA DI REY\*

#### ATTENZIONE

1. VISUAL SEARCH
2. TEA (TEST of EVERIDAY ATTENTION)\*

#### ATTENZIONE E VELOCITA' DI PROCESSAZIONE DELLE INFORMAZIONI

1. PASAT A 3 SECONDI
2. SIMBOL DIGIT MODALITIES TEST

#### FUNZIONI ESECUTIVE

1. CAPACITA' LOGICO DEDUTTIVA SENZA IL MEZZO VERBALE
  - a. MATRICI PROGRESSIVE-47
2. CAPACITA' DI GIUDIZIO, ASTRAZIONE, CRITICA E CATEGORIZZAZIONE
  - a. GIUDIZI VERBALI
3. CAPACITA' STRATEGICA E DI PROBLEM SOLVING
  - a. ELITHORN
  - b. TORRE DI LONDRA\*
  - c. WISCONSIN CARD SORTING TEST\*
4. CAPACITA' DI INIBIZIONE DI STIMOLI INTERFERENTI ("CONTROLLO MENTALE")
  - a. STROOP (INTERFERENZA)\*
5. PATRIMONIO LESSICALE E SEMANTICO
  - a. TIB\*
  - b. FLUENZA VERBALE
    - PER LETTERE\*
    - SEMANTICA\*

\* disponibilita' dei dati normativi per soggetti di eta' inferiore ai 40 anni

# ALLEGATO N. 2

## GESTIONE DEL TRATTAMENTO CON TYSABRI (MODELLO FERRARA)

### L'USO DI TYSABRI (NATALIZUMAB) NEL TRATTAMENTO DELLA SM

Il Natalizumab, Tysabri, è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che appartiene alla classe IgG4 e ha una specificità di bersaglio verso la subunità  $\alpha 4$  delle integrine, normalmente presenti sulla superficie delle cellule immunitarie. Il Tysabri rientra nella categoria dei farmaci selettivi, con un meccanismo specifico di inibizione delle molecole di adesione che impedisce ai linfociti-monociti di migrare attraverso la barriera emato-encefalica all'interno del SNC. Tali cellule sono determinanti nella cascata infiammatoria responsabile del danno tissutale dove contribuiscono all'infiammazione e quindi di limitare la risposta immunitaria T-mediateda che sappiamo essere cruciale nella cascata infiammatoria nella SM.

#### *Aspetti organizzativi*

- a. Accreditamento del centro prescrittore secondo requisiti AIFA.
- b. Preparazione del farmaco: centralizzata (Farmacia dell'Ospedale).
- c. Richiesta del farmaco: on line e tramite FAX, il giorno precedente l'infusione.
- d. Infusione del farmaco: presso i locali del DH.
- e. Documentazione sanitaria: impegnativa del curante, cartella clinica cartacea e registro AIFA a cura del neurologo responsabile, scheda infermieristica a cura dell'infermiere referente.
- f. Cadenza del trattamento: 1 seduta di terapia ogni 4 settimane.
- g. Programmazione settimanale della terapia; somministrazione nei seguenti giorni: lunedì, martedì, giovedì e venerdì, fascia oraria 9-13.
- h. Consegna al paziente di scheda con data infusione successiva, programma di esami / visite di controllo.
- i. Follow-up: controllo esami laboratorio mensile; visita neurologica trimestrale e in caso di eventi avversi o ricadute; RM cerebrale a 6-12-24 mesi.
- j. Riunioni periodiche della èquipe medico-infermieristica.

#### *Aspetti didattico-educativi*

- a. Il personale medico e infermieristico dedicato ha effettuato "training" preliminare all'uso del farmaco tramite corsi specifici.
- b. Il personale infermieristico viene costantemente aggiornato circa le nuove conoscenze relative ai farmaci biologici, al loro impiego e alla comparsa di nuovi Eventi Avversi.



- c. Il neurologo informa e responsabilizza il paziente all'inizio del trattamento fornendo esaurienti spiegazioni sul profilo di sicurezza del farmaco.
- d. Il neurologo deve rispondere alle domande che il paziente o i familiari ritengono opportuno fare, anche successivamente, aggiornandoli in relazione a nuovi dati ed evidenze. Il clinico dovrà accertarsi della completa comprensione da parte del paziente dei possibili rischi e gestione della terapia con farmaci biologici.

## **Aspetti applicativi**

### Fase preparatoria

- Colloqui con pazienti e familiari su indicazione, modalità di somministrazione, possibili effetti collaterali durante l'infusione, effetti a breve e lungo termine con particolare attenzione a possibili eventi avversi gravi (infezioni, PML).
- Consegna al paziente di materiale informativo cartaceo e lettera informativa al medico di medicina generale (v. allegato), Carta di Allerta (Figura 6) con firma congiunta del neurologo e del paziente, numero di telefono del neurologo referente.

### Fase pre-infusionale

- Neurologo referente: compila la richiesta farmaco on line (scheda AIFA) e cartacea per la farmacia; valuta il paziente clinicamente, ne verifica l'idoneità alla somministrazione, annota in cartella i risultati degli esami laboratorio, gli eventuali effetti collaterali o le ricadute nei pazienti già trattati.
- Neurologo referente e Infermiere dedicato: accolgono il paziente che consegna l'impegnativa del Medico di Medicina Generale e lo istruiscono sul tipo di reazioni che il trattamento può causare.
- Il Neurologo può decidere di pre-trattare il paziente con un anti-istaminico, idrocortisone, 6-alfa-metilprednisolone, paracetamolo per prevenire reazioni avverse durante l'infusione.

### Fase infusionale

- Infermiere dedicato: dopo avere acquisito l'assenso del paziente e del medico responsabile, che ha verificato l'idoneità al trattamento, infonde il farmaco per via ev. e sorveglia il paziente.
- L'infusione avviene tramite pompa volumetrica alla velocità di 2 ml/min, in 60-90 min. La velocità più lenta è adottata alla I e II infusione e nei casi ove siano stati segnalati effetti collaterali. Al termine, si somministra Fisiologica 100 cc per pulire la linea d'infusione e per mantenere la pervietà venosa in caso di reazione allergica tardiva.
- Infermiere dedicato: annota su una scheda "ad hoc" durata dell'infusione, eventuali reazioni al farmaco, provvedimenti adottati.

- Nel caso di effetto collaterale o reazione avversa, s'interrompe immediatamente l'infusione, si allerta il neurologo che, se lo ritiene, può contattare l'anestesista-rianimatore.

#### Osservazione post-infusionale

- Almeno 1 ora, registrazione di eventuali effetti collaterali.
- Neurologo referente: registra sulla cartella l'ora d'inizio e termine dell'infusione, la comparsa di eventuali reazioni avverse.
- Consegna scritta al paziente di indicazioni al domicilio.
- In caso di evento improvviso (ricaduta o E.A.) il paziente deve contattare direttamente il medico neurologo o l'infermiere, attraverso un numero telefonico diretto del centro e/o del neurologo, indicato nella carta di allerta. Il paziente è rivalutato entro 24 h; in base al quadro clinico il neurologo predispone gli opportuni provvedimenti compreso il ricovero in caso di E.A. severo.

La dispensazione di Tysabri è ammessa esclusivamente nei centri già individuati dalle singole Regioni per la prescrizione dei farmaci soggetti alla Nota Limitativa 65 (glatiramer, Interferone  $\beta$ 1a e  $\beta$ 1b ricombinanti ) che rispondano ai seguenti requisiti.

#### **Requisiti:**

- esperienza nella diagnosi, terapia e follow-up dei pz SM;
- esperienza nel trattamento dei pz con IFN-beta e GA;
- esperienza nel trattamento dei pz con MIT e CYC;
- possibilità di eseguire un esame RMN con caratteristiche di urgenza (entro 24-72 ore) in caso di sospetta PML;
- collaborazione con un laboratorio di microbiologia o malattie infettive in grado di eseguire un esame in PCR su sangue o liquor per la ricerca del JC virus;
- possibilità di eseguire terapia con plasmateresi e Ig ev, che eventualmente può essere usata in caso di PML;
- possibilità di mettere in atto misure terapeutiche tempestive in caso di reazioni da ipersensibilità;
- possibilità di reperire tempestivamente un anestesista rianimatore

## REAZIONI AVVERSE

### *Premesse*

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici e negli studi post-marketing sono così classificate:

1. Reazioni di ipersensibilità all'infusione (4%);
2. Infezioni (3%);
3. PML: incidenza 1/1000 (95% CI: 0,2-2,8); non è noto il rischio di PML a lungo termine; aumento del rischio dopo 24 infusione.

Le reazioni avverse al Tysabri possono essere immediate o ritardate. Meno dell'1% dei pazienti trattati con Tysabri presenta Reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Le reazioni di ipersensibilità si verificano durante l'infusione o entro 1 h successiva al completamento dell'infusione. Il rischio è più elevato durante le prime infusioni, ma si deve tenere in considerazione il rischio di reazioni di ipersensibilità a ogni infusione.

### *Tipo di reazione avverse segnalate*

#### **Sintomi generali**

Cefalea, spossatezza, brividi, febbre, dolori articolari, sudorazione, nausea, cervicalgia, torcicollo, dolore o senso di oppressione toracico.

#### **Sintomi neurologici**

Vertigini, tremori.

#### **Sintomi psichiatrici**

Depressione.

#### **Sintomi cutanei**

Orticaria Rash, flushing al volto, prurito, reazione nel sito di iniezione.

#### **Sintomi cardio-respiratori**

Tachicardia, difficoltà respiratorie.

#### **Infezioni**

Influenza, cistiti, rinofaringite, tonsillite, polmoniti, gastroenterite, meningo-encefaliti.

#### **Reazione allergica o anafilattica**

Orticaria, dermatite allergica, edema mucose/ glottide, tossicità epatica: aumenti delle transaminasi da 1-3 volte e > 3 volte i valori normali (sorvegliare il paziente con ripetuti controlli e valutare la sospensione della terapia).

### *Reazioni immediate associate all'infusione*

Possono essere pseudo-allergiche o da ipersensibilità di tipo I:

### Reazioni pseudo-allergiche.

- Dovute a infusione troppo rapida di Tysabri che determina direttamente la degranolazione dei mastociti.
- Cosa fare: ridurre la velocità di infusione; se la reazione perdura, consigliata premedicazione con steroidi o anti-istaminici.

### Reazioni da ipersensibilità di tipo I

- Sono mediate da IgE (più raramente da IgG) anti-Natalizumab che si legano al recettore sui mastociti e ne determinano la de granulazione.
- In caso di manifestazioni gravi: interrompere il farmaco.
- In caso di manifestazioni non gravi: premedicazione e velocità ridotta.
- Consigliata ricerca di Ab-anti-N.

### Reazioni ritardate

Insorgono da 24 h a 14 gg dopo l'infusione (media 5-7 gg).

Le più comuni comprendono: cefalea, dolori muscolari e articolari, febbre o sintomatologia simil-influenzale, rash cutaneo, prurito. Meno frequenti: edema alle palpebre o facciale.

### Reazioni da ipersensibilità tipo III

Mediata da immunocomplessi (CIC) (da anticorpi IgG e IgE diretti verso il farmaco).

#### **Interventi:**

- pre-trattare il pt con anti-istaminici e/o cortisone.
- ricercare anticorpi anti-Natalizumab, se presenti sospendere il farmaco.
- se assenti, somministrare anti-istaminici e cortisone, ridurre la velocità di infusione, diminuire la frequenza di infusione (ad es. ogni 45 gg).

### Reazioni da ipersensibilità tipo IV

Mediate da linfociti.

#### **Interventi:**

- esecuzione di patch test: se positivo si può usare lo steroide e stabilizzatore di membrana.

### ***Cosa fare in caso di reazione allergica?***

- Reazione lieve: prurito, tosse, nausea, vomito modesto
  - Trimeton 1 fl ev. in Fis 100 cc
  - Ranidil 1 fl ev. in Fis. 100 cc
- Reazione moderata: sintomatologia della reazione lieve + ipotensione arteriosa, cefalea, orticaria, brivido
  - Farmaci usati nel trattamento della reazione lieve

- +
  - Solucortef 500 mg ev
  - infusione rapida di liquidi
  - O2 terapia
  - Salbutamolo (Ventolin) 1 puff.
  
- Reazione grave: shock, ipotensione, edema laringeo, broncospasmo, tremori, edema polmonare
  - Allertare l'intensivista
  - Farmaci usati nel trattamento della reazione moderata
  
- +
  - Adrenalina 1 fl 1 mg diluita in 10 ml di SF: 3 ml s.c. o im. (0.3 mg) ripetibile dopo 5-10 min.

Nel trattamento iniziale dello shock anafilattico la somministrazione ev. di steroidi è di secondaria importanza, dal momento che l'azione farmacologica inizia dopo qualche ora.

Figura 6 Carta di Allerta per i pazienti in trattamento con Tysabri

# Carta di Allerta

<p><b><u>Carta di Allerta per il Paziente che usa TYSABRI</u></b></p> <p>Questa Carta di Allerta per il Paziente contiene importanti informazioni di sicurezza che lei deve conoscere prima di prendere TYSABRI e durante il trattamento con TYSABRI.</p> <p><b><u>Prima del trattamento con TYSABRI</u></b></p> <p>Lei non dev'essere trattato con TYSABRI se ha un grave problema a carico del sistema immunitario Lei non deve prendere altri medicinali a lungo termine per la sua sclerosi multipla durante il trattamento con TYSABRI</p> <p><b><u>Durante il trattamento con TYSABRI</u></b></p> <p>Vi sono state segnalazioni di una rara infezione cerebrale denominata PML (leucoencefalopatia multifocale progressiva) verificatasi in pazienti che hanno assunto TYSABRI. La PML solitamente provoca disabilità e può risultare fatale.</p> <p>I sintomi della PML possono essere simili a quelli di una recidiva di SM. Pertanto, se lei ritiene che la sua SM stia peggiorando oppure se nota qualche sintomo nuovo, è importante che lei si rivolga al suo medico curante il più presto possibile.</p> <p>Discuta la sua terapia con il suo coniuge o con coloro che l'assistono. Essi potrebbero notare dei nuovi sintomi di cui lei non si rende conto.</p> <p>Si possono verificare gravi infezioni con TYSABRI. Se lei pensa di avere un'infezione si rivolga al suo medico al più presto possibile e gli mostri questa tessera ed il foglio illustrativo. I sintomi d'infezione comprendono:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>febbre inspiegabile,</li><li>diarrea grave,</li><li>difficoltà respiratoria,</li><li>capogiri prolungati,</li><li>cefalea,</li><li>torcicollo,</li><li>perdita di peso,</li><li>apatia</li></ul>	<p>Mostri questa tessera ad ogni medico coinvolto nella sua terapia, non soltanto al suo neurologo. Per ulteriori informazioni consulti il foglio illustrativo per il paziente di TYSABRI. Conservi questa tessera con sé per 6 mesi dopo l'ultima dose di TYSABRI, poiché possono verificarsi effetti collaterali anche dopo la sospensione del trattamento con TYSABRI.</p> <p>Nome del paziente: _____</p> <p>Nome del medico: _____</p> <p>Numero telefonico del medico: _____</p>
---	--

Figura 7 Registro AIFA per il Tysabri

Sito web: <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/>

**AIFA**  
*Agenzia Italiana del Farmaco*

### Farmaci sottoposti a monitoraggio

**Programmi generali:**

- Farmaci antineoplastici
- Farmaci orfani
- Farmaci per la psoriasi
- Farmaci anti HIV
- Farmaci antipsicotici
- Farmaci antidiabetici
- Farmaci cardiovascolari

**Progetti specifici:**

- **Tysabri**
- ADHD
- Xolair
- Xagrid
- Xigris

Con il Registro dei farmaci a monitoraggio l'agenzia Italiana del Farmaco AIFA, intende mettere a disposizione degli operatori sanitari un punto di accesso unificato ai progetti di monitoraggio che sono richiesti, laddove necessario, a complemento delle determinazioni di immissione in commercio delle singole specialità medicinali (in luogo delle precedenti schede di rilevazione dati cartacee).

Il Registro unificato intende porsi come strumento innovativo di comunicazione con l'Autorità regolatoria, per una efficace semplificazione degli iter burocratici richiesti dalle procedure e per l'avvio di un processo virtuoso in grado di supportare una sempre migliore pratica clinica a tutela del paziente.

**Sito web: <http://aifa-neuro.agenziafarmaco.it/>**

In collaborazione con:  
CINECA

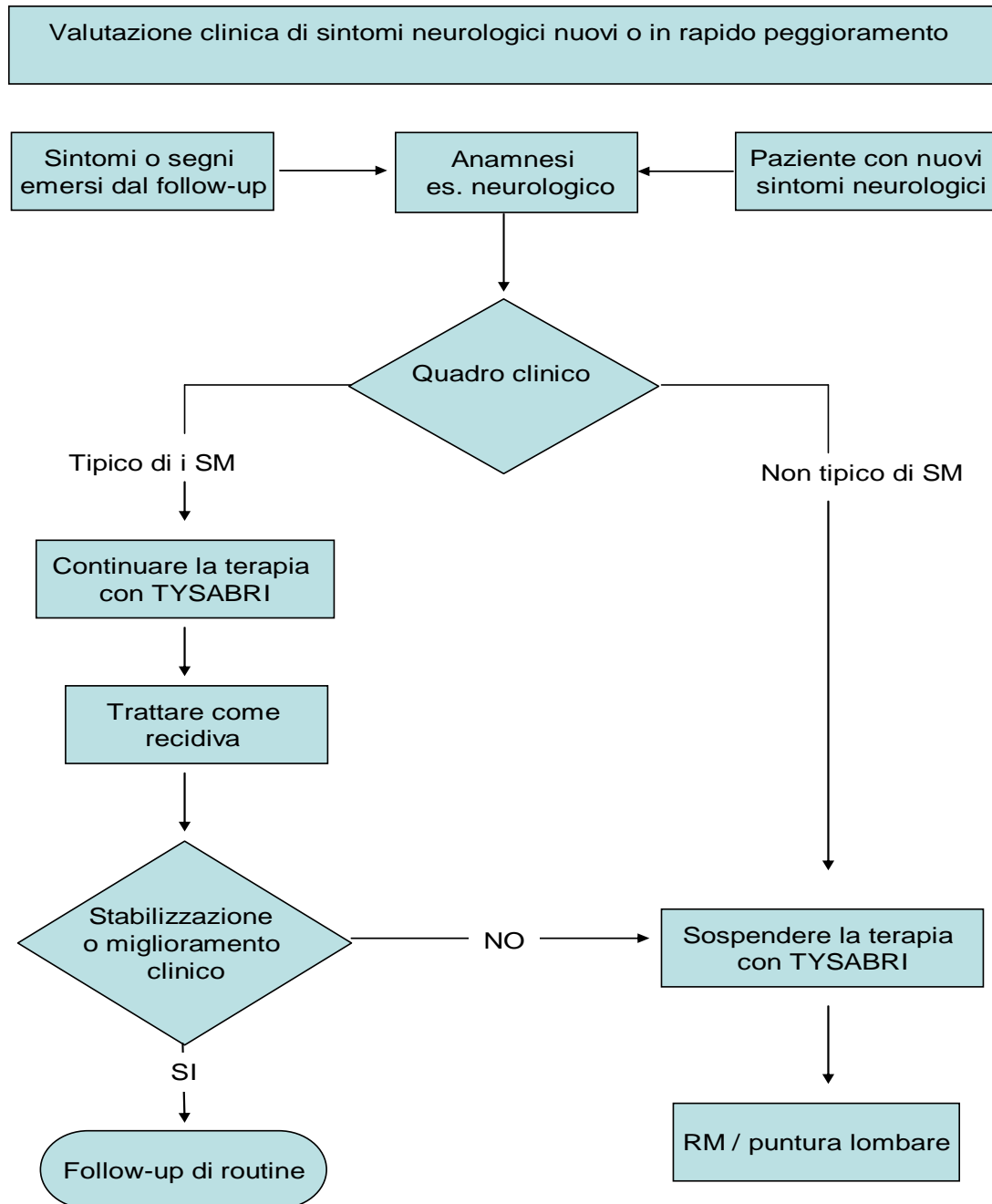
Risoluzione consiliata: 1074 s. 768

## INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

- PML
- Candidosi esofagea; micosi sistemiche; polmonite da pneumocistis carinii
- Infezioni micobatteriche
- Criptosporidiosi intestinale cronica
- Infezioni virali disseminate (Herpes disseminato, CMV)
- Toxoplasmosi

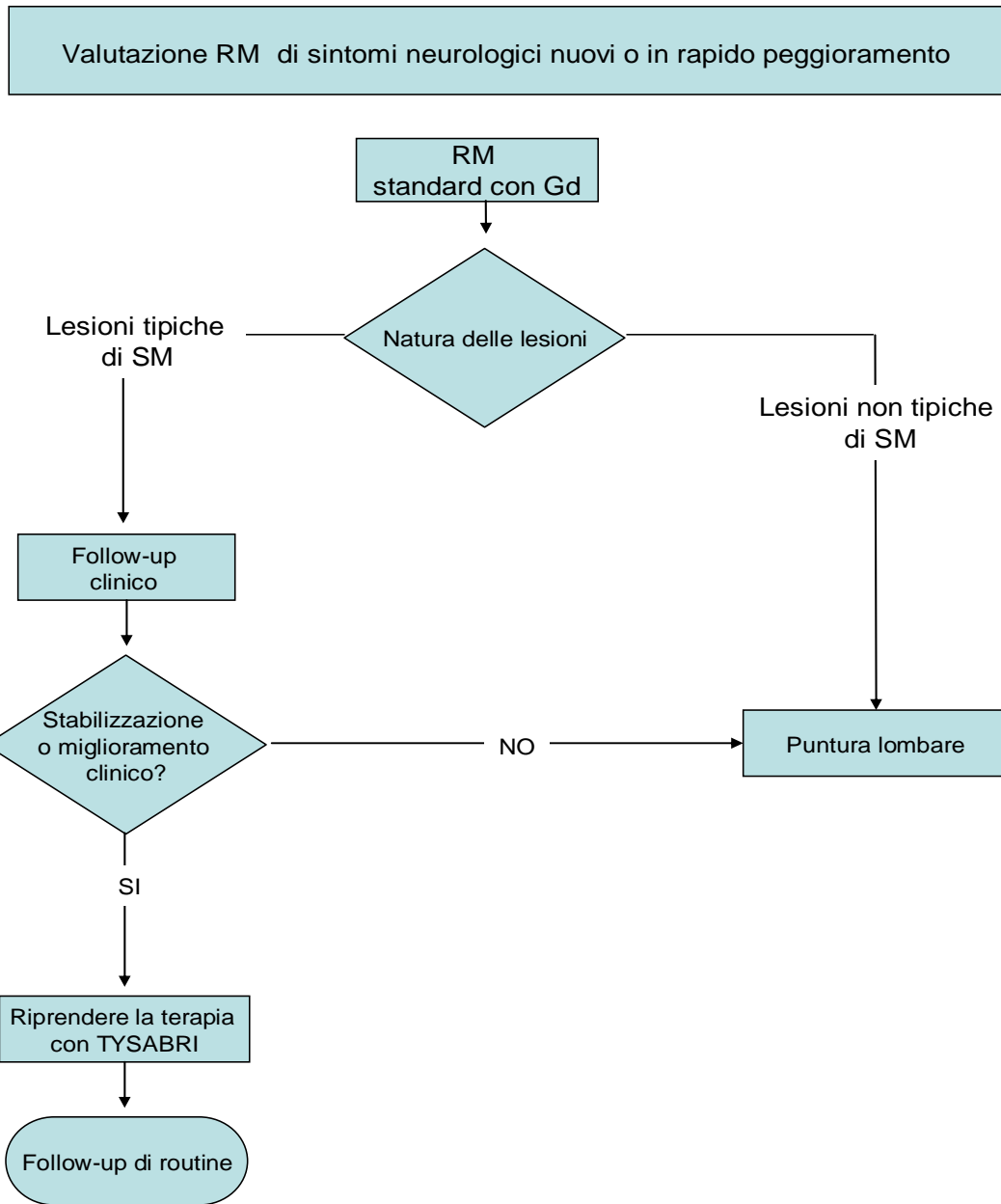
## Algoritmi decisionali per sospetta PML

**Figura 8** Valutazione clinica di sintomi neurologici nuovi o in rapido peggioramento

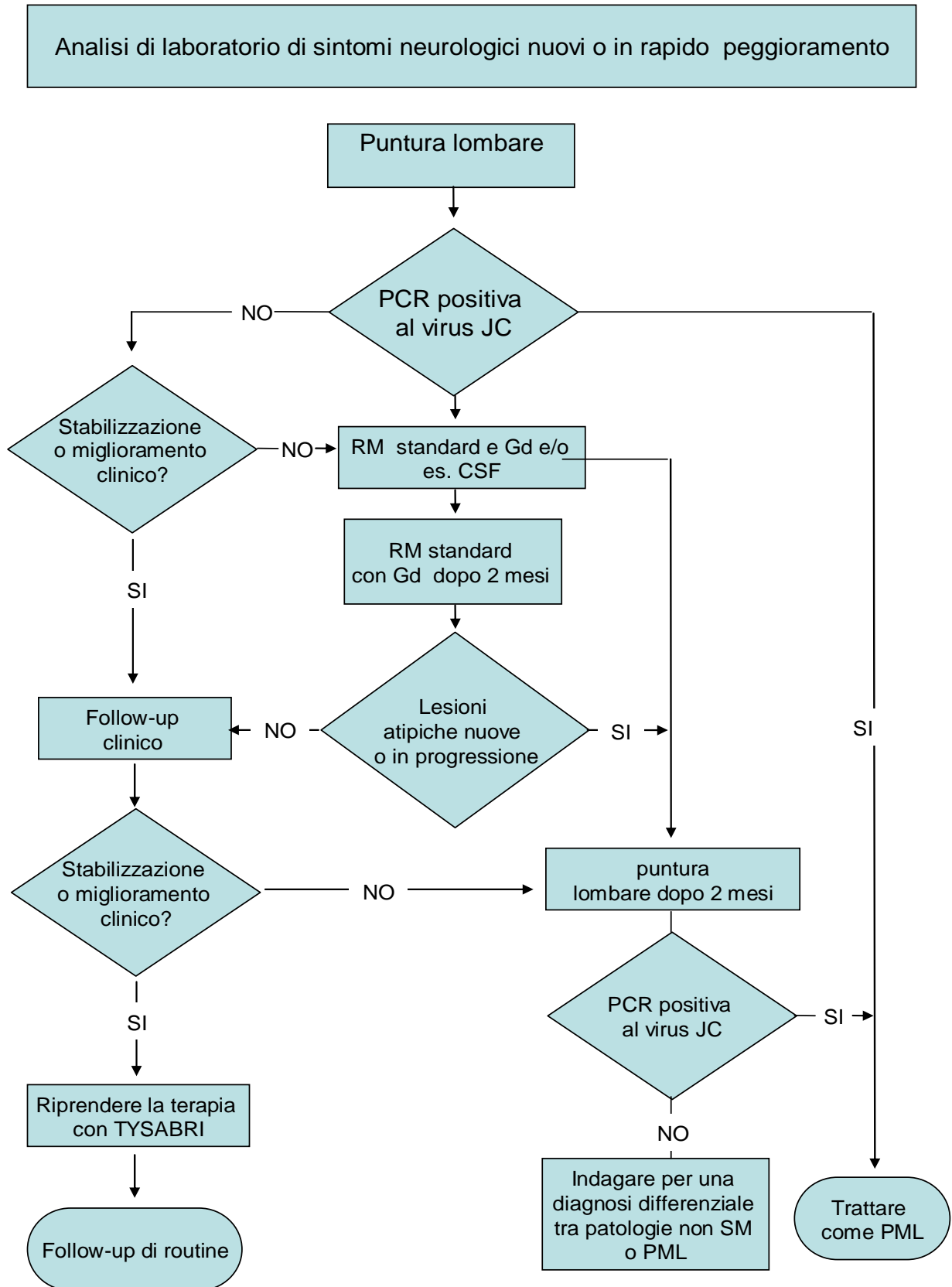




**Figura 9** Valutazione RM di sintomi neurologici nuovi o in rapido peggioramento



**Figura 10** Analisi di laboratorio di sintomi neurologici nuovi o in rapidi peggioramento



## GESTIONE DELLA PML

Ricovero in degenza per acuti

Il primo step nel trattamento della PML è l'immunoricostituzione:

1. Raccomandato il trattamento con plasmateresi, 4-5 sedute in 10 giorni, per accelerare la clearance del natalizumab, che sulla base di studi di farmacocinetica porterebbe all'eliminazione del 95% di farmaco legato ai linfociti;
2. alcuni studi indicano una certa utilità della terapia antivirale, risultati non EB: aciclovir, mirtazapina (15 mg/die);
3. raccomandato trattare la sindrome da immunoricostituzione IRIS associata a peggioramento clinico e aumento della componente infiammatoria alla RM cerebrale con lesioni Gd+, con metilprednisolone;
4. Trattare con metilprednisolone IV per anticipare IRIS.

# ALLEGATO N. 3

## ELEMENTI PER USO APPROPRIATO DEI FARMACI NELLA SM

### NECESSARIE PREMESSE

Nel corso della precedente trattazione sono stati discussi i principali punti d'interesse relativi a diagnosi, diagnosi differenziale, classificazione e fattori prognostici della SM. Sono stati, inoltre, descritti i farmaci di prima e seconda linea attualmente disponibili, le indicazioni desunte dai dati di letteratura (studi "testa-a-testa", trials a sostegno del trattamento precoce) ed i possibili approcci terapeutici (Induction vs escalation therapy).

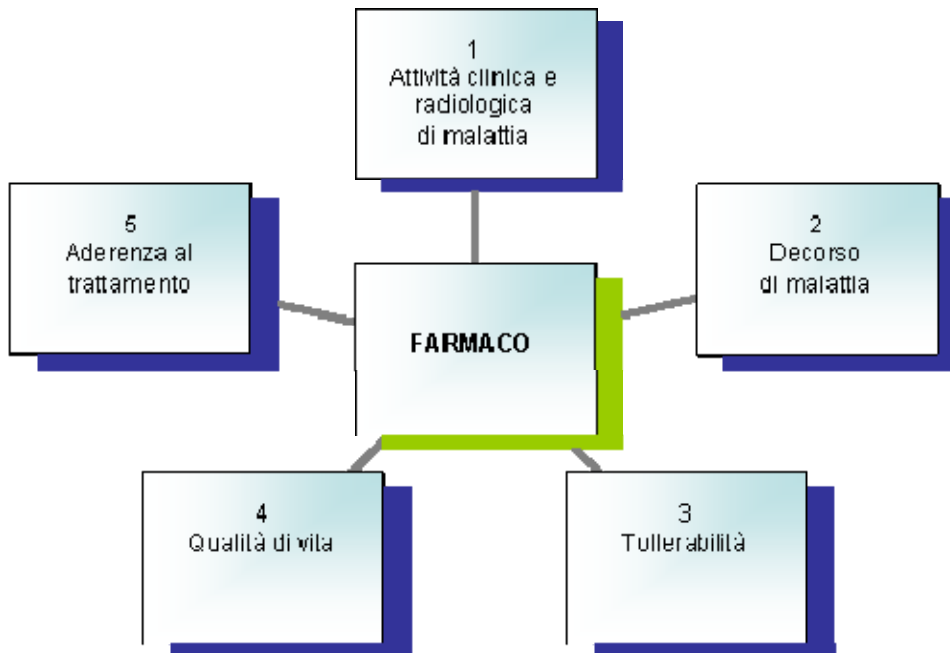
Date tali premesse è tuttavia necessario precisare che:

- 1) non esistono ad oggi raccomandazioni assolute riguardo la scelta di uno specifico immunomodulante nel trattamento della malattia; ognuno dei farmaci di prima linea può essere utilizzato secondo il giudizio del clinico;
- 2) le più recenti evidenze sostengono l'opportunità di iniziare il trattamento nelle fasi precoci di malattia;
- 3) la scelta di una terapia e del tipo di approccio deve essere il risultato di un ragionamento ponderato su ogni singolo paziente, in linea con il concetto di personalizzazione della terapia;
- 4) è consigliabile somministrare il trattamento per almeno 6 mesi per poterne valutare l'efficacia, tale periodo, puramente indicativo, può essere riconsiderato in base alla attività clinica di malattia;
- 5) è opportuno monitorare la risposta al trattamento ogni 3 mesi nel primo anno e ogni 6 mesi negli anni successivi in un paziente stabile.

### FATTORI CHE INFLUENZANO LA SCELTA DEI TRATTAMENTI

In mancanza di linee guida definite che indirizzino il neurologo nella scelta di uno dei trattamenti disease modifying in SM, è opportuno che la scelta terapeutica sia frutto di un giudizio ponderato per il singolo paziente sulla base di elementi clinico-radiologici, del profilo di sicurezza dei farmaci, del monitoraggio richiesto e dello stile di vita del paziente.

**Figura 11** Fattori che influenzano la scelta del farmaco



### Attività clinica e radiologica di malattia

Il clinico non dispone di un affidabile marcatore prognostico di malattia, tuttavia, dovrebbe valutare la severità della stessa nel singolo paziente attraverso la considerazione degli elementi clinici e radiologici che influenzano la prognosi:

- numero di ricadute
- grado di recupero dopo una ricaduta
- disabilità residua
- carico lesionale
- presenza di lesioni captanti gadolinio

Al paziente con SM a ricadute (SMRR) che presenti una forma particolarmente attiva di malattia (elevato carico lesionale, lesioni attive, più di 1 ricaduta negli ultimi 12 mesi, mancato o parziale recupero) deve essere attribuito un maggior rischio di progressione con accumulo di disabilità. È dunque giustificata la scelta di trattamenti di maggiore impatto quali DMD ad alta dose e frequenza di somministrazione e Tysabri braccio B (prima linea), o Immunosoppressori (seconda linea o linea d'attacco secondo l'“induction therapy”).

### Decorso di malattia:

Nella tabella sottostante sono indicati i farmaci utilizzati nella pratica clinica in funzione del decorso clinico della malattia.

**Tabella 6.** Farmaci impiegati in funzione del decorso clinico della malattia

Tipo di decorso	Farmaci
CIS	IFN beta 1a i.m. IFN beta 1b s.c. GA tutti gli immunomodulanti
Decorso a ricadute	TY Mitoxantrone Ciclofosfamide
Decorso secondariamente progressivo con ricadute	IFN beta 1b s.c. Mitoxantrone Ciclofosfamide

### Fattori clinici e laboratoristici che influenzano la scelta della terapia

La fase preparatoria al trattamento con DMD ha lo scopo di valutare eventuali condizioni che possono influenzare l'utilizzo di immunomodulanti o imporre maggiore sorveglianza durante il trattamento. Fra le più rilevanti è necessario considerare:

- Associazione con altre patologie ad eziologia autoimmune (vasculite, LES ecc) → è sconsigliato l'utilizzo degli IFN mentre è possibile l'utilizzo di glatiramer acetato o immunosoppressori; la presenza di dati di laboratorio positivi per autoimmunità non controindica di per sé l'impiego di IFN ma necessita di stretto monitoraggio di tali parametri.
- Distiroidismo o tiroidite autoimmune → maggiore attenzione nell'uso di IFN, sorveglianza più frequente del profilo tiroideo, eventuale trattamento farmacologico in accordo con l'endocrinologo.
- Depressione in atto o pregressa → maggiore attenzione nell'uso di IFN. Il farmaco può peggiorare o determinare la ricomparsa di sintomi psichiatrici talora in forma severa. In questo caso il paziente deve effettuare, previa valutazione psichiatrica, un'adeguata terapia farmacologica ed eventuale supporto psicologico.
- Storia di epatite e/o alterazione degli enzimi epatici: maggiore cautela nell'uso di IFN e Tysabri con monitoraggio laboratoristico.
- Alterazione della funzionalità renale: è richiesta cautela nell'uso di glatiramer acetato e monitoraggio frequente della funzionalità renale.

- Allergie note, asma: cautela nell'uso di glatiramer acetato, possono infatti verificarsi severe reazioni di ipersensibilità (broncospasmo, orticaria, anafilassi).

#### Controindicazioni all'uso di IFN:

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina umana o eccipienti.
- Gravidanza e allattamento.
- Gravi sintomi depressivi e ideazioni suicide.
- Epilessia con anamnesi positiva per crisi convulsive non controllate da adeguato trattamento.

#### Controindicazioni all'uso di glatiramer acetato

- Pazienti che siano notoriamente ipersensibili al glatiramer acetato o al mannitolo.
- Gravidanza e allattamento.

#### Controindicazioni all'uso di Tysabri

- Ipersensibilità al farmaco o a eccipienti.
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).
- Pazienti con aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi.
- Associazione con interferoni beta o con glatiramer acetato.
- Tumori maligni in fase attiva diagnosticati ad eccezione dei pazienti con carcinoma cutaneo basocellulare.

### Qualità di vita del paziente

La persona con CIS/SM deve essere adeguatamente informata riguardo i farmaci disponibili e maggiormente indicati alla propria condizione clinica, poiché deve poter partecipare attivamente alla scelta del trattamento cronico che assumerà. Il paziente è libero di esporre le proprie preferenze nel rispetto del proprio stile di vita e il clinico è invitato a non trascurare elementi quali:

- Assetto familiare (single, coniugato, separato), figli, altri familiari (anziani, disabili).
- Attività lavorativa (lavoratore autonomo o dipendente, lavoro manuale che implica fatica fisica o d'ufficio, orari di lavoro, lavoro che implica viaggi frequenti, studente).
- Età fertile e desiderio di genitorialità.
- Genere femminile → contraccezione, gravidanza, fertilità.
- Agofobia → impossibilità di auto somministrazione delle terapie.

### Aderenza al trattamento

L'efficacia dei trattamenti a lungo termine con immunomodulanti è strettamente legata all'assunzione continua e regolare della terapia e alla corretta sorveglianza delle possibili complicanze attraverso i controlli previsti ai follow up. Ne consegue la sostanziale importanza della buona compliance del paziente. Alcune condizioni possono inficiare l'aderenza ai trattamenti:

- La presenza di deficit cognitivi o disturbi psichiatrici non controindica i trattamenti ma suggerisce la necessità di una supervisione da parte di familiari o caregivers.
- La mancaanza di un supporto familiare sconsiglia l'utilizzo di farmaci a monitoraggio complesso o che necessitano di "sorveglianza" da parte di terzi.
- Altre condizioni che possono determinare riduzione dell'aderenza (lavorative, sociali, economiche, demotivazione, sfiducia).

### Quando modificare o interrompere un trattamento

È opportuno modificare o sospendere un trattamento immunomodulante quando si verifica una delle seguenti condizioni:

1. mancanza di efficacia
  2. intolleranza/eventi avversi
  3. scelta personale del paziente
- 
1. Non sono oggi disponibili criteri comunemente condivisi in base ai quali definire la mancata risposta di un paziente al trattamento. La letteratura scientifica offre tuttavia raccomandazioni utili a definire i livelli d'allarme durante terapia con DMD in SM. In linea generale si è concordi nel valutare la risposta ai trattamenti sulla base dei seguenti elementi:
    - a. Disabilità (evoluitività confermata nel periodo di tempo).
    - b. Risonanza (carico lesionale T2, T1, nuove lesioni, lesioni captanti, atrofia).
    - c. Ricadute (frequenza, gravità e recupero).
    - d. NABS.

Consideriamo "no responder" il paziente che presenta:

- incremento della disabilità (punteggio EDSS) confermato dopo 6 e 12 mesi [120];
- modesta o nessuna riduzione della frequenza di ricadute (rispetto ai 12 mesi precedenti) a 6 e 12 mesi;
- ricadute di gravità moderata o severa con recupero incompleto o nullo, coinvolgimento di funzioni motorie, perdita di autonomia nelle ADL, ospedalizzazione;



- elevato carico lesionale T2 o comparsa di nuove lesioni T2, comparsa di lesioni captanti Gd, incremento del carico lesionale T1 e/o di atrofia;
- presenza di NABS ad alto titolo confermati in 2 dosaggi.

In presenza di almeno una di tali condizioni, e secondo il giudizio clinico applicato al singolo caso, è indicato modificare il trattamento in atto secondo diverse modalità:

- passaggio a DMD maggiore dose/frequenza di somministrazione;
- passaggio a Tysabri braccio A, se sono rispettati i criteri di eleggibilità al farmaco;
- passaggio a terapie di II linea.

## 2. Tollerabilità

In caso di evento avverso grave è indicata la sospensione del farmaco.

Riportiamo di seguito in tabelle le raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri di laboratorio (test di funzionalità epatica, emoglobina, formula leucocitaria) in corso di trattamento con IFN beta.

**Tabella 7** Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri dell'emoglobina in corso di trattamento con IFN beta

Grado	emoglobina	Gestione raccomandata
G1	<v.n.-10 mg/dl	Continuare il trattamento e monitorare regolarmente
G2	8 e 10 mg/dl	Continuare il trattamento e monitorare regolarmente. Se il G2 persiste dimezzare la dose
G3	6,5 e 8 mg/dl	Ridurre il trattamento del 50-20% o interrompere a discrezione del medico. Effettuare un tentativo di tornare a dose piena entro 4 settimane. Se il G3 si ripresenta o persiste mantenere la dose al 50% e successivamente interrompere.
G4	<6,5 mg/dl	La terapia deve essere interrotta

**Tabella 8** Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri della conta leucocitaria in corso di trattamento con IFN beta

Grado	Leucociti totale	conta	Gestione raccomandata
G1	3,0-3,9		Continuare il trattamento e monitorare regolarmente
G2	2,0-2,9		Continuare il trattamento e monitorare regolarmente. Se il G2 persiste dimezzare la dose fino a ritorno a G0 o G1. la dose piena può essere ripresa a discrezione del medico.
G3	1,0-1,9		Interrompere il trattamento o ridurre a metà dose fino al ritorno a G0 o G1. Riprendere a metà dose fino a dose piena a discrezione del medico.
G4	<1,0		La terapia deve essere interrotta. Riprendere il trattamento a metà dose dopo il ritorno a G1 o G0.

Le stesse raccomandazioni possono essere estese anche ai seguenti parametri:

**Tabella 9** Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri ematici in corso di trattamento con IFN beta

Grado	Linfopenia (10 <sup>9</sup> cell/L)	Neutropenia (10 <sup>9</sup> cell/L)	Piastrine
G1	1,0–v.n.	1,5–v.n.	75000–v.n.
G2	0,5 e 0,9	1,0–1,4	50000–74999
G3	<0,5 e 8 mg/dl	0,5–0,9	25000–49999
G4		<0,5	<25000

**Tabella 10** Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri della funzionalità epatica in corso di trattamento con IFN beta

Grado	ALT, AST, GGT Fosfatasi alcalina	Bilirubina	Gestione Raccomandata
G1	v.n. – fino a 2 volte i v.n.	v.n. – fino a 1,5 volte i v.n.	Continuare il trattamento e monitorare regolarmente
G2	Tra 2,6 e 5 volte i v.n.	Tra 1,6 e 3 volte i v.n.	Continuare il trattamento e monitorare regolarmente. Se il G2 persiste dimezzare la dose fino al ritorno a G0 o G1. La dose piena può essere ripresa a discrezione del medico
G3	Tra 5,1 e 20 volte i v.n.	Tra 3,1 e 10 volte i v.n.	Interrompere il trattamento o ridurre a metà dose fino al ritorno a G0 o G1. Riprendere a metà dose fino a dose piena a discrezione del medico.
G4	>20 volte i v.n.	>10 volte i v.n.	La terapia deve essere interrotta

Il trattamento può essere modificato o interrotto anche in presenza di effetti collaterali costanti mal tollerati da parte del paziente:

- reazioni al sito di iniezione;
- sintomi influenzali con febbre ad ogni iniezione;
- cefalea.

### 3. Scelta del paziente

I trattamenti in atto non devono modificare per quanto possibile lo stile di vita dei pazienti, è pertanto necessario rispettare le scelte dell'individuo. I trattamenti devono essere interrotti su richiesta del paziente in caso di:

- desiderio di procreazione;
- grave intolleranza;
- mancato consenso al trattamento.



# ALLEGATO N. 4

## ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL RICOVERO ORDINARIO / DAY HOSPITAL / DAY SERVICE E DELL'AMBULATORIO DEDICATI AL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA (MODELLO FERRARA)

### ACCOGLIMENTO DEL PAZIENTE

La persona con sospetto clinico di SM può essere accolta sia in Degenza Ordinaria (DO) sia in Day Hospital/Day Service (DH/DS) per specifico iter diagnostico come indicato precedentemente.

### DEGENZA ORDINARIA

#### Osservazione in degenza ordinaria

Il ricovero in DO solitamente è riservato alla gestione delle seguenti condizioni:

1. ricovero diretto da Pronto Soccorso;
2. forme maligne di malattia (forme bulbari, mieliti acute, varianti iperacute);
3. grave deficit funzionale o altre situazioni (distanza, condizioni familiari ecc.) non compatibili con osservazione in DH/DS (es. trattamento ricaduta o altro);
4. eventi avversi gravi in corso di terapie;
5. valutazione nutrizionale, gastrectomia endoscopica percutanea (PEG);
6. valutazione spasticità: test al baclofen, impianto di pompa al baclofen;
7. valutazione insufficienza respiratoria secondo percorso specifico (concordato con fisiopatologo della respirazione e ORL).

### DAY HOSPITAL/DAY SERVICE (DH/DS)

#### Osservazione in DH/DS

L'accoglimento in DH/DS è finalizzato a:

- **Attività diagnostica:** percorso diagnostico standard/completamento diagnostico.
- **Attività terapeutica in acuto:** trattamento delle ricadute.

- **Attività terapeutica specifica a lungo termine:** trattamento con immunomodulanti / immunosoppressori / farmaci biologici.

### Modalità di accesso a DH/DS

1. dopo ricovero in degenza ordinaria, concordato con il team SM
2. secondo lista di attesa dopo:
  - visita neurologica ambulatoriale
  - visita neurologica urgente in Pronto Soccorso
  - richiesta di altro specialista o medico di Medicina Generale.

### Percorso DH/DS

#### Prima Visita (tempo richiesto - 2 h) articolata in:

1. Colloquio preliminare finalizzato a:
  - Presentazione dell'équipe medica e infermieristica di riferimento.
  - Conoscenza del paziente come persona nel suo contesto familiare e lavorativo.
1. Raccolta dell'anamnesi, visione di documentazione medica eventualmente in possesso del paziente, compilazione della cartella clinica.
2. Esame neurologico per confronto con un precedente (se disponibile), scale di misurazione (EDSS).
3. Prelievi ematochimici, se indicati.
4. Programmazione dell'iter diagnostico.
5. Programmazione di eventuali terapie da somministrare sotto controllo medico in DH/DS.

#### Visite successive in DH/DS dedicate a:

- Esecuzione di esami programmati. Gli infermieri pianificano le **attività diagnostico-terapeutiche** e contattano il paziente informandolo telefonicamente degli appuntamenti e delle eventuali modalità di preparazione alle indagini richieste.
- Controllo di esami di laboratorio.
- Trattamento della ricaduta: ciclo di terapia steroidea ad alta dose per 3-5 giorni.
- Controlli clinici periodici: cadenza stabilita dal neurologo in base all'evoluzione clinica/tipo di trattamento/bisogni specifici.
- Incontri programmati: il team SM è disponibile ad effettuare colloqui informativi con il paziente ed i familiari in base a specifiche richieste:
  1. puntualizzazione diagnostica dopo esecuzione di esami (rachicentesi, RM );
  2. comunicazione della diagnosi;
  3. scelta, avvio o cambio di terapia;
  4. colloqui in presenza dei familiari;

5. certificazioni;
6. colloquio finale: consegna di relazione clinica comprendente indagini eseguite, ipotesi/conclusioni diagnostiche, suggerimenti terapeutici e follow-up successivo.

Gestione dell'**urgenza**: comparsa di un nuovo sintomo, peggioramento di deficit preesistente, reazione a farmaci o altri problemi improvvisi, il paziente contatta telefonicamente il Centro per concordare la visita.

## PERCORSO AMBULATORIALE

### Attività finalizzata a:

- visita di pazienti *de novo*;
- secondo parere per pazienti provenienti da altri Centri;
- follow-up clinico e terapeutico di pazienti già noti.

### Accesso all' Ambulatorio:

- facilitato e programmato al momento della dimissione da DO, DH/DS;
- su richiesta del medico di Medicina Generale o di altri specialisti.

### Modalità di prenotazione con impegnativa medica:

- presso Centro Servizi dell'Ospedale, in Corso Giovecca n. 203;
- presso Centro Servizi di Via Mortara n. 16;
- numero verde 800615850.

L'impegnativa medica deve riportare le seguenti indicazioni: **Visita per Sclerosi Multipla** (programmato il martedì mattina):

- codice 21-114 prima visita;
- codice 21-116 visita breve.

### Durata della visita 30-60 minuti per:

- inquadramento paziente *de novo*;
- visione documentazione medica/neuroradiologica;
- esame neurologico + scale di valutazione.
- compilazione referto con indicazioni per:
  - i. ulteriori indagini;
  - ii. terapie in corso/nuove;
  - iii. successivi controlli;
  - iv. piani terapeutici.

## Certificazioni per il paziente

Tipologia di certificazione richiesta:

- Certificazioni di invalidità, aggravamento (Legge n.104, ecc..).
- Certificazione di accompagnamento.
- Revisione patente di guida.
- Prescrizione ausili.
- Trasporto farmaci iniettivi (viaggio aereo).
- Esenzione.

Il neurologo redige la relazione solitamente in momenti distinti da quelli dedicati all'attività assistenziale, di solito nelle ore pomeridiane.

Tale documentazione deve essere richiesta con un preavviso di almeno 1-2 settimane, in modo da consentire un'adeguata pianificazione.

## **PERCORSI “SPECIALI” IN DEGENZA ORDINARIA**

Pazienti che presentano gravi complicanze:

- Deficit nutrizionali.
- Insufficienza respiratoria.
- Spasticità di grado severo.
- Eventi avversi gravi connessi ai trattamenti.

1. Posizionamento di PEG
  - a. Pre-intervento: valutazione nutrizionale, gastroenterologica e anestesiologicala.
  - b. Intervento: effettuato in sala endoscopica gastroenterologia.
  - c. Post-intervento: controlli/medicazioni post-procedura, educazione all'alimentazione e training per malato e familiari al corretto utilizzo della PEG.
2. Ventilazione Meccanica non invasiva e Invasiva tramite Tracheostomia (procedure effettuate in collaborazione con la Fisiopatologia Respiratoria secondo specifico percorso).
3. Impianto di Pompa al Baclofen:
  - a. Preceduto da esecuzione di test al baclofen, infusione intratecale di un bolo di baclofen (50mcg).
  - b. Posizionamento di pompa programmabile sottocutanea a sede addominale connessa a catetere intratecale; se test positivo e paziente motivato all'impianto.
  - c. Monitoraggio post-intervento: controlli/medicazioni post procedura, regolazione dose d'infusione personalizzata.
  - d. Follow-up: periodico monitoraggio del dispositivo impiantato (regolazione, ricarica ecc.).

### Organizzazione settimanale: tempi di lavoro

Tempi medici: mediamente impegnati 2 neurologi

- Rachicentesi (preferibilmente il venerdì).
- Lunedì - Venerdì: 1-2 urgenze/die (durata 30 min).
- Martedì 9.00-12.30: ambulatorio SM (6 visite x 30 min ciascuna).
- Lunedì, Mercoledì, Giovedì, Venerdì: mediamente 6-8 visite programmate/die, durata 30-60 minuti, colloquio informativo almeno 1/ die.
- Venerdì h 9.00-13.00 colloqui più prolungati, coinvolto tutto il team.
- Mercoledì 13.00-14.30: meeting del team.
- Lunedì-Venerdì contatti telefonici con pazienti, familiari, MMG: media 8-10/die.
- Tutti i pomeriggi h 14,30-18,30: aggiornamento cartelle cliniche, organizzazione percorsi diagnostici dei pazienti seguiti, relazioni cliniche, visione esami, certificazioni varie, piani terapeutici, aggiornamento registri informatici.
- *Registri informatici:*
  - a. *Registro di monitoraggio regionale dei trattamenti immuno-modulanti ed immuno-soppressori.*
  - b. *Registro AIFA farmacovigilanza nazionale Natalizumab.*
- Clinical trials (visite dei pazienti in studio, compilazione CRF, visite di monitoraggio): in media 5-6 h/ settimana.

Tempi infermieristici

- Lunedì-Venerdì h 8.30 - 12.30 (Sabato in caso di necessità): terapia infusione.
- Lunedì-Venerdì h 8.00-10.30: prelievi.
- Assistenza rachicentesi h 8.30 (preferibilmente il Venerdì), sorveglianza paziente (3-4 h).
- Gestione agende prenotazione per visite, esami: 15 min/paziente.
- Lunedì-venerdì h 8.00-14,30: contatti telefonici.
- Stampa, archiviazione esami: 10 min/paziente.
- Compilazione scheda infermieristica e scheda dolore:15 min/paziente.
- Addestramento alle terapie autosomministrate (pazienti de novo e re-training su richiesta), effettuata preferibilmente nelle prime ore del pomeriggio (durata 1-2 ore).

## **PERCORSO “SM - DONNA”**

Il team ha dedicato particolare attenzione ai problemi delle donne con SM avvalendosi della collaborazione di altre competenze professionali. La possibilità di integrare il lavoro del neurologo con quello dello psicologo e del ginecologo permette di affrontare temi pregnanti



nella vita della donna che desideri programmare il proprio percorso assistenziale, senza rinunciare alla realizzazione di sé come persona.

### Integrazione tra neurologo e ginecologo

Al momento della scelta terapeutica il percorso si arricchisce di ulteriori approfondimenti:

Colloquio preliminare strutturato sia individuale che familiare mirato a:

- Informazioni alla paziente riguardo:
  - i) trasmissibilità ai discendenti della malattia;
  - ii) influenza delle terapie sugli aspetti riproduttivi ed endocrini;
  - iii) relazione tra decorso di malattia e gravidanza/puerperio/allattamento/ menopausa.
- Programmazione concordata della genitorialità
  - iv) Valutazione del desiderio di procreazione della coppia con supporto psicologico (se richiesto), per differire l'avvio o la sospensione della terapia.
- Preparazione alle terapie di fondo:
  - v) Immunomodulanti: le pazienti vengono indirizzate al ginecologo per consulenza e contraccezione consigliata.
  - vi) Immunosoppressori: le pazienti effettuano valutazioni ginecologiche per:
    - rischio d'infertilità
    - crioconservazione del tessuto ovarico.

La programmazione di una gravidanza prevede:

- rivalutazione dello stato di malattia clinico/RM;
- valutazione fertilità della coppia;
- sospensione programmata e anticipata dei trattamenti di fondo (1-3 mesi per gli immunomodulanti e almeno 6 mesi per gli immunosoppressori);
- interruzione immediata delle terapie in caso di gravidanza imprevista, stima del rischio teratogenico per gli immunosoppressori.

### Collaborazione ginecologo-neurologo:

1. Gravidanza: il neurologo effettua un controllo clinico al 1° trimestre e in caso di peggioramento.
2. Parto: in accordo con il ginecologo, in base alle condizioni cliniche della donna, il neurologo fornisce tutte le indicazioni richieste relative alle modalità.
3. Puerperio e allattamento: stretta sorveglianza neurologica, non infrequente la ripresa di malattia dopo il parto, quindi:
  - Controllo 3°- 6° mese dopo il parto.
  - Controllo RM cerebrale senza gadolinio se allattamento entro il 6° mese.

- Se ricaduta terapia steroidea previo parere del neonatologo.
- Ripresa/avvio di terapie di fondo.

### **Assistenza psicologica**

Le donne con SM necessitano di particolare attenzione sotto il profilo psicologico in quanto a maggior rischio di sviluppare depressione e altre manifestazioni psichiatriche. Tra i diversi disturbi la depressione è più frequente nelle donne con SM rispetto ad altre malattie croniche o alla popolazione generale. Nel percorso di cura è dunque fondamentale il supporto psicologico.

- 1) **Supporto psicologico al momento della diagnosi** (di accompagnamento a tutto il periodo comunicativo):
  - a) Sostegno nel primo incontro.
  - b) Intervento durante gli incontri successivi per verifica dell'impatto della diagnosi, presa di coscienza del paziente, rinforzo relazione TEAM-paziente.
- 2) **Follow-up:**
  - a) Monitoraggio periodico del tono dell'umore per i primi 2 anni attraverso un colloquio strutturato con lo psicologo e somministrazione di scale psicologiche specifiche (Beck Depression Inventory) in pazienti con segni di depressione.
  - b) Assistenza psicologica della coppia se richiesta.
- 3) **Collaborazione** neurologo-psicologo-psichiatra per concordare eventuale strategia:
  - a) Farmacologica.
  - b) Psicologica: ciclo di colloqui di counselling e/o psicoterapia.

### **Materiale cartaceo informativo per pazienti e familiari:**

- Pieghevole informativo con le principali indicazioni relative ai percorsi DH/DS e ambulatorio (recapiti telefonici e personale di riferimento).
- Carta del Centro SM in fase di redazione.
- Carta dei bisogni: modulo pratico illustrato per facilitare le richieste del paziente.
- Schema delle terapie e loro principali caratteristiche.
- Manuali d'uso e materiale di supporto in caso di terapia immunomodulante.
- Materiale informativo ad hoc in caso di "percorsi speciali".



# ALLEGATO N. 5

## CHECK LIST DELL'APPROPRIATEZZA DELL'ACCESSO AI FARMACI

### CONDIZIONI CHE DEVONO ESSERE SODDISFATTE PER ACCEDERE AL TRATTAMENTO DELLA SM

#### Avonex IFN beta 1a, im 1 volta/settimana

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha un EDSS tra 1 e 5.5?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

#### Rebif IFN beta 1a, sc 3 volte/settimana o Betaferon / Estavia IFNbeta 1b sc a giorni alterni

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha un EDSS tra 1 e 5.5?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

#### Betaferon /Estavia IFNbeta 1b sc a giorni alterni

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMSP?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha un EDSS tra 3 e 6.5?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha avuto negli ultimi 2 anni 2 ricadute o un aumento di EDSS di 1 punto?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

### Glatiramer Acetato somministrazione sc quotidiana

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha un EDSS tra 1 e 5.5?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

### Tysabri 300 mg/ ev ogni 4 settimane

#### Gruppo A

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha effettuato precedente monoterapia con immunomodulanti (IFN o Glatiramer acetato), di solito per almeno 12 mesi?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
4.	Durante la terapia con immunomodulanti ha avuto negli ultimi 12 mesi almeno 2 ricadute oppure 1 ricaduta con recupero incompleto e EDSS residua >2?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
5.	Il paziente ha una RM con almeno 9 lesioni in T2 oppure almeno una lesione gadolinio positiva?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

#### Gruppo B

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMRR?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto almeno un episodio clinico e una disseminazione spaziale e temporale dimostrata alla Risonanza Magnetica (RM), secondo i criteri di Polman?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3.	Il paziente ha avuto negli ultimi 12 mesi almeno 2 ricadute con recupero incompleto e disabilità residua non inferiore a 2 alla EDSS?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
4.	Sono comparse alla RM, prima dell'avvio del trattamento, nuove lesioni in T2 oppure lesioni gadolinio positive rispetto a una precedente RM eseguita entro i 12 mesi precedenti?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

## Mitoxantrone

1.	Il paziente ha una diagnosi di SMSP/RP	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2.	Il paziente ha avuto negli ultimi 18 mesi 2 ricadute o un peggioramento dell'EDSS di almeno 1 punto?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

### Note

I criteri diagnostici di riferimento sono quelli di Polman CH e al, Ann Neurol ;58 (6): 840-846; 2005 [7]

In particolari situazioni cliniche, motivate dal neurologo, si possono giustificare scostamenti dalle indicazioni sopra riportate es. il paziente con CIS (1° episodio) ad alto rischio di conversione in SM (esordio multifocale, alto carico lesionale alla RM, segni piramidali e recupero incompleto dell'evento clinico), non tollerabilità o ipersensibilità documentata.



# BIBLIOGRAFIA

1. Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can.J.Neurol.Sci.* 1992; **19**:466-471.
2. Jacobs LD, Wende KE, Brownscheidle CM *et al.* A profile of multiple sclerosis: the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult.Scler.* 1999; **5**:369-376.
3. McDonnell GV, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: a distinct syndrome? *Mult.Scler.* 1996; **2**:137-141.
4. Pugliatti M, Rosati G, Carton H *et al.* The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur.J.Neurol.* 2006; **13**:700-722.
5. Granieri E, Economou NT, De Gennaro R *et al.* Multiple sclerosis in the province of Ferrara : evidence for an increasing trend  
9. *J.Neurol.* 2007; **254**:1642-1648.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann.Neurol.* 2001; **50**:121-127.
7. Polman CH, Reingold SC, Edan G *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann.Neurol.* 2005; **58**:840-846.
8. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann.Neurol.* 1983; **13**:227-231.
9. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; **54**:1720-1725.
10. Filippi M, Rocca MA, Arnold DL *et al.* EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur.J.Neurol.* 2006; **13**:313-325.
11. Simon JH, Li D, Traboulsee A *et al.* Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 2006; **27**:455-461.
12. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* 1991; **41**:685-691.
13. Amato MP, Grimaud J, Achiti I *et al.* European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J.Neurol.* 2004; **251** :1472-1480.
14. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert.Rev.Neurother.* 2008; **8**:1585-1596.
15. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA *et al.* Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007; **13**:1004-1010.
16. Kocer B, Unal T, Nazliel B *et al.* Evaluating sub-clinical cognitive dysfunction and event-related potentials (P300) in clinically isolated syndrome. *Neurol.Sci.* 2008; **29**:435-444.
17. Lensch E, Matzke M, Petereit HF, Scherer P, Schramm S, Calabrese P. Identification and management of cognitive disorders in multiple sclerosis--a consensus approach. *J.Neurol.* 2006; **253 Suppl 1**:I29-31.:I29-I31.



18. Scherer P, Penner IK, Rohr A *et al.* The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Mult Scler.* 2007; **13**:402-411.
19. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A *et al.* Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2009; **72**:800-805.
20. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA *et al.* The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003; **61**:602-611.
21. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol.* 2005; **4**:341-348.
22. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996; **46**:907-911.
23. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol.* 2005; **4**:341-348.
24. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2002; **346**:158-164.
25. Beck RW, Trobe JD, Moke PS *et al.* High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol.* 2003; **121**:944-949.
26. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2004; **61**:217-221.
27. Tintore M, Rovira A, Rio J *et al.* Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006; **67**:968-972.
28. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM *et al.* A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann.Neurol.* 1999; **46**:878-886.
29. Flachenecker P. Disease-modifying drugs for the early treatment of multiple sclerosis. *Expert.Rev.Neurother.* 2004; **4**:455-463.
30. Kappos L, Polman CH, Freedman MS *et al.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006; **67**:1242-1249.
31. Kappos L, Freedman MS, Polman CH *et al.* Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007; **370**:389-397.
32. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 2001; **57**:S10-S15.
33. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am.J.Ophthalmol.* 2001; **132**:463-471.

34. Comi G, Martinelli V, Rodegher M *et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; **374**:1503-1511.
35. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; **43**:655-661.
36. Polman CH, Dahlke F, Thompson AJ *et al.* Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis--outline of the clinical trial. *Mult Scler.* 1995; **1 Suppl 1**:S51-4.:S51-S54.
37. Practice advisory on selection of patients with multiple sclerosis for treatment with Betaseron. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1994; **44**:1537-1540.
38. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA *et al.* Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1998; **50**:701-708.
39. Boster A, Edan G, Frohman E *et al.* Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol.* 2008; **7**:173-183.
40. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA *et al.* The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J.Neurol.* 2009; **256**:405-415.
41. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2006; **354**:899-910.
42. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA *et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2006; **354**:911-923.
43. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M *et al.* Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009; **8**:254-260.
44. Kappos L, Bates D, Hartung HP *et al.* Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007; **6**:431-441.
45. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2006; **354**:899-910.
46. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA *et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2006; **354**:911-923.
47. Berger T. Current therapeutic recommendations in multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 2009; **287 Suppl 1**:S37-45.:S37-S45.
48. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J.Neurol.* 2008; **255**:1449-1463.
49. Brandes DW. Invited commentary. Efficacy and safety of mitoxantrone, as an initial therapy, in multiple sclerosis: experience in an Indian tertiary care setting. *Neurol.India.* 2009; **57**:423-424.
50. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Immunosuppressive agents in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2007; **4**:654-660.

51. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet*. 1997; **349**:589-593.
52. Soelberg SP. Intravenous polyclonal human immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurodegener.Dis.* 2008; **5**:8-15.
53. Uccelli A, Mancardi G. Stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Curr.Opin.Neurol.* 2010; **23**:218-225.
54. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; **43**:655-661.
55. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 1993 [classical article]. *Neurology* 2001; **57**:S10-S15.
56. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; **45**:1277-1285.
57. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA *et al.* Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann.Neurol.* 1996; **39**:285-294.
58. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; **352**:1498-1504.
59. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann.Neurol.* 1999; **46**:197-206.
60. Durelli L, Verdun E, Barbero P *et al.* Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002; **359**:1453-1460.
61. Panitch H, Goodin DS, Francis G *et al.* Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; **59**:1496-1506.
62. Mikol DD, Barkhof F, Chang P *et al.* Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008; **7**:903-914.
63. Wolansky L, Cook S, Skurnick J, Lincoln J. Betaseron vs. Copaxone in MS with triple dose gadolinium and 3-T MRI end-points (BECOME):announcement of final primary study outcome. *Mult Scler* 2007; **13 (Suppl. 2)**:207.
64. O'Connor P. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: primary outcomes of the BEYOND (Betaferon®/Betaseron® Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose) study. *Neurology* 2008; **70 S004**.
65. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; **63**:1788-1795.
66. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001; **56**:1496-1504.

67. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; **352**:1491-1497.
68. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr. *et al.* Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002; **58**:169-178.
69. Teitelbaum D, Arnon R, Sela M. Copolymer 1: from basic research to clinical application. *Cell Mol.Life Sci.* 1997; **53**:24-28.
70. Leary SM, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.* 2003; **206**:215-216.
71. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P *et al.* Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann.Neurol.* 2007; **61**:14-24.
72. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. *Lancet.* 1988; **2**:179-183.
73. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug MS *et al.* Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann.Neurol.* 1995; **37**:30-40.
74. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology.* 2000; **54**:1145-1155.
75. Pohlau D, Przuntek H, Sailer M *et al.* Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler.* 2007; **13**:1107-1117.
76. Kalkers NF, Barkhof F, Bergers E, van Schijndel R, Polman CH. The effect of the neuroprotective agent riluzole on MRI parameters in primary progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler.* 2002; **8**:532-533.
77. Filippi M, Rovaris M, Inglese M *et al.* Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; **364**:1489-1496.
78. Paolillo A, Piattella MC, Pantano P *et al.* The relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a monthly MRI study after triple-dose gadolinium-DTPA. *J.Neurol.* 2004; **251**:432-439.
79. Brex PA, Leary SM, O'Riordan JI *et al.* Measurement of spinal cord area in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 2001; **70**:544-547.
80. Vosoughi R, Freedman MS. Therapy of MS. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2010; **112**:365-385.
81. Comi G, Filippi M, Barkhof F *et al.* Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; **357**:1576-1582.
82. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2000; **343**:898-904.
83. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH *et al.* Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2000; **343**:898-904.

84. Kappos L, Freedman MS, Polman CH *et al.* Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007; **370**:389-397.
85. Comi G, Martinelli V, Rodegher M *et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; **374**:1503-1511.
86. Martinelli V, Comi G. Induction versus escalation therapy. *Neurol.Sci.* 2005; **26 Suppl 4**:S193-9.:S193-S199.
87. Zaffaroni M. Treatment optimisation in multiple sclerosis. *Neurol.Sci.* 2005; **26 Suppl 4**:S187-92.:S187-S192.
88. Zaffaroni M, Ghezzi A, Comi G. Intensive immunosuppression in multiple sclerosis. *Neurol.Sci.* 2006; **27 Suppl 1**:S13-7.:S13-S17.
89. Edan G, Miller D, Clanet M *et al.* Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 1997; **62**:112-118.
90. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P *et al.* A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology.* 2009; **73**:1842-1848.
91. Durelli L, Cocito D, Riccio A *et al.* High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986; **36**:238-243.
92. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1987; **50**:511-516.
93. Perkin GD. A critique of steroid trials in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1987; **6**:40-45.
94. Millar JH, Vas CJ, Noronha MJ, Liversedge LA, Rawson MD. Long-term treatment of multiple sclerosis with corticotrophin. *Lancet.* 1967; **2**:429-431.
95. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM *et al.* A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann.Neurol.* 1999; **46**:878-886.
96. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. The Canadian MS Research Group. *Can.J.Neurol.Sci.* 1987; **14**:273-278.
97. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C *et al.* Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology.* 1995; **45**:1956-1961.
98. Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2007;CD002818.
99. Weinschenker BG, Penman M, Bass B, Ebers GC, Rice GP. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology.* 1992; **42**:1468-1471.
100. Polman CH, Bertelsmann FW, de Waal R *et al.* 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1994; **51**:1136-1139.
101. Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An open-labelled clinical and electrophysiological study of 3,4 diaminopyridine in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Brain.* 1998; **121**:967-975.

102. Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C *et al.* Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler.* 2001; **7**:354-358.
103. Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane.Database Syst.Rev.* 2001;CD001330.
104. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.* 2002; **72**:179-183.
105. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J.Neurol.* 2002; **249**:983-987.
106. Branas P, Jordan R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol.Assess.* 2000; **4**:1-61.
107. Feldman RG, Kelly-Hayes M, Conomy JP, Foley JM. Baclofen for spasticity in multiple sclerosis. Double-blind crossover and three-year study. *Neurology.* 1978; **28**:1094-1098.
108. Brar SP, Smith MB, Nelson LM, Franklin GM, Cobble ND. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys.Med Rehabil.* 1991; **72**:186-189.
109. Orsnes G, Crone C, Krarup C, Petersen N, Nielsen J. The effect of baclofen on the transmission in spinal pathways in spastic multiple sclerosis patients. *Clin.Neurophysiol.* 2000; **111**:1372-1379.
110. Smolenski C, Muff S, Smolenski-Kautz S. A double-blind comparative trial of new muscle relaxant, tizanidine (DS 103-282), and baclofen in the treatment of chronic spasticity in multiple sclerosis. *Curr.Med Res.Opin.* 1981; **7**:374-383.
111. Stein EC, Schiffer RB, Hall WJ, Young N. Multiple sclerosis and the workplace: report of an industry-based cluster. *Neurology.* 1987; **37**:1672-1677.
112. Hoogstraten MC, van der Ploeg RJ, vd BW, Vreeling A, van Marle S, Minderhoud JM. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol.Scand.* 1988; **77**:224-230.
113. Smith C, Birnbaum G, Carter JL, Greenstein J, Lublin FD. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology.* 1994; **44**:S34-S42.
114. From A, Heltberg A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.* 1975; **51**:158-166.
115. Cendrowski W, Sobczyk W. Clonazepam, baclofen and placebo in the treatment of spasticity. *Eur.Neurol.* 1977; **16**:257-262.
116. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC, Whiteneck G. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys.Med Rehabil.* 2000; **81**:164-169.
117. Gelenberg AJ, Poskanzer DC. The effect of dantrolene sodium on spasticity in multiple sclerosis. *Neurology.* 1973; **23**:1313-1315.
118. Zajicek J, Fox P, Sanders H *et al.* Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; **362**:1517-1526.
119. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ.* 2004; **329**:253.

120. Freedman MS, Patry DG, Grand'Maison F, Myles ML, Paty DW, Selchen DH. Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can.J.Neurol.Sci.* 2004; **31**:157-168.

## INDICE TABELLE

Tabella 1 Criteri di McDonald 2001 [6] revisionati da Polman 2005 [7] .....	9
Tabella 2 Fattori prognostici per la diagnosi di Sclerosi Multipla .....	15
Tabella 3 Principali trial testa-a-testa dei farmaci DMD nella RRMS .....	29
Tabella 4 Principali trial a sostegno del trattamento precoce con DMD .....	31
Tabella 5 Schema di trattamento .....	42
Tabella 6. Farmaci impiegati in funzione del decorso clinico della malattia .....	67
Tabella 7 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri dell'emoglobina in corso di trattamento con IFN beta.....	70
Tabella 8 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri della conta leucocitaria in corso di trattamento con IFN beta.....	70
Tabella 9 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri ematici in corso di trattamento con IFN beta .....	71
Tabella 10 Raccomandazioni nella gestione delle alterazioni dei parametri della funzionalità epatica in corso di trattamento con IFN beta .....	71

## INDICE FIGURE

Figura 1. Percorso terapeutico per l'interferone .....	32
Figura 2 Percorso terapeutico per il glatiramer acetato .....	34
Figura 3 Percorso terapeutico per il mitoxantrone.....	36
Figura 4 Percorso terapeutico per la ciclofosfamide .....	37
Figura 5 Percorso terapeutico per il natalizumab.....	38
Figura 6 Carta di Allerta per i pazienti in trattamento con Tysabri .....	59
Figura 7 Registro AIFA per il Tysabri.....	60
Figura 8 Valutazione clinica di sintomi neurologici nuovi o in rapido aggiornamento .....	61
Figura 9 Valutazione RM di sintomi neurologici nuovi o in rapido peggioramento.....	62
Figura 10 Analisi di laboratorio di sintomi neurologici nuovi o in rapidi peggioramento .....	63
Figura 11 Fattori che influenzano la scelta del farmaco .....	66







**Documento regionale di indirizzo  
per gli usi appropriati  
di *ACE-Inibitori*  
e *sartani***

**A cura di un gruppo di lavoro multidisciplinare  
Regione Emilia-Romagna**

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali



**Documento regionale di indirizzo  
per gli usi appropriati  
di *ACE-Inibitori*  
e *sartani***

**A cura di un gruppo di lavoro multidisciplinare  
Regione Emilia-Romagna**

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

## Gruppo Regionale

- D. Carati** - Servizio di Politica del Farmaco - Assessorato alla Sanità - Regione Emilia-Romagna
- G. Cioni** - Internista - AUSL Modena
- A. Curti** - Cardiologo ambulatoriale - AUSL Bologna
- S. Del Canale** - Medico di Medicina Generale - AUSL Parma
- G. Di Pasquale** - Direttore UO Cardiologia, Ospedale Maggiore - AUSL Bologna
- A. Ferretti** - Dipartimento Assistenza Farmaceutica - AUSL Reggio Emilia
- M. Grassi** - Medico di Medicina Generale - AUSL Rimini
- D. Imberti** - U.O. Medicina di Alta Rotazione - AO-U Ferrara
- I. Iori** - Direttore 1ª Medicina Interna - AO Reggio Emilia
- N. Magrini** - CeVEAS - Modena
- A.M. Marata** - CeVEAS - Modena
- G. Marchesini Reggiani** - Malattie del metabolismo e dietetica clinica - AO-U Bologna
- S. Marconi** - UO Assistenza Farmaceutica Territoriale - AUSL Rimini
- A. Navazio** - Direttore UO Cardiologia Guastalla - AUSL Reggio Emilia
- E. Pasi** - Dipartimento Farmaceutico - AUSL Bologna
- D. Pedroni** - Medico di Medicina Generale - AUSL Reggio Emilia
- G. Piovaccari** - Direttore Dipartimento Malattie Cardiovascolari - AUSL Rimini
- G. Regolisti** - Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione - AO-U Parma
- D. Riccò** - Direttore sanitario - AUSL Reggio Emilia
- A. Salsi** - Direttore Dipartimento ad attività integrata Medicina Interna, dell'invecchiamento e malattie Nefrologiche - AO-U Bologna
- A. Santoro** - Direttore UO Nefrologia, Dialisi ed Ipertensione - AO-U Bologna
- A. Verri** - Medico di Medicina Generale - AUSL Bologna
- A. Zamboni** - Medico di Medicina Generale - AUSL Ferrara
- A. Zuccalà** - UOC Nefrologia e Dialisi - AUSL Imola

### Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

## Presentazione del documento

Il Servizio sanitario nazionale deve assicurare la salvaguardia delle specifiche esigenze dei pazienti perché possano ricevere le cure più efficaci e sicure, mantenendo al tempo stesso la sostenibilità del sistema (rapporto beneficio/costo favorevole) rispetto all'utilizzo delle terapie farmacologiche.

Principio basilare dell'appropriatezza prescrittiva è che, a parità di efficacia documentata e dopo valutazione dell'applicabilità al singolo paziente di farmaci diversi, sia da preferire quello di minore costo, all'interno delle indicazioni d'uso registrate. Infatti, la Legge 122/2010 *Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica*, stabilendo un rilevante concorso economico alla manovra di finanza pubblica da parte del settore sanitario per l'anno 2011, nel contesto di riduzione dei livelli di finanziamento del SSN, ha previsto la predisposizione di strumenti di confronto tra le Regioni rispetto a soglie di appropriatezza prescrittiva di medicinali a base di principi attivi non coperti da brevetto, in aree terapeutiche tra cui quella cardiovascolare.

La Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna, avvalendosi della Commissione Regionale del Farmaco, in collaborazione con clinici esperti del settore, ha ritenuto opportuno affrontare alcuni aspetti relativi all'impiego dei farmaci dell'area cardiovascolare, con l'intento di dare un contributo per la scelta delle terapie farmacologiche sulla base delle migliori evidenze della letteratura di riferimento.

A tale proposito ha inteso approfondire l'utilizzo dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-Inibitori e Sartani) in quattro scenari clinici: Ipertensione arteriosa, Scompenso Cardiaco, Malattia renale cronica e Prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare, per fornire un contributo scientifico condiviso dagli esperti di tali patologie e al tempo stesso dare forza alla sostenibilità del Sistema.

L'adesione al **Documento regionale di indirizzo per gli usi appropriati di ACE-Inibitori e sartani** permetterà alla Regione Emilia-Romagna di assistere i propri cittadini in modo efficace ed efficiente senza ricorrere a misure di compartecipazione della spesa da parte del singolo paziente. In tal senso la Regione confida sulla piena collaborazione dei singoli prescrittori.

*Il Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali  
Dr.ssa Mariella Martini*

## Executive summary

L'assessorato alla Sanità e alle Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna ha chiesto ad un gruppo di lavoro multidisciplinare, rappresentativo delle principali realtà assistenziali della regione, di elaborare un documento di indirizzo sull'uso dei farmaci inibitori del Sistema Renina Angiotensina (SRA) basato sulle migliori evidenze disponibili.

L'analisi critica delle evidenze disponibili e la valutazione del rapporto benefici/rischi sono stati i principali criteri utilizzati nella formulazione delle considerazioni finali. A parità di efficacia documentata e di indicazioni registrate, è parso etico e parte integrante della deontologia professionale preferire il farmaco di minore costo, anche al fine di un uso appropriato delle risorse all'interno del SSN.

Il gruppo di lavoro ha concluso con robusta unanimità che:

- in tutti gli scenari clinici in cui è richiesta una inibizione del SRA gli **ACE-Inibitori sono i farmaci da preferire** come trattamento iniziale;
- non esistono studi di confronto diretto intraclasse fra i singoli ACE-Inibitori e fra i singoli sartani, su esiti clinicamente rilevanti, che consentano di stabilire la maggiore efficacia di un farmaco rispetto a un altro;
- a parità di efficacia clinica e tollerabilità individuale un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica. A tale scopo **i farmaci a brevetto scaduto sono da privilegiare**;
- l'uso di una associazione fra ACE-Inibitori e sartani è da riservare agli specialisti e da limitare a poche situazioni cliniche particolari facendo caso per caso un attento bilancio fra i rischi e i benefici e un costante monitoraggio degli eventi avversi.

## Contesto regionale: dati di consumo e spesa

In questa sezione si illustra il contesto prescrittivo dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (ISRA). Si riportano i dati di prescrizione a livello regionale relativi all'anno 2010.

La figura 1 mostra un maggiore utilizzo di ACE-I, complessivamente da soli o associati al diuretico, rispetto ai sartani (circa un terzo in più: 123.6 vs 77.7 DDD/1000 ab die) a fronte di una spesa di due volte maggiore per i sartani (20 vs 10 € circa procapite). Il **rapporto** in termini di **spesa** per DDD consumate fra sartani e ACE-I è **di circa 3:1**.

Tale andamento è in linea con quello osservato a livello nazionale per l'anno 2009 (consumi e spesa rispettivamente per ACE-I e sartani: 117.3 vs 84.7 DDD/1000 ab die e 23.1 vs 11.8 € procapite - dati OsMED).<sup>1</sup>

I dati regionali mostrano inoltre che i sartani sono più spesso utilizzati in associazione al diuretico rispetto a quanto avviene per gli ACE-I (26% per gli ACE-I e 56,5% per i sartani).

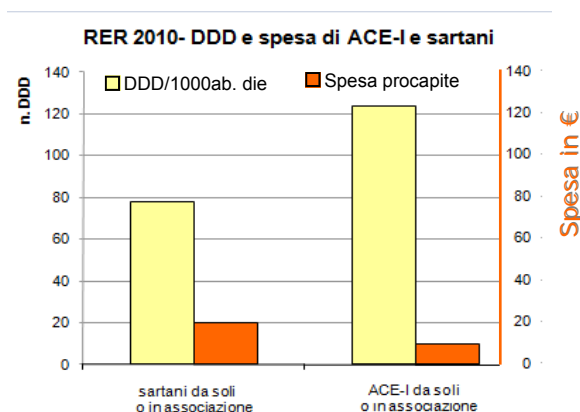
### Prevalenza d'uso di ACE-I e sartani per scenario clinico

Nell'intera popolazione regionale la prevalenza d'uso per gli ACE-I è del 10%, per i sartani del 7% e solo una piccola quota (0,6%) è riservata all'associazione ACE-I + sartani.

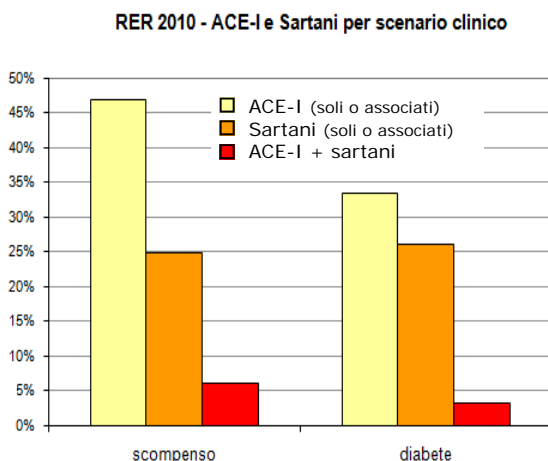
Osservando più in dettaglio i consumi degli ISRA (vedi fig. 2), si nota che nei pazienti con **scompenso** la prevalenza d'uso degli ACE-I è circa doppia (47%; pur con una discreta variabilità inter-provinciale) rispetto a quella dei sartani (25%). Sia le LG sia le schede tecniche dei sartani, registrati per lo scompenso, ne prevedono l'utilizzo come seconda scelta.<sup>2</sup>

La differenza di utilizzo fra le due classi di farmaci si riduce nei pazienti con **diabete**: la prevalenza d'uso si attesta infatti al 33% per gli ACE-I e al 26% per i sartani. Tale andamento è verosimilmente legato al maggiore utilizzo di alcuni sartani nell'iperteso diabetico o nel diabetico nefropatico, dal momento che le LG ne prevedono l'uso per entrambi gli scenari clinici come prima scelta.<sup>3,4</sup>

L'utilizzo di ACE-I e sartani in associazione è maggiore nei pazienti con scompenso rispetto a quello osservato nei diabetici (rispettivamente 6% vs 3%). Anche questo andamento riflette le indicazioni delle LG che nello scompenso sono concordi nel raccomandarne l'uso nel paziente, con FE ridotta, se rimane sintomatico dopo l'uso di ACE-I + beta bloccanti + diuretici a dosi ottimizzate. Nel diabete non tutte le LG si esprimono sull'uso della combinazione poiché nonostante una dimostrazione di efficacia sulla proteinuria i dati disponibili non sono conclusivi.



**Figura 1.** Prescrizione di ACE-I e Sartani da soli o in associazione al diuretico, in termini di DDD e spesa, in RER anno 2010. Dati da flusso AFT-RER.



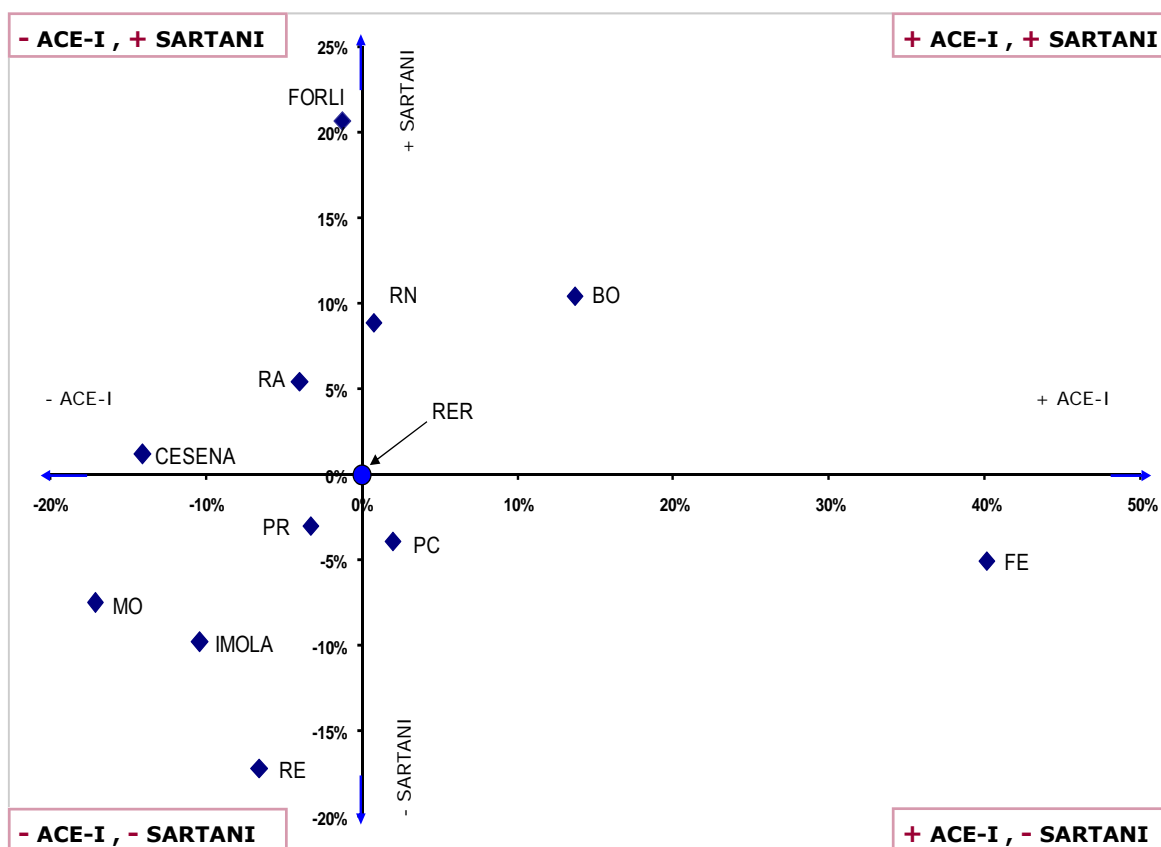
**Figura 2.** Prevalenza d'uso degli ISRA: ACE-I, sartani e ACE-I+sartani, in Emilia-Romagna per scenario clinico. Anno 2010. Dati AFT-RER.

### Consumi di ACE-I e Sartani Variabilità regionale e locale

Le figure 3 e 4 mostrano la posizione delle diverse province/aziende sanitarie per consumo territoriale di ACE-I e sartani.

Nella figura 3, fatta 0 la media regionale, le 2 linee verticale e orizzontale dividono lo spazio in 4 quadranti: [-ACE-I,-sartani], [-ACE-I,+sartani], [+ACE-I,-sartani], [+ACE-I,+sartani]. Ad esempio, nel quadrante [-ACE-I,-sartani] si posizionano le province/aziende sanitarie con una minore prescrizione sia di ACE-I sia di sartani rispetto alla media RER, mentre nel quadrante [+ACE-I,+sartani] si posizionano le province/aziende sanitarie con la maggiore prescrizione.

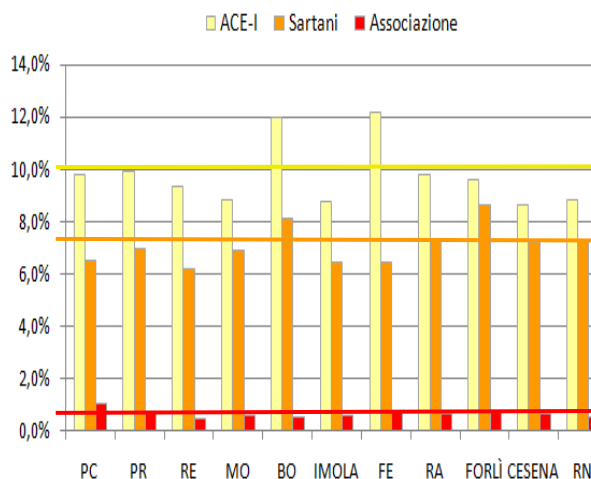




**Figura 3.** Variabilità d'uso di ACE-I e sartani fra province/aziende sanitarie rispetto alla media regionale. I consumi sono espressi in % delle DDD/pro capite prescritte fatta 0 la media regionale e si riferiscono all'anno 2010.

### Prescrizione di ACE-I e sartani rispetto alla media regionale

Le rappresentazioni delle figure 3 e 4 non hanno lo scopo di identificare comportamenti più o meno virtuosi, ma semplicemente di evidenziare la variabilità regionale: si passa infatti da realtà in cui il divario fra la prescrizione di ACE-I e sartani è elevato a realtà in cui la prescrizione delle due classi di farmaci è quasi sovrapponibile. Tale variabilità è riscontrabile anche all'interno dei singoli distretti aziendali ed è ancora maggiore all'interno dei singoli nuclei di cure primarie. Non sono disponibili dati sulla variabilità prescrittiva in ambito ospedaliero e in dimissione.



**Figura 4.** Variabilità d'uso di ACE-I e sartani fra province/aziende sanitarie. I consumi sono espressi in % di pazienti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di ACE-I o sartani o associazione rispetto alla popolazione residente nel 2010. Le linee orizzontali si riferiscono ai valori medi regionali rispettivamente di ACE-I (linea gialla), sartani (linea arancione) e associazione (linea rossa).

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

L'inibizione del Sistema Renina Angiotensina (SRA) si è rivelata estremamente efficace nella prevenzione e nel trattamento di svariate patologie cardio-vascolari e renali (*vedi scenari clinici*).

Si tratta di un sistema filogeneticamente molto antico che presiede a una molteplicità di funzioni la cui inibizione, seppur parziale, da parte delle diverse classi di farmaci disponibili (ACE-Inibitori, Sartani, Inibitori della renina) esercita effetti terapeutici positivi a vari livelli.

### Scelta fra le classi

**In tutti gli scenari clinici in cui è richiesta una inibizione del SRA gli ACE-Inibitori sono i farmaci da preferire come trattamento iniziale.**

*Non esistono dati che dimostrino la superiorità dei sartani rispetto agli ACE-Inibitori (ACE-I) negli scenari clinici in cui è indicata una inibizione del SRA. Nei confronti diretti, i sartani sono stati valutati principalmente in studi di non inferiorità.*

*Le evidenze di efficacia nel complesso sono maggiori per gli ACE-I; per quanto riguarda la tollerabilità, gli aspetti di maggior rilevanza clinica sono sostanzialmente limitati alla:*

- *minor frequenza di comparsa di tosse per i sartani (stimata negli RCT, come differenza assoluta fra il 5 e il 10% in meno, a seconda delle popolazioni studiate)*
- *minor frequenza di sospensione del trattamento per tosse nei sartani, (stimata negli RCT come differenza assoluta del 2%).*

*E' importante sottolineare che tali dati potrebbero essere sottostimati rispetto alla pratica clinica poiché nella fase di "run-in" di molti studi sono stati esclusi i pazienti intolleranti agli ACE-I.*

*Nessuna differenza fra sartani e ACE-I è stata dimostrata per quanto riguarda l'impatto sulla funzione renale, sul metabolismo epatico e sulle interazioni fra farmaci.*

**A parità di efficacia clinica e tollerabilità individuale un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica.**

### Scelta all'interno della classe

**Non esistono studi di confronto diretto all'interno della stessa classe fra i singoli ACE-I e fra i singoli sartani, su esiti clinicamente rilevanti, che consentano di stabilire la maggiore efficacia di un farmaco rispetto a un altro.**

*Il gruppo di lavoro ha considerato come criterio guida nella scelta del farmaco la disponibilità di studi randomizzati controllati basati su esiti clinicamente rilevanti in popolazioni rappresentative nei principali scenari clinici .*

**I farmaci a brevetto scaduto sono da privilegiare in entrambe le classi.**

### Ruolo delle associazioni ACE-I+sartani

**L'uso di una associazione fra ACE-I e sartani è da riservare agli specialisti e da limitare a poche situazioni cliniche particolari facendo, caso per caso, un attento bilancio fra i rischi e i benefici e un costante monitoraggio degli eventi avversi (*vedi scenari clinici*).**

## Valutazioni su scenari clinici

**IN TUTTI GLI SCENARI CLINICI** (ipertensione senza danno d'organo o con ipertrofia ventricolare sinistra o con microalbuminuria o con diabete senza nefropatia) qualora si voglia somministrare un inibitore del SRA è **preferibile iniziare il trattamento con un ACE-I** (vedi valutazioni generali).

L'associazione di un ACE-I e un sartano è sempre controindicata per la assenza di dimostrati benefici a fronte di un aumento degli eventi avversi.

Nello scompenso cardiaco con **FRAZIONE DI IEIEZIONE RIDOTTA** tutte le LG sono concordi nel raccomandare esplicitamente gli ACE-I come preferibili in prima linea. I sartani, anche nell'indicazione registrata, sono presentati come farmaci di seconda scelta in caso di intolleranza all'ACE-I.

L'associazione di un ACE-I e un sartano può essere utilizzata, in ambito specialistico, in pazienti ancora sintomatici nonostante la terapia con ACE-I, beta bloccante e diuretico a dosi ottimizzate eseguendo un costante monitoraggio della funzione renale e degli elettroliti sierici.

Il gruppo di lavoro sconsiglia l'associazione ACE-I + sartano + antialdosteronico in considerazione del netto aumento del rischio di eventi avversi (iperkaliemia in particolare). Vista l'attuale tendenza ad anticipare l'uso dell'antialdosteronico nelle fasi meno gravi dello scompenso, sarà lo specialista a decidere la strategia terapeutica più opportuna nel singolo paziente.

### SENZA DIABETE

In **assenza di macroalbuminuria** i vari farmaci antipertensivi sono equivalenti; obiettivo prioritario è la riduzione dei valori pressori.

In **presenza di macroalbuminuria** (>0,3 g/die) gli ACE-I sono i farmaci di prima scelta sia in presenza sia in assenza di ipertensione arteriosa. L'unico ACE-I con l'indicazione registrata è il ramipril.

### CON DIABETE

Gli ACE-I sono di prima scelta nel diabete tipo I con MRC e micro o macroalbuminuria.

ACE-I o sartani sono i farmaci di scelta nel diabete tipo II con MRC e micro o macroalbuminuria.

L'uso dei sartani nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica non è supportato da dati conclusivi; esistono dati promettenti per gli ACE-I. Né i sartani né gli ACE-I hanno l'indicazione registrata nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica.

L'associazione tra ACE-I e sartani può essere utilizzata, in ambito specialistico, in caso di MRC con macroproteinuria in incremento e con insufficiente risposta alla monoterapia, avendo cura di monitorare attentamente i valori pressori, la funzione renale e i livelli di potassiemia.

### POST IMA

Non c'è motivo di preferire un sartano rispetto a un ACE-I nel trattamento del post-IMA.

Valsartan e telmisartan, gli unici sartani con l'indicazione registrata, hanno dimostrato rispettivamente di non essere inferiori a captopril e ramipril.

### POST ICTUS

Un ACE-I o un sartano sono i farmaci di scelta. Fra gli ACE-I solo il ramipril, fra i sartani solo il telmisartan, hanno l'indicazione registrata.

L'associazione fra ACE-I e sartani non è raccomandata in entrambi gli scenari clinici.

*Ipertensione arteriosa*

*Scompenso cardiaco*

*Malattia renale cronica (MRC)*

*Prevenzione cardio - cerebrovascolare*

## Commenti e considerazioni del gruppo di lavoro

*(...) As the fourth and largest comparative trial, the ONTARGET study confirms, beyond doubt, that angiotensin-receptor blockers (ARBs) are not better than angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors at reducing fatal and nonfatal cardiovascular events. Of course, physicians and patients might still choose to use an ARB if it is as effective as an ACE inhibitor but better tolerated or less costly. (...)*

*McMurray JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease: unbeatable? NEJM 2008; 358:1615*

**ACE-I - captopril, enalapril, lisinopril e ramipril** presentano gli studi di maggiore numerosità e durata...

**Sartani - telmisartan e valsartan** si sono dimostrati al massimo non inferiori agli ACE-I. **Losartan** si è dimostrato superiore ad atenololo.

**ACE-I - captopril, lisinopril, perindopril e ramipril** presentano gli studi di maggiore numerosità o durata...

**Sartani - telmisartan e valsartan** sono gli unici a presentare studi di confronto con ACE-I.

### Bilancio benefici/rischi, fattibilità e uso delle risorse

In generale, il bilancio beneficio-rischi tra queste due categorie di farmaci è in larga misura sovrapponibile.

#### BENEFICI

##### CONFRONTI DIRETTI E INDIRETTI FRA ACE-I E SARTANI

Gli **ACE-I** sono in commercio da 30 anni, sono stati studiati in diverse situazioni cliniche (ipertensione arteriosa<sup>3</sup>, prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare<sup>5</sup>, scompenso cardiaco<sup>2</sup> e malattia renale cronica<sup>4</sup>). La loro efficacia vs placebo è stata dimostrata su esiti clinicamente rilevanti (infarto del miocardio, ictus, mortalità CV e totale, ospedalizzazioni per scompenso) su migliaia di pazienti, rendendoli di fatto il trattamento di prima scelta negli scenari sopra elencati.

I **sartani** immessi in commercio 15 anni dopo, hanno dovuto confrontarsi con standard terapeutici consolidati per cui in molti degli studi che li riguardano si sono confrontati con gli ACE-I (nella maggior parte dei casi vs captopril: studi VALIANT<sup>6</sup>, ELITE II<sup>7</sup>, OPTIMAAL<sup>8</sup>) o con altri antipertensivi (studi VALUE<sup>9</sup>, LIFE<sup>10</sup>) prevalentemente su ipotesi di non-inferiorità; gli studi vs placebo hanno principalmente esplorato nuovi scenari clinici dove il trattamento con un inibitore del SRA non era considerato lo standard, ad esempio nello scompenso con FE conservata (studi I-PRESERVE<sup>11</sup>, CHARM PRESERVED<sup>12</sup>), nella prevenzione della microalbuminuria nel diabete tipo 2 (studi DIRECT-2<sup>13</sup>, ROADMAP<sup>14</sup>), nella prevenzione degli eventi CV nella fibrillazione atriale (studio ACTIVE I<sup>15</sup>), nella prevenzione di nuovi episodi di ictus (studio PROFESS<sup>16</sup>), nella prevenzione del diabete in pazienti con intolleranza glucidica (studio NAVIGATOR<sup>17</sup>).

Negli studi di confronto con gli ACE-I i sartani hanno al massimo dimostrato la non inferiorità su esiti clinicamente rilevanti (studi ONTARGET<sup>18</sup>, VALIANT<sup>6</sup>) o in alcuni casi l'ACE-I è risultato superiore (studi OPTIMAAL<sup>8</sup>, ELITE II<sup>7</sup>).

Per quanto riguarda gli studi di confronto vs placebo i risultati su esiti clinicamente rilevanti, sia che costituissero un esito primario (studi SCOPE<sup>19</sup>, CHARM PRESERVED<sup>12</sup>, TRANSCEND<sup>20</sup>, PROFESS<sup>16</sup>, I-PRESERVE<sup>11</sup>, NAVIGATOR<sup>17</sup>, ACTIVE I<sup>15</sup>) o secondario (DIRECT 2<sup>13</sup>, ROADMAP<sup>14</sup>) sono stati nulli, nonostante i lunghi tempi di esposizione (> 3 anni) e la numerosità campionaria (da 2.000 a 20.000 pazienti). Hanno invece avuto risultati positivi su esiti clinicamente rilevanti cardiaci (studio CHARM ALTERNATIVE<sup>21</sup>) o renali (studi RENAAL<sup>22</sup>, IDNT<sup>23</sup>).

Come ben focalizzato da un editoriale di accompagnamento al maggior studio di confronto tra un ACE-I (ramipril 10 mg/die) e un sartano (telmisartan 80 mg/die) e la loro associazione (studio ONTARGET<sup>18</sup>), i sartani dovrebbero trovare il loro ruolo nel sostituire gli ACE-I in caso di intolleranza.<sup>24</sup>

##### CONFRONTI ALL'INTERNO DELLE DUE CLASSI NEI SINGOLI SCENARI CLINICI

#### Iperensione arteriosa

**Fra i vari principi attivi a base di ACE-I** non esistono studi di confronto diretto su esiti cardiovascolari (CV); captopril, enalapril, lisinopril e ramipril sono i principi attivi che presentano gli studi di maggiore numerosità e durata sia vs placebo (studio HOPE<sup>25</sup>), sia vs altri antipertensivi (studi ANBP2<sup>26</sup>, STOP2<sup>27</sup>, ALLHAT<sup>28</sup>, ONTARGET<sup>18</sup>). Il perindopril presenta uno studio vs placebo (studio HYVET<sup>29</sup>) su ipertesi >80 anni in cui nel 74% dei casi al perindopril era associata l'indapamide.

**Fra i vari principi attivi a base di sartani** non esistono studi di confronto diretto su esiti CV. Valsartan e telmisartan si sono dimostrati al massimo non inferiori agli ACE-I o ad altri antipertensivi (studi VALIANT<sup>6</sup>, VALUE<sup>9</sup>, ONTARGET<sup>18</sup>) e il losartan si è dimostrato superiore all'atenololo (studio LIFE<sup>10</sup>). Il candesartan in uno studio su quasi 5000 pazienti anziani ipertesi non si è dimostrato superiore al placebo su esiti CV (studio SCOPE<sup>19</sup>) quando aggiunto alla terapia standard.

#### Prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare

##### Post IMA/SCA

**Fra i vari principi attivi a base di ACE-I** non esistono studi di confronto diretto; captopril, lisinopril, perindopril e ramipril sono i principi attivi che presentano gli studi di maggiore numerosità o durata sia vs placebo (studi HOPE<sup>25</sup>, GISSI 3<sup>30</sup>), sia verso altri antipertensivi (studi VALIANT<sup>6</sup>, ONTARGET<sup>18</sup>, OPTIMAAL<sup>8</sup>). Il perindopril presenta 2 studi di cui uno (studio EUROPA<sup>31</sup>) vs placebo.

**Fra i vari principi attivi a base di sartani** non esistono studi di confronto diretto; valsartan e telmisartan sono gli unici principi attivi che presentano studi di confronto con

ACE-I (studi ONTARGET<sup>18</sup>, VALIANT<sup>6</sup>) o altri antipertensivi (studio VALUE<sup>9</sup>) su tale casistica; si tratta sempre di studi in cui il sartano si è dimostrato non inferiore al controllo.

#### Post ictus

**Fra i vari principi attivi a base di ACE-I** gli studi attualmente disponibili per questo quadro clinico riguardano ramipril (studio ONTARGET<sup>18</sup>) e perindopril (studio PROGRESS<sup>32</sup>) in cui il risultato clinico è ottenuto solo con l'associazione di perindopril e indapamide. Solo ramipril ha attualmente l'indicazione registrata.

**Fra i vari principi attivi a base di sartani** solo il telmisartan ha l'indicazione registrata; gli studi disponibili sono 3 (studi ONTARGET<sup>18</sup>, PROFESS<sup>16</sup>, TRANSCEND<sup>20</sup>); lo studio ONTARGET di confronto con ramipril, lo studio TRANSCEND vs placebo, entrambi con una popolazione che solo nel 21-22% dei casi ha avuto un pregresso ictus o TIA<sup>18</sup>, lo studio PROFESS in cui il telmisartan non si è dimostrato superiore al placebo sulle recidive di ictus in aggiunta alla terapia usuale.<sup>16</sup>

### Scompenso cardiaco

#### Frazione di eiezione ridotta in presenza o in assenza di sintomi

**Fra i vari principi attivi a base di ACE-I** non esistono studi di confronto diretto; captopril, enalapril, ramipril e trandolapril sono i principi attivi che presentano gli studi di maggiore numerosità e durata vs placebo (studi SAVE,<sup>33</sup> SOLVD,<sup>34</sup> AIRE,<sup>35</sup> TRACE<sup>36</sup>).

**Fra i vari principi attivi a base di sartani** non esistono studi di confronto diretto; losartan, valsartan e candesartan hanno o studi vs placebo (studio CHARM ALTERNATIVE<sup>21</sup>) o vs ACE-I (studi OPTIMAAL,<sup>8</sup> ELITE II,<sup>7</sup> VALIANT<sup>6</sup>). Negli studi ELITE II<sup>7</sup> e OPTIMAAL<sup>8</sup> il losartan è risultato inferiore al captopril nella riduzione di ricoveri e mortalità. Le dosi basse (50 mg) impiegate hanno verosimilmente condizionato i risultati. Nel successivo studio HEAAL<sup>37</sup> la dose di 150 mg/die ha ridotto la frequenza di ricoveri rispetto alla dose di 50 mg.

#### Frazione di eiezione conservata in presenza di sintomi

Pochi sono gli studi clinici su tale indicazione: per gli ACE-I quinapril e perindopril presentano piccoli studi con risultati discordanti, fra i sartani sia candesartan che irbesartan hanno avuto risultati sfavorevoli rispettivamente negli studi CHARM-PRESERVED<sup>12</sup> e I-PRESERVE.<sup>11</sup> Una recentissima metanalisi (18 RCT e 12 studi osservazionali su un totale di più di 50.000 pazienti) conferma la mancanza di efficacia di sartani e ACE-I rispetto al placebo su esiti clinicamente rilevanti.<sup>38</sup>

### Malattia renale cronica

Sia gli ACE-I sia i sartani sono stati studiati prevalentemente in soggetti con proteinuria, con l'obiettivo di contenerne l'evoluzione. Solo in anni recenti, e solo in pazienti diabetici, sono stati condotti studi in prevenzione primaria per evitare la comparsa di microalbuminuria in pazienti senza nefropatia.<sup>2</sup>

#### Senza diabete

Nei pazienti non diabetici gli ACE-I sono stati più studiati rispetto ai sartani; l'obiettivo era ridurre la progressione della nefropatia. In particolare è stato dimostrato che nei pazienti con malattia renale cronica (MRC) e proteinuria > 0.5 g/die, gli ACE-I riducono di circa il 40% il rischio di progressione verso il raddoppio della creatinemia o verso l'insufficienza renale terminale rispetto ad altri anti-ipertensivi (Jafar 2001,<sup>39</sup> studi REIN2,<sup>40</sup> Ruggenti 1999,<sup>41</sup> ROAD<sup>42</sup>).

#### Con diabete

**Prevenzione secondaria della nefropatia:** solo gli ACE-I sono stati studiati nel diabete tipo I con MRC e proteinuria dimostrando di ridurre la progressione della nefropatia.<sup>43</sup> Nel diabete tipo II con MRC e proteinuria, sia gli ACE-I (studio MICRO-HOPE<sup>44</sup>) sia i sartani (studi IDNT,<sup>23</sup> RENAAL<sup>22</sup>) hanno dimostrato di ridurre il rischio di raddoppio della creatinemia e di dialisi rispetto al placebo; solo gli ACE-I riducono la mortalità come esito singolo,<sup>45</sup> mentre per i sartani ciò è vero solo nell'ambito di un esito composito che comprende anche la mortalità.<sup>46</sup>

**Prevenzione primaria della nefropatia:** il trandolapril (studio BENEDICT<sup>47</sup>) e l'olmesartan (studio ROADMAP<sup>14</sup>) hanno dimostrato di rallentare la comparsa di microalbuminuria in una certa percentuale di diabetici senza nefropatia. Candesartan (studio DIRECT-2<sup>13</sup>), losartan (studio Mauer 2009<sup>48</sup>) e olmesartan (studio ROADMAP<sup>14</sup>) hanno dimostrato complessivamente un bilancio beneficio-rischio dubbio. A tutt'oggi l'impiego dei sartani nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica rimane non definito.

Nei pochi studi di confronto fra sartani e ACE-I (studi Sengul 2006,<sup>49</sup> DETAIL<sup>50</sup>) non è stata dimostrata la superiorità di una classe rispetto all'altra sugli esiti renali.

*ACE-I - gli studi disponibili nel post ictus riguardano ramipril e perindopril ...*

*Sartani - solo il telmisartan ha studi clinici e l'indicazione registrata nel post ictus.*

*ACE-I - captopril, enalapril, ramipril e trandolapril hanno gli studi di maggiore numerosità e durata.*

*Sartani - candesartan, valsartan e losartan hanno studi clinici...*

*ACE-I - captopril e ramipril sono stati studiati su esiti forti (compresa la mortalità) sia nei diabetici che nei non diabetici.*

*Sartani - irbesartan, losartan e telmisartan sono i più studiati su popolazioni costituite sostanzialmente da diabetici...*

*Nessun ACE-I o sartano ha l'indicazione registrata in prevenzione primaria della nefropatia in pazienti non ipertesi.*

La **tosse** è l'evento avverso che più frequentemente determina intolleranza agli ACE-I. Una recente metanalisi ha evidenziato il 7% in più di tosse con gli ACE-I rispetto ai sartani.

Ferma conclusione che non vi è alcun aumento di rischio di **infarto** nei trattati con sartani.

Il sospetto, derivato da alcuni RCT, di un aumentato rischio di **tumori** con i sartani è in attesa di una valutazione conclusiva da parte delle agenzie regolatorie.

## Altri scenari clinici

Fra gli altri scenari clinici esplorati merita una menzione quello della fibrillazione atriale (FA); contrariamente ai risultati di precedenti studi osservazionali, gli RCT disponibili, recentemente analizzati in due metanalisi<sup>51,52</sup> non giungono a conclusioni sicure a favore degli inibitori del SRA nella prevenzione delle recidive di FA.

## RISCHI

La **tosse** è l'evento avverso che più frequentemente determina intolleranza agli ACE-I; negli RCT la sua frequenza è estremamente variabile, va infatti dal 4% al 37%. Tale evento avverso non è del tutto assente nei pazienti che assumono sartani: esiste una quota di pazienti, anche se limitata, che sospendono questi farmaci a causa della tosse. Una metanalisi del 2010, sponsorizzata dai produttori del telmisartan, ha analizzato 125 RCT che avessero studiato almeno 100 pazienti per almeno 3 mesi trattati con un ACE-I, con l'obiettivo di valutare la frequenza della tosse e della sospensione della terapia a causa di questo evento avverso.<sup>53</sup> La metanalisi ha evidenziato il 7% in più di tosse con ACE-I rispetto ai sartani (10,6% vs 3,5%) e il 2% in più di sospensione della terapia a causa di tosse (2,5% vs 0,4%). Dati del tutto analoghi sono stati pubblicati in una metanalisi commissionata dall'AHRQ statunitense, nella quale sono stati selezionati 26 RCT di confronto diretto ACE-I vs sartani nella quale si è osservata una frequenza di tosse del 9,9% con ACE-I vs 3,2% con i sartani.<sup>54</sup>

La grande variabilità di frequenza della tosse negli studi clinici è la conseguenza di una serie di motivazioni:

- la tosse può anche rappresentare un sintomo tipico della patologia sottostante, come negli studi sullo scompenso (ad esempio nello studio SOLVD<sup>34</sup> la tosse è segnalata nel 37% dei trattati con enalapril e nel 31% dei trattati con placebo);
- in molti studi nella fase di run-in sono stati eliminati i pazienti che manifestavano intolleranza agli ACE-I; in questi studi tale evento avverso risulta sottostimato. Un esempio tipico è rappresentato dallo studio ONTARGET in cui la percentuale di tosse è risultata solo del 4,2% nel braccio ramipril e dell'1,1% nel braccio telmisartan;<sup>18</sup>
- la frequenza della tosse negli studi dipende anche dalla modalità con cui vengono raccolti gli eventi avversi; se si chiede al paziente di elencare i disturbi che ha avuto, la tosse sarà sottostimata, se al contrario si fa compilare un questionario che elenca i possibili eventi avversi la tosse sarà sovrastimata.

Fra gli altri eventi avversi (EA) segnalati si riscontrano l'angioedema, molto raro (2-4/1000) con entrambe le classi di farmaci, l'iperkaliemia, l'ipotensione, l'aumento della creatinina, per i quali non vi sono differenze di incidenza tra ACE-I e sartani usati singolarmente; la frequenza di tali EA aumenta invece significativamente associando le due classi di farmaci.<sup>18</sup>

Infine non sono note differenze certe tra ACE-I e sartani nella interazione con altri farmaci.

## SARTANI E RISCHIO DI INFARTO MIocardICO

Alcuni anni fa, in seguito alla pubblicazione di uno studio di confronto tra valsartan e amlodipina (studio VALUE<sup>9</sup>) si evidenziò un aumento del 19% di infarti in uno degli esiti secondari. Tale allarme si era poi ridotto e si può ora affermare che è completamente rientrato con la recentissima pubblicazione di una metanalisi<sup>55</sup> che giunge alla ferma conclusione che non vi è alcun aumento di rischio di infarto miocardico nei trattati con sartani.

## SARTANI E RISCHIO DI TUMORE

Recentemente una metanalisi<sup>56</sup> ha mostrato un aumento di circa 1% dei tumori nei pazienti trattati con sartani, in particolare di tumori del polmone senza evidenziare un corrispondente aumento della mortalità totale.

L'aumento ha sollevato una qualche preoccupazione, in particolare per il telmisartan, in quanto emerge dagli RCT che avevano previsto il tumore come esito da valutare. La FDA sta valutando i dati disponibili e dovrebbe presto esprimersi.

Una successiva metanalisi<sup>57</sup> ha analizzato in modo comparativo il rischio di tumore per tutte le classi di antiipertensivi e ha fornito risultati rassicuranti che escludono un aumento di rischio. Questa analisi conferma però un potenziale aumento di rischio di tumori con la associazione di ACE-I e sartani.

Più recentemente una metanalisi di 15 studi (su dati individuali di 140.000 pazienti) conclude che nel complesso non si osserva un aumento di tumori tra sartani e controlli.<sup>58</sup>

## BILANCIO BENEFICI/RISCHI

Le motivazioni che hanno indotto il gruppo di lavoro a preferire gli ACE-I come trattamento iniziale negli scenari clinici in cui si rende necessaria una inibizione del SRA sono state:

- l'esistenza di pochi studi di confronto diretto fra le due classi di farmaci;
- l'assenza di dati di superiorità dei sartani rispetto agli ACE-I su esiti clinicamente rilevanti;
- l'assenza di differenze nella frequenza di EA gravi (insufficienza renale, iperkaliemia, angioedema).

## BILANCIO COSTI/BENEFICI

Nel confronto fra la classe dei sartani, quella degli ACE-I e i singoli principi attivi all'interno di ciascuna delle due classi non sono emersi dati di superiorità degli uni rispetto agli altri in termini di efficacia; il gruppo di lavoro quindi ritiene che un bilancio fra i costi e i benefici deve far parte integrante della decisione terapeutica. In tabella 1 sono riportati i costi per 30 giorni di terapia calcolati utilizzando la dose mediamente utilizzata; le molecole sono divise per classe e ordinate per costo crescente di terapia.

**Tabella 1.** Costi per 30 giorni di trattamento per ACE-I e sartani. I principi attivi su sfondo azzurro sono quelli a brevetto scaduto.

*I prezzi per i farmaci a brevetto scaduto derivano dalla lista di trasparenza AIFA dell'8/4/2011, recepita dalla regione Emilia-Romagna con determina n.4295 del Servizio Politica del Farmaco del 14/4/2011. I prezzi dei farmaci coperti da brevetto derivano dalla banca dati Codifa consultata on line il 27 aprile 2011.*

	dose media (mg/die)	costo in € della dose media per 30 gg di trattamento
<b>ACE- inibitori</b>		
Benazepril	5	3,33
Captopril	50	5,08
Ramipril	5	5,31
Delapril	15	6,50
Enalapril	20	6,99
Perindopril	4	7,14
Lisinopril	20	7,46
Quinapril	20	7,80
Trandolapril	2	7,97
Fosinopril	20	8,42
Spirapril	6	13,74
Moexipril	15	15,81
Zofenopril	30	19,05
Perindopril #	5	20,69
Cilazapril	5	23,70

	dose media (mg/die)	costo in € della dose media per 30 gg di trattamento
<b>Sartani</b>		
Losartan	50	9,74
Valsartan**	160	14,80
Eprosartan	600	20,86
Irbesartan	150	22,20
Telmisartan	40	23,26
Candesartan	16	28,05
Olmesartan	20	28,46

\*\* Il brevetto del valsartan scadrà nel novembre 2011. Il costo mensile riportato rappresenta una stima basata su un dimezzamento del prezzo attuale.

# Il perindopril ha perso il brevetto nel 2009 e come tale è stato inserito nelle liste di trasparenza AIFA. In realtà esistono diverse formulazioni di perindopril, da 4 e da 8 mg (salificazione con terbutilamina) e da 5-10 mg (salificazione con arginina) pur essendo tutte inserite nella lista di trasparenza AIFA ai fini della bioequivalenza/sostituibilità, le cp da 5 e da 10 mg mantengono un costo decisamente più elevato rispetto a quelle da 4 e 8 mg. Si segnala che i principali RCT del perindopril sono stati condotti con perindopril da 4 e 8 mg.

(...)\*A policy of restricted access to angiotensin-receptor blockers might have saved the Canadian health care system \$77.1 million in 2006, likely without any adverse effect on cardiovascular health. Such strategies need to be considered in order to contain the steadily increasing costs of cardiovascular care".(...)

Guertin JR et al. for the Canadian Cardiovascular Outcomes Research Team. The potential economic impact of restricted access to angiotensin-receptor blockers CMAJ 2011; 183(3):E180-6

## Bibliografia

1. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale anno 2009 - [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OSMED\\_2009\\_finale\\_13072010\\_0.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OSMED_2009_finale_13072010_0.pdf)
2. Maestri E et al. Ace-Inibitori e sartani nello scompenso cardiaco. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;3:1-4
3. Formoso G et al. Ace-Inibitori e sartani nella ipertensione arteriosa. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;1:1-4
4. Magnano L et al. Ace-Inibitori e sartani nella malattia renale cronica *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011; 4:1-4
5. Riccomi S et al. Ace-Inibitori e sartani nella prevenzione secondaria cardio-cerebrovascolare. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2011;2:1-4
6. Pfeffer MA et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906
7. Pitt B et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7
8. Dickstein K et al. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60
9. Julius S et al for the VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31
10. Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003
11. Massie BM et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67
12. Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM- Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362:777-781
13. Bilous R et al for DIRECT study group Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes Three Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2009;151:11-20
14. Haller H et al for ROADMAP study group. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17
15. ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(10):928-38.
16. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) Investigators. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37
17. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362(16):1477-90. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;362(18):1748
18. The Ontarget investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
19. Lithell H et al for the SCOPE study group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertens* 2003;21:875-86
20. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83
21. Granger CB et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772-76
22. Brenner BM et al for RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9
23. Lewis EJ et al for the collaborative study Group IDNT. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60
24. McMurray JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease: unbeatable? *N Engl J Med* 2008;358:1615
25. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342:145-53
26. Wing LMH et al for the second Australian national blood pressure study group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Eng J Med* 2003;348:583-92
27. Hansson L et al. Randomised trial of old and new anti-hypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2) Study. *Lancet* 1999;354:1751-6
28. The ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-97
29. Bulpitt CJ et al on behalf of the HYPertension in the Very Elderly Trial (HYVET) Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17
30. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza dell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22
31. The European Trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double blind, placebo controlled, multicenter trial (EUROPA). *Lancet* 2003;342:145-53
32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41
33. Pfeffer MA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77
34. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
35. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8
36. Kober L et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6



37. Konstam MA et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374(9704):1840-8. Erratum in: *Lancet* 2009;374(9705):1888
38. Holland DJ et al. Effects of Treatment on Exercise Tolerance, Cardiac Function, and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1676-1686
39. Jafar TH et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135(2):73-87. Erratum in: *Ann Intern Med* 2002;137(4):299.
40. The GISEN Group REIN 2. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63
41. Ruggenenti P et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64
42. Hou FF et al for ROAD Study Group. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: A Randomized Controlled Study of Benazepril and Losartan in Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-98
43. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134(5):370-9
44. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-59
45. Strippoli GFM et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006
46. Maione A et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Mar 3
47. Ruggenenti P et al for BENEDICT study group. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51
48. Mauer M et al. Renal and Retinal Effects of Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51
49. Sengul AM et al. Beneficial effect of lisinopril plus telmisartan in patients with type 2 diabetes, microalbuminuria and hypertension. *Diab Res Clin Pract* 2006;71:210-9
50. Barnett AH et al. for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL) Study Group. Angiotensin receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61
51. Zang Y et al. The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controller trials. *Clin Pharmac Ther* 2010(4):521-31
52. Huang G. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest* Jan 2011. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02460.x.
53. Bangalore S et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Associated Cough: Deceptive Information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med* 2010;123:1016-30
54. Norris S et al. Drug class review: Direct renin inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor blockers. January 2010 - <http://derp.ohsu.edu/about/final-products.cfm>
55. Bangalore S et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomized trials. *BMJ* 2011; 342:d2234
56. Sipahi I et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11:627-36
57. Bangalore S et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomized trials. *Lancet Oncol* 2011;12(1):65-82
58. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011 Apr;29(4):623-35





Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006, D.G.R. 2330/2008 e D.G.R. 2129/2010)

*Documento PTR n. 130 relativo a:*

**FEBUXOSTAT**

Aprile 2011

## Febuxostat

### Indicazioni registrate

Trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato (compresa un'anamnesi, o la presenza, di tofi e/o di artrite gottosa).

### Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

La gotta è dovuta alla precipitazione di cristalli di urato nei tessuti e alla conseguente risposta infiammatoria. La gotta acuta solitamente causa una monoartrite distale molto dolorosa ma può anche provocare la distruzione delle articolazioni e lo sviluppo di depositi sottocutanei (tofi) così come calcoli e danni renali.

La gotta colpisce approssimativamente il 5% della popolazione (dato europeo).

La fisiopatologia della gotta non è stata ancora ben compresa. Nonostante costituisca un prerequisito, l'iperuricemia (generalmente definita da concentrazioni sieriche di urato  $> 7$  mg/dl) non porta inevitabilmente alla gotta. In particolare, lo studio *Normative Aging* ha stimato il rischio cumulativo di sviluppare gotta in pazienti con livelli di urato  $> 7$  mg/dl o  $> 10$  mg/dl pari a 0,6% e 30,5%, rispettivamente.

L'acido urico, il prodotto finale del metabolismo purinico, è relativamente insolubile se paragonato ai suoi precursori ipoxantina e xantina e i normali livelli sierici di urato si avvicinano al limite di solubilità. Nella maggior parte dei pazienti con gotta, l'iperuricemia è conseguenza di una minore escrezione piuttosto che di una sovrapproduzione di urato. L'urato tende a cristallizzare con il freddo o in condizioni di acidità. I neutrofili che fagocitano i cristalli di urato liberano mediatori dell'infiammazione che abbassano il pH locale e inducono un'ulteriore precipitazione di urato.

L'obiettivo del trattamento è quello di diminuire i sintomi dell'attacco acuto, ridurre il rischio di attacchi ricorrenti e diminuire i livelli sierici di urato.<sup>1</sup>

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il trattamento della gotta cronica richiede una riduzione dell'acido urico sierico al di sotto del livello di saturazione. Agiscono con questo obiettivo i farmaci uricosurici (come probenecid, benzbromarone, sulfipirazone, fenofibrato e losartan, farmaci non disponibili in Italia per questa indicazione), i farmaci uricostatici (inibitori della xantina ossidasi come l'allopurinolo) e i farmaci uricolitici (urato ossidasi).

L'allopurinolo, un analogo purinico della ipoxantina, è l'unico inibitore della xantina ossidasi disponibile in Europa e rappresenta il farmaco di scelta per la riduzione dei livelli di urato. È efficace quando l'iperuricemia è dovuta a una sovrapproduzione o ad una ridotta escrezione di urato. Può essere somministrato alla dose di 300 mg/die e, se necessario, aumentato fino ad un massimo di 800 mg suddivisi in 2-3 somministrazioni giornaliere. L'allopurinolo è generalmente ben tollerato, ma nel 5% dei casi possono verificarsi reazioni avverse (es. disturbi gastrointestinali), alcune delle quali, seppure rare, sono pericolose per la vita come la sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo (*Allopurinol hypersensitivity syndrome, AHS*).

### Meccanismo d'azione

L'acido urico è il prodotto finale del metabolismo delle purine e nella specie umana viene prodotto seguendo la sequenza ipoxantina  $\rightarrow$  xantina  $\rightarrow$  acido urico. Entrambi i passaggi della reazione di cui sopra sono catalizzati dalla xantina ossidasi (XO). Febuxostat è un derivato 2-ariltiazolico che possiede come effetto terapeutico quello di ridurre l'acido urico sierico attraverso l'inibizione selettiva della XO. Febuxostat è un potente inibitore selettivo, non purinico, della XO (NP-SIXO) con un valore  $K_i$  (costante d'inibizione) in vitro inferiore ad 1 nanomolare. Febuxostat ha dimostrato essere in grado di inibire con grande efficacia la XO, sia nella forma ossidata, sia in quella ridotta. Alle concentrazioni terapeutiche, febuxostat non inibisce gli altri enzimi coinvolti nel metabolismo delle purine o delle pirimidine, ovvero la guanina deaminasi, l'ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi, l'orotato fosforibosiltransferasi, l'orotidina monofosfato decarbossilasi o la purina nucleoside fosforilasi.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici a supporto della registrazione del farmaco provengono da 2 studi randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo e verso controllo attivo, della durata di 28 settimane (APEX) e 52 settimane (FACT).<sup>2</sup>

I pazienti coinvolti erano prevalentemente maschi, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, con iperuricemia documentata da livelli di urato  $\geq 8$  mg/dl alla visita effettuata al giorno -2 e storia o presenza di gotta. Alla stessa data indice, nello studio APEX il 30% almeno dei pazienti doveva presentare livelli sierici di urato  $\geq 10,0$  mg/dl (cut-off non previsto nello studio FACT).

In entrambi gli studi, l'endpoint primario prevedeva il raggiungimento di livelli sierici di urato  $< 6$  mg/dl negli ultimi 3 mesi. Gli endpoint secondari hanno incluso la proporzione di soggetti con livelli di urato sierico  $< 6$  mg/dl, la percentuale di riduzione dei livelli di urato sierico, le percentuali di riduzione del numero e delle dimensioni di tofi primari, la proporzione dei soggetti che richiede un trattamento per l'attacco di gotta tra la settimana 8 e la 28 (APEX) o tra la 8 e la 52 (FACT).

#### Studio APEX

Sono stati randomizzati 1072 soggetti, suddivisi in 5 bracci di trattamento: placebo (n=134), febuxostat 80 mg/die (n=267), febuxostat 120 mg/die (n=269), febuxostat 240 mg/die (n=134) e allopurinolo 300 mg/die (n=268). I pazienti inclusi erano affetti da gotta da un tempo mediano di 10,9 anni e nel 28% dei casi avevano tofi o storia di tofi. Sono stati esclusi i pazienti con presenza di calcoli renali. Il 27% circa aveva livelli sierici di urato inferiori a 9 mg/dl, il 34% compresi tra 9 e 10 mg/dl e il 40%  $> 10$  mg/dl (come previsto dal protocollo). Dalla settimana 1 alla 8 tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento obbligatorio per la profilassi degli attacchi di gotta con farmaco quali FANS (es. naprossene) e colchicina.

L'endpoint primario è stato raggiunto nel 48% (80 mg), 65% (120 mg) e 69% (240 mg) dei pazienti trattati con febuxostat e dal 22% dei pazienti trattati con allopurinolo ( $p < 0,05$ ).

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, è importante rilevare che gli attacchi di gotta, presenti con incidenza simile al momento dell'arruolamento in tutti i pazienti (7-10%), al termine del periodo di studio si sono verificati con una maggiore incidenza nei pazienti trattati con 80, 120 e 240 mg di febuxostat (28%, 36% e 46%, rispettivamente) rispetto a quelli trattati con allopurinolo (23%) o placebo (20%), con  $p < 0,05$ ; solo il confronto tra allopurinolo e febuxostat 80 mg non è risultato statisticamente significativo. In tutti e 5 i bracci, vi è stato un aumento degli attacchi di gotta tra la settimana 8 e la settimana 12, quando il trattamento profilattico non era più obbligatorio ma a discrezione del medico (eccetto per il gruppo trattato con febuxostat 240 mg), con una incidenza che non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi.

#### Studio FACT

Sono stati randomizzati 762 soggetti (96% maschi), suddivisi in 3 bracci di trattamento: febuxostat 80 mg (n=256), febuxostat 120 mg (n=251) e allopurinolo 300 mg (n=253). La profilassi contro gli attacchi di gotta è stata effettuata con naprossene (250 mg BID) o colchicina (0,6 mg QD) dalla settimana 1 alla 8 o all'inizio della fase di *screening* per i pazienti che al momento dell'arruolamento stavano già ricevendo una terapia con allopurinolo o un agente uricosurico.

I pazienti inclusi nello studio erano affetti da gotta da 11,9 anni circa, il 23-26% di essi aveva storia o presenza di tofi e nel 42-45% dei casi aveva ricevuto un precedente trattamento con una terapia per ridurre i livelli di urato sierico, le cui concentrazioni erano simili tra i vari bracci ( $9,80 \pm 1,24$ ,  $9,84 \pm 1,26$  e  $9,90 \pm 1,23$  mg/dl nel braccio trattato con febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg e allopurinolo 300 mg, rispettivamente). Il 27% circa dei pazienti aveva livelli di urato sierici  $< 9$  mg/dl, il 34% tra 9 e 10 mg/dl e il 41%  $> 10$  mg/dl. Da notare che il numero di soggetti con livelli sierici di urato  $< 9$  mg/dl era maggiore nel braccio del febuxostat (27-29%) rispetto a quello dell'allopurinolo (25%).

La proporzione di soggetti con livelli sierici di urato  $< 6$  mg/dl alle ultime 3 visite (endpoint primario) è risultata del 53% con febuxostat 80 mg, del 62% con febuxostat 120 mg e del 21% con allopurinolo 300 mg ( $p < 0,001$ ). Dall'analisi per sottogruppi è emersa una corrispondenza tra i livelli sierici di urato  $< 6$  mg/dl ottenuti con le ultime 3 misurazioni e le concentrazioni di urato sieriche al basale.

La proporzione di soggetti con livelli sierici di urato  $< 6$  mg/dl alla settimana 52 (81% e 82% con febuxostat 80 mg e 120 mg QD, rispettivamente, vs 39% con allopurinolo) e alla visita finale (74%, 81% vs 36%) è

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

risultata maggiore nei pazienti trattati con qualsiasi dosaggio di febuxostat rispetto a quelli trattati con allopurinolo ( $p \leq 0,05$ ).

Nel periodo di profilassi obbligatoria (settimana 1- settimana 8), gli attacchi di gotta sono risultati maggiori nel gruppo trattato con febuxostat 120 mg rispetto a quelli trattati con febuxostat 80 mg e con allopurinolo ( $p \leq 0,005$ ). In tutti e 3 i bracci di trattamento si è verificato un marcato aumento degli attacchi di gotta tra la settimana 9 e la settimana 12, ossia quando il trattamento profilattico obbligatorio era stato interrotto e lasciato a discrezione dell'investigatore.

La riduzione percentuale mediana della dimensione dei tofi è stata dell'83% nei soggetti in trattamento con febuxostat 80 mg, del 66% con febuxostat 120 mg e del 50% con allopurinolo, ma si è verificato un minimo/assente cambiamento nel numero di tofi nel tempo in qualsiasi gruppo alla settimana 52.

### Limiti degli studi pilota

Gli studi registrativi a supporto del febuxostat presentano diversi aspetti metodologici, di seguito riportati.

In primo luogo, è stato impiegato un endpoint primario (riduzione dei livelli sierici di urato) surrogato e non clinico, al contrario degli attacchi di gotta, riconosciuti come endpoint clinicamente rilevanti che avrebbe permesso di trarre informazioni maggiori sugli esiti a lungo termine dei pazienti trattati con febuxostat. Un altro endpoint clinicamente rilevante, ma adottato come endpoint secondario (studio APEX) e non come endpoint principale, è stato la riduzione mediana delle dimensioni dei tofi. Oltretutto, dall'analisi è emersa una capacità di riduzione simile tra il febuxostat e il placebo e il metodo clinico utilizzato per la misurazione è stato giudicato inaffidabile a causa dell'ampia variabilità tra i vari accertamenti effettuati da uno stesso accertatore o da accertatori diversi. Per questo, il CHMP lo ha giudicato un endpoint clinico non robusto.

In entrambi gli studi, molti soggetti hanno interrotto prematuramente il trattamento, principalmente a causa della perdita di efficacia. Nello studio APEX, il 65%, 74% e 64% dei soggetti trattati con 8, 120 o 240 mg di febuxostat ha completato lo studio, rispetto al 79% dei pazienti in terapia con allopurinolo. In particolare, l'interruzione causata da attacchi di gotta è stata nettamente superiore per i pazienti in terapia con febuxostat (80 mg: 4,8%; 120 mg/die: 2,2%, 240 mg/die: 5,9%) rispetto ai pazienti con allopurinolo (0,37%).

Nello studio FACT, solo il 66% e il 61% dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg e 120 mg ha completato lo studio, in confronto al 74% dei trattati con allopurinolo. Come per lo studio APEX, anche in questo caso la discrepanza è dovuta ad una maggiore incidenza di attacchi di gotta.

Un aspetto che può avere inficiato i risultati ottenuti in entrambi gli studi pilota è rappresentato dalla dose di allopurinolo impiegata. Infatti, è stata utilizzata una dose di allopurinolo fissa (300 mg), quando il trattamento standard raccomandato dalla scheda tecnica dei prodotti contenenti allopurinolo, nonché dalla letteratura e dalle linee guida internazionali<sup>3</sup>, prevede la possibilità di aumentare la quantità di principio attivo fino ad un massimo di 800 mg/die. Secondo il CHMP dell'EMA, l'impiego della dose fissa di allopurinolo sarebbe alla base della discrepanza tra il tasso di risposta del 60% emerso da precedenti studi e quello del 21-22% ottenuto nei presenti studi (37-40% nei pazienti con livelli basali di acido urico  $< 9$  mg/dl).

Il CHMP ha avanzato dubbi anche sul dosaggio di febuxostat impiegato, in particolare sulla titolazione della dose. Infatti, negli studi clinici la dose di partenza è stata 80 mg di febuxostat e non è stata effettuata una lente titolazione della dose. Al contrario, secondo il CHMP iniziare la terapia con una dose da 40 mg e attuare una lenta titolazione della dose può essere utile per ridurre gli attacchi di gotta. A seguito di questa obiezione, la Ditta produttrice ha presentato all'EMA uno studio *post-marketing* il cui obiettivo è quello di chiarire se i pazienti possono beneficiare dall'adozione di una *slow dose-titration*.

Relativamente all'incremento degli attacchi di gotta, registrato in tutti i bracci al termine del periodo di profilassi obbligatoria, il CHMP ha ipotizzato che ciò si sia verificato perché l'intervallo di tempo scelto per la profilassi era troppo breve. In risposta alla *List of Questions* (D120 LoQ) prodotta dal CHMP, la Ditta ha convenuto che il periodo di profilassi da raccomandare per questi pazienti sia di 6 mesi. Tale raccomandazione è stata prevista nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del febuxostat.

Infine, va rilevato che la qualità della vita è risultata migliore nel gruppo dei trattati con allopurinolo rispetto a quelli in terapia con febuxostat.

Attualmente, sono in corso due studi a lungo termine in aperto: uno studio di fase II (TMX-xx-005) e uno di fase III (Cxx-021). Le analisi *ad interim* sembrano confermare i dati di efficacia emersi dagli studi pilota per un periodo di 20 mesi almeno di terapia. Tuttavia, il CHMP ha messo in luce come nello studio TMX-xx-005

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

non sia stato confermato quanto previsto dalla Ditta, ossia la capacità del febuxostat di abbassare e mantenere tali i livelli di urato sierico per almeno 4 anni di terapia.

### Costo

Il costo di 28 giorni di trattamento con il febuxostat è di 44,66 € (confezioni da 28 cpr 80 mg e 120 mg), mentre con l'allopurinolo 100 mg (posologia 200 – 800 mg/die) è compreso in un intervallo di 2,31 € - 9,27 €<sup>4,5</sup>. Ciò comporta una spesa 5-10 volte superiore con il febuxostat rispetto all'allopurinolo.

### Sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) che si sono verificate con frequenza comune sono state diarrea, mal di testa, nausea, alterazioni dei test di funzionalità epatica, capogiri, artralgia, dispepsia, aumento degli enzimi epatici, costipazione e aumento delle ALT.

Le ADR più preoccupanti che si sono verificate nei pazienti trattati con febuxostat sono state di tipo cardiovascolare; esse sono state analizzate secondo in criteri dell'*Antiplatelet Trialists Collaboration* (APTC) come eventi primari (incidenza combinata di morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale, arresto cardiaco non fatale) e secondari (angina, rivascolarizzazione, attacco ischemico transitorio, eventi trombotici vascolari di tipo venoso o dell'arteria periferica, insufficienza cardiaca congestizia): nel gruppo del febuxostat, l'incidenza degli eventi primari è risultata 4-5 volte maggiore rispetto a quella registrata nel gruppo dell'allopurinolo anche quando calcolata come incidenza percentuale (0,8% vs 0,2%; 1,3 vs 0,3 eventi per 100 persone-anno). Questi risultati hanno portato all'inserimento nelle sezioni 4.4 e 4.8 dei seguenti paragrafi:

“Il trattamento con febuxostat non è raccomandato nei pazienti con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco congestizio”.

“È stata osservata un'incidenza numericamente maggiore di eventi cardiovascolari segnalati dal ricercatore nel gruppo trattato con febuxostat rispetto a quello trattato con allopurinolo negli studi registrativi di Fase III (1,3 vs 0,3 eventi per 100 anni-paziente) e negli studi d'estensione a lungo termine (1,4 vs 0,7 eventi per 100 anni-paziente), sebbene non sia stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa e non sia stata stabilita alcuna relazione causale con febuxostat. I fattori di rischio individuati per questi pazienti consistevano in una anamnesi di malattia aterosclerotica e/o di infarto miocardico, oppure di scompenso cardiaco congestizio.”

### Conclusioni

Benché il febuxostat si sia dimostrato superiore all'allopurinolo sull'endpoint surrogato della riduzione dei livelli sierici di urato in pazienti con gotta, i dati ad oggi disponibili non consentono di stabilire la sua efficacia clinica a lungo termine. Anzi, il farmaco si è dimostrato inferiore all'allopurinolo su misure di esito clinicamente rilevanti come gli attacchi di gotta (endpoint secondario) e la qualità della vita.

Il febuxostat non sembra apportare vantaggi neppure in termini di sicurezza (maggiore incidenza di reazioni avverse) e resta da chiarire il suo ruolo nel determinare l'insorgenza di gravi problemi cardiovascolari.

Tenuto conto delle scarse prove di efficacia, del profilo di sicurezza critico, del costo elevato e della disponibilità di valide opzioni terapeutiche per la medesima patologia, la CRF esprime parere negativo all'inserimento del febuxostat nel PTR.

Si raccomanda ai Servizi Farmaceutici una stretta sorveglianza della nota AIFA 91 e dell'andamento delle prescrizioni di febuxostat.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### **Bibliografia**

1. Le basi farmacologiche della terapia. Undicesima edizione. - Goodman & Gilman - Edizione italiana.
2. European Medicines Agency. (EMA). Assessment Report for Adenuric. Procedure Doc Ref : EMEA/258531/2008.
3. NICE. Febuxostat for the management of hyperuricaemia in people with gout. December 2008. <http://guidance.nice.org.uk> (accesso del 19.04.2011).
4. Compendio Farmaceutico Farmadati – aggiornato al n. 58 del 30.03.2011.
5. Determinazione dell' Agenzia Italiana del Farmaco, 2 novembre 2010 (G.U. n.265 del 12.11.10).

Documento approvato nella seduta della CRF del 14 Aprile 2011



*Documento PTR n.131*

**Raccomandazioni d'uso**

**Tumore del polmone  
(Non Small Cell Lung Cancer)  
Metastatico o non operabile**

**Erlotinib  
II linea di terapia**

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based**

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

**Raccomandazioni d'uso n. 10**

**luglio 2011**

## Indice

<b>Composizione del Gruppo GREFO</b>	pag. 3
<b>Premessa</b>	pag. 4
<b>Sintesi delle Raccomandazioni</b>	pag. 5
Indicazioni registrate	pag. 9
<b>Metodologia seguita</b>	pag. 9
Contesto attuale e Linee Guida disponibili	pag. 9
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di erlotinib o dei farmaci anti-EGFR	pag. 11
<b>Raccomandazione del Panel in esteso</b>	pag. 11
<b>Quesito clinico - esecuzione della biopsia</b>	pag. 11
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 11
<b>Quesito clinico 1 - seconda linea di terapia dopo gefitinib</b>	pag. 12
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: erlotinib in seconda linea	pag. 12
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 12
<b>Quesiti clinico 2 - seconda linea di terapia</b>	pag. 12
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: erlotinib	pag. 12
Valutazione della qualità delle evidenze	pag. 13
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 15
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 15
<b>Quesiti clinico 3 - seconda linea di terapia</b>	pag. 16
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: erlotinib	pag. 16
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 67
Motivazione e commenti/considerazioni del Panel	pag. 17
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 17
<b>Bibliografia</b>	pag. 17

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

## Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Raccomandazioni d'uso n.10 - luglio 2011

Raccomandazioni discusse e votate nel periodo marzo-giugno 2011

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

### Premessa

Il presente documento sull'utilizzo di erlotinib nella terapia di seconda linea del tumore polmonare non a piccole cellule, metastatico o non operabile, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico - Erlotinib

### Sintesi delle Raccomandazioni

#### Quesito sulla esecuzione della biopsia

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR e per i quali non è disponibile materiale bioptico, è raccomandabile l'esecuzione della biopsia per procedere all'analisi dello stato mutazionale di EGFR?

#### Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR e per i quali non è disponibile materiale bioptico, l'esecuzione della biopsia per procedere all'analisi dello stato mutazionale di EGFR non dovrebbe essere eseguita.

(ritenendosi la manovra invasiva e tenuto conto della disponibilità di erlotinib, farmaco in indicazione in seconda linea senza restrizione di caratteristiche molecolari).

*(Raccomandazione negativa debole, in assenza di evidenze dirette sul quesito posto, con un rapporto benefici/rischi sfavorevole)*

La valutazione della qualità delle evidenze **non è applicabile**, in quanto non sono disponibili evidenze dirette a supporto del quesito clinico posto

Qualità delle evidenze: **N.A.**

Il **bilancio Benefici/Rischi (B/R)** è stato considerato **SFAVOREVOLE** (vedi votazione a fianco).

4

7

Bilancio Benefici/Rischi: **SFAVOREVOLE**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco)

PD; 1

ND; 7

NF; 3

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA DEBOLE**

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

## Quesito 1

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, in cui la mutazione attivante l'EGFR-TK risulta presente e che hanno già effettuato terapia di prima linea con gefitinib, è raccomandabile l'utilizzo di erlotinib?

## Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con mutazione attivante l'EGFR TK e che hanno già effettuato terapia di prima linea con gefitinib, erlotinib **NON** deve essere utilizzato.

**(Raccomandazione negativa forte, in assenza di evidenze dirette, con un rapporto benefici/rischi incerto)**

*Indicatore:* Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di erlotinib è inferiore al 5% dei pazienti con NSCLC non operabile o metastatico, in pazienti che hanno già effettuato una terapia con gefitinib prima linea.

La valutazione della qualità delle evidenze **non** è **applicabile** in quanto non sono attualmente disponibili studi clinici che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza di erlotinib in seconda linea di terapia dopo l'impiego di gefitinib in prima linea.

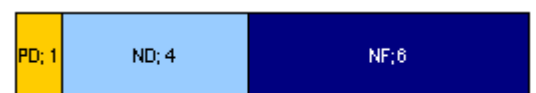
Qualità delle evidenze: **N.A.**

Il bilancio Benefici/Rischi (B/R) è stato considerato **INCERTO** (vedi votazione a fianco).

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco)

Forza della raccomandazione:  
**NEGATIVA FORTE**



# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

## Quesito 2

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, in cui la mutazione attivante l'EGFR-TK risulta assente o non nota e che hanno già effettuato terapia di prima linea, con PS 0-1 (o a rischio basso/medio-basso), è raccomandabile l'utilizzo di erlotinib?

## Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile con PS 0-1, in cui la mutazione attivante l'EGFR-TK è assente o non nota, erlotinib, in seconda linea, può essere utilizzato.

(Raccomandazione positiva debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto benefici/rischi favorevole)

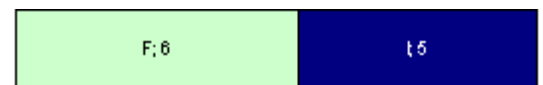
*Indicatore:* Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di erlotinib è intorno al 30-50% dei pazienti con NSCLC non operabile o metastatico, in seconda linea di terapia, con mutazione attivante l'EGFR-TK assente o non nota e PS=0-1.

La qualità delle evidenze è stata considerata BASSA. Il giudizio deriva dalla valutazione dell'unico studio disponibile. La qualità è stata abbassata di due punti per la scelta del comparator utilizzato: la popolazione selezionata poteva, almeno in parte, essere candidata ad un trattamento attivo: la maggior parte di essa infatti avendo un PS 0-1 poteva essere candidabile a un trattamento attivo con docetaxel o pemetrexed, piuttosto che solo placebo.

Qualità delle evidenze: **BASSA**

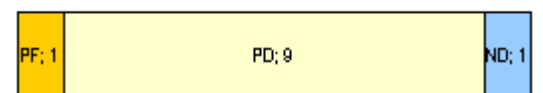
Il bilancio Benefici/Rischi (B/R) è stato considerato **FAVOREVOLE** (anche se è presente una quota consistente di incerti) (votazione - vedi a fianco).

Bilancio Benefici/Rischi: **FAVOREVOLE**



La forza della raccomandazione è stata definita dal Panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco)

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**



# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

## Quesito 3

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, in cui la mutazione attivante l'EGFR-TK risulta assente o non nota e che hanno già effettuato terapia di prima linea, con PS  $\geq$  2 (o a rischio alto/medio-alto come da studio prognostico), è raccomandabile l'utilizzo di erlotinib?

## Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile con PS  $\geq$  2 in cui la mutazione attivante l'EGFR-TK è assente o non nota, erlotinib, in seconda linea, **NON** dovrebbe essere utilizzato.

(Raccomandazione negativa debole, in assenza di evidenze dirette, con un rapporto benefici/rischi incerto)

*Indicatore: Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di erlotinib è intorno al 5 - 20% dei pazienti affetti da NSCLC metastatico, in seconda linea, con mutazione attivante l'EGFR-TK assente o non nota e PS $\geq$ 2*

La valutazione della qualità delle evidenze non è applicabile (N.A.), in quanto non sono attualmente disponibili studi clinici che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza di erlotinib in seconda linea di terapia in questo setting di pazienti.

Qualità delle evidenze: **N.A.**

Il **bilancio benefici/rischi** è stato considerato **INCERTO** (anche se con una quota consistente di votazioni sfavorevoli) (votazione - vedi a fianco)

6

5

Bilancio Benefici/Rischi: **INCERTO**

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco)

ND: 9

NF: 2

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA DEBOLE**



Indicazioni registrate EMA/AIFA:

**Erlotinib (TARCEVA)** è indicato in monoterapia come trattamento di mantenimento in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico con malattia stabile dopo 4 cicli di una prima linea di chemioterapia standard a base di platino.

Tarceva è indicato anche nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di almeno un precedente regime chemioterapico.

Nel prescrivere Tarceva, devono essere tenuti in considerazione i fattori associati ad un aumento della sopravvivenza.

Il trattamento non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza o altri effetti clinicamente rilevanti in pazienti con tumori Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-negativi.

### Metodologia seguita

Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di erlotinib
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del erlotinib - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

### 1. Contesto attuale e Linee Guida disponibili

Il tumore del polmone è una delle neoplasie più comuni al mondo. L'istotipo non a piccole cellule (NSCLC) ne rappresenta l'85% e la sua sopravvivenza a 5 anni, considerati tutti gli stadi, varia dal 10 al 15%. Già alla diagnosi l'85-90% dei pazienti non può essere sottoposto a chirurgia potenzialmente curativa ed è destinato a terapia palliativa. La sola BSC ottiene una sopravvivenza mediana di 4 mesi. Il cisplatino (uno degli agenti, anche singolarmente, più studiato nel NSCLC) ha aggiunto, nei pazienti con buon PS (0-1), 1,5-2 mesi di sopravvivenza mediana. L'associazione di questo ai farmaci di nuova generazione ha comportato un ulteriore incremento della OS, che si è stabilizzata sui 10 mesi, con sostanziale sovrapposibilità di tutti i regimi. Anche il carboplatino, altro derivato

del platino, ha ottenuto analoghi risultati. La meta-analisi di Ardizzoni et Al. ha dimostrato, però, migliori RR ed OS, senza aggravio di tossicità, per i regimi contenenti cisplatino. Pertanto, nei pazienti con buon PS, lo standard terapeutico è la doppietta con sali di platino, che, per lo meno in Europa, è rappresentato dal cisplatino.

I benefici della chemioterapia da sola risultano complessivamente non soddisfacenti e la neoplasia polmonare resta la prima causa di morte per cancro negli uomini e la seconda nelle donne. Le conoscenze attuali hanno dimostrato che è una patologia eterogenea dal punto di vista clinico e molecolare ed è sempre più evidente, e necessario, che l'approccio alla terapia debba considerare farmaci diversi a seconda dell'istotipo (es. pemetrexed, bevacizumab nell'adenocarcinoma) e a seconda del target molecolare implicato.

L'EGFR è espresso nei tumori NSCLC e promuove la crescita tumorale, bloccando l'apoptosi, aumentando la produzione di fattori angiogenetici e facilitando i processi di metastatizzazione.

L'8% della popolazione caucasica (a fronte del 16% di quella asiatica) presenta mutazioni attivanti il dominio della tirosin chinasi dell'EGFR (EGFR-TK) che causano modificazioni conformazionali del recettore conferendogli maggiore affinità per gli inibitori delle TK (Gefitinib, Erlotinib): le mutazioni più frequenti sono quelle degli esoni 19 e 21 (90% di tutte le mutazioni) e sono responsabili della maggior sensibilità al farmaco, mentre le mutazioni degli esoni 18 e 20 sembrano influire negativamente sulla sua efficacia. Il 18% delle donne affette da tumore del polmone non a piccole cellule è portatrice di mutazioni, rispetto al 7% degli uomini.

Le linee guida raccolgono le evidenze più recenti riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico di una singola patologia oncologica. Le linee guida sul NSCLC più aggiornate al momento sono quelle NCCN (aggiornate mensilmente) ed ESMO (2010). Le LG italiane AIOM hanno come riferimento quelle europee ESMO. Le LG americane ASCO sono aggiornate al 2009 (JCO, dicembre 2009).

Le linee-guida NCCN ed ESMO relative alla prima linea riassumono senza particolari commenti i risultati di tutti gli studi registrativi effettuati per i nuovi farmaci, non confrontando i risultati ottenuti e non ipotizzando strategie terapeutiche preferibili.

## 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del erlotinib o dei farmaci anti-EGFR

### Esiti di beneficio

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Qualità della vita

### Esiti di tossicità generale

- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV

### Esiti di tossicità specifica per gli inibitori delle EGFR-TK (erlotinib)

- Tossicità cutanea
- Diarrea

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

## Raccomandazioni in esteso

### Quesito sulla esecuzione della biopsia

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, con istotipo non squamocellulare (adenocarcinoma, grandi cellule, bronchioloalveolare) che hanno già effettuato terapia di prima linea in cui non è noto lo stato mutazionale di EGFR e per i quali non è disponibile materiale biotico, è raccomandabile l'esecuzione della biopsia per procedere all'analisi dello stato mutazionale di EGFR?

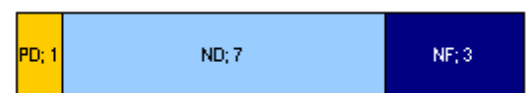
### Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sulla opportunità di effettuare la biopsia, nei pazienti con NSCLC, metastatico o non operabile, già trattati in prima linea, in cui non è noto lo stato di EGFR e per i quali non è (già) disponibile materiale bionico.

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato **SFAVOREVOLE** (votazione - vedi a fianco)



La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco)



*Indicatore:* Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di erlotinib è inferiore al 5% dei pazienti con NSCLC non operabile o metastatico, in pazienti che hanno già effettuato una terapia con gefitinib prima linea.

## Quesito 1

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, in cui la mutazione attivante l'EGFR-TK risulta presente e che hanno già effettuato terapia di prima linea con gefitinib, è raccomandabile l'utilizzo di erlotinib?

### Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: erlotinib

Non sono attualmente disponibili studi clinici che abbiano valutato l'efficacia e la sicurezza di erlotinib in seconda linea di terapia dopo l'impiego di gefitinib in prima linea.

### Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel ( 11 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di erlotinib dopo gefitinib

Il **bilancio benefici/rischi** è stato considerato **INCERTO** (votazione - vedi a fianco)



La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco)



#### Indicatore:

Il tasso di utilizzo atteso di erlotinib in pazienti con NSCLC non operabile o metastatico che hanno già effettuato una terapia con gefitinib in prima linea è inferiore al 5%;

## Quesito 2

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, in cui la mutazione attivante l'EGFR-TK risulta assente o non nota e che hanno già effettuato terapia di prima linea, con PS 0-1 (o a rischio basso/medio-basso come da studio prognostico), è raccomandabile l'utilizzo di erlotinib?

### Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: erlotinib

Di seguito si riporta l'unico studio disponibile, di fase III, sull'impiego di erlotinib in seconda linea per il trattamento del NSCLC.

#### **Shepherd FA, et al. ( BR.21 trial - NEJM 2005) Pazienti non selezionati**

E' uno studio di fase III, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, in cui 731 pazienti affetti da NSCLC (13% di razza asiatica) in stadio IIIb-IV già precedentemente trattati con una (ca 50%) o con due linee chemioterapiche, e con non potevano essere sottoposti ad ulteriore chemioterapia, con PS 0-3, venivano randomizzati 2:1 a ricevere erlotinib 150 mg/die o placebo. L'endpoint primario era l'OS, mentre gli endpoints

secondari comprendevano PFS, tasso della risposta, durata della risposta, tollerabilità e qualità di vita. L'OS mediana è risultata significativamente superiore nel gruppo trattato con erlotinib (6,7 vs 4,7 mesi; HR 0,70[0,58-0,85] $p<0,001$ ), con una OS a un anno di 31 vs 22 mesi. L'ORR è stato dell' 8,9% nei pazienti trattati con anti-TKis e dell' 1% nei pazienti sottoposti a placebo ( $p<0,001$ ). La PFS è risultata statisticamente superiore nel gruppo sottoposto a trattamento sperimentale (2,2 vs 1,8 mesi; HR 0,61 [0,51-0,74]; la durata mediana di risposta al farmaco è stata di 7,9 mesi. La probabilità di avere un miglioramento con il trattamento non appariva influenzata da età, PS, precedenti trattamenti o precedenti risposte, mentre sembrava correlata al sesso femminile ( $P=0.006$ ), assenza di abitudine tabagica ( $P<0.001$ ), razza asiatica ( $P=0.02$ ), istotipo adenocarcinoma ( $P<0.001$ ) e alla positività immunohistochimica di EGFR almeno nel 10% delle cellule tumorali ( $P=0.10$ ). Nell'analisi multivariata, esplorativa, la miglior risposta ad erlotinib era associata a assenza di abitudine al fumo ( $P<0.001$ ), presenza di istotipo adenocarcinoma ( $P=0.01$ ) e presenza di espressione di EGFR ( $P=0.03$ ). Solo lo stato di non fumatore sembrava realmente predittivo di miglior sopravvivenza nei pazienti trattati. Il 19% dei pazienti trattati con erlotinib a fronte del 2% di quelli sottoposti a placebo, ha richiesto una riduzione di dose. La tossicità più rappresentata nel braccio sperimentale è stata cutanea (12%) e gastrointestinale (diarrea 5%). In termini di qualità di vita il farmaco rispetto al placebo migliorava significativamente il tempo mediano al deterioramento di tosse, dispnea e dolore.

**Attualmente non sono note caratteristiche biomolecolari della malattia tumorale in grado di predire l'efficacia su di essa del farmaco Erlotinib. La popolazione stessa, arruolata nello studio BR21, è stata sottoposta ad un'analisi retrospettiva che permettesse la definizione di uno score prognostico che si correlasse anche con la minore o maggior efficacia dell'inibitore della TKi. A tale pubblicazione il panel ha fatto riferimento per meglio dettagliare la popolazione su cui definire le raccomandazioni.**

### Florescu M, et al (J Thor Oncol 2008)

Gli Autori, in questo articolo, hanno cercato di analizzare in modo retrospettivo ed esplorativo, i pazienti arruolati nello studio BR21 in modo da definire categorie di rischio prognostico nell'ipotesi di poter predire la maggior o minor efficacia del farmaco Erlotinib.

10 fattori sono stati individuati come potenzialmente in grado di influenzare la sopravvivenza globale nei pazienti trattati con Erlotinib: **abitudine tabagica, PS, perdita di peso, anemia, LDH, risposta alla precedente chemioterapia, tempo dalla diagnosi, numero di precedenti linee terapeutiche, EGFR copy number, etnia.** Attribuendo un valore alle singole voci è stato definito uno score che ha delineato 4 classi di rischio: basso (<18 punti), medio basso (18-27 punti), medio alto (28-38 punti) e alto (>38 punti), in cui hanno trovato collocazione i singoli pazienti arruolati nello studio. Ad ogni categoria di rischio è stato possibile attribuire una sopravvivenza ottenuta; in particolare i pazienti definiti come a basso rischio se trattati con Erlotinib (vs placebo) possono raggiungere una sopravvivenza di 20.6 mesi (vs 8.9), se a rischio medio basso raggiungono una sopravvivenza di 10.4 mesi (vs 7.6), se a rischio medio alto 4.0 mesi (vs 4.1) e se ad alto rischio 1.9 mesi (vs 2.3). Pertanto i pazienti ad alto rischio hanno una peggior prognosi ( $P<0.001$ ) ed un minor beneficio dal trattamento con Erlotinib ( $P=0.03$ )

### Valutazione delle qualità delle evidenze

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri *GRADE*. La qualità delle evidenze è stata classificata in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni limiti evidenziati: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Il panel concorda nel definire la qualità delle evidenze come bassa, il giudizio deriva dalla valutazione dell'unico studio disponibile. La qualità dello studio è stata abbassata **di due punti** per la scelta del **comparator** utilizzato: la popolazione selezionata poteva, almeno in parte, essere candidata ad un trattamento attivo: la maggior parte di essa infatti avendo un PS 0-1 poteva essere candidabile a un trattamento attivo con docetaxel o pemetrexed, piuttosto che solo placebo.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 1. Tabella sintetica GRADE. Benefici di erlotinib in II linea di trattamento per NSCLC. Shepherd et Al. *N Engl J Med* 2005

Ref. Shepherd et Al. <i>N Engl J Med</i> 2005;353:123-32. (EPAR BR21)		Intervento		Controllo		Criteri GRADE (valutazione qualitativa):
Metodologia dello studio	<b>Popolazione dello studio</b> 731 pazienti con NSCLC, stadio III b o IV (PS 0-3) in II o III linea di trattamento	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	n. pz=488	n. pz =243		
RCT in doppio cieco, di fase III, controllato verso placebo (rapporto erlotinib/placebo 2:1).	<b>Età mediana:</b> 62 aa; 59 aa Età >= 60aa → 57.4%; 49% <b>PS status:</b> 0 → 13.1%; 14% 1 → 52.5%; 54.3% 2 → 25.8%; 23.0% 3 → 8.6%; 8.6% <b>Precedenti regimi :</b> 1 → 50.6%; 50.2% 2 o più regimi → 49%; 49.8% <b>terapia a base di platino</b> si 92.0%; 91.8% <b>Istologia</b> Adenocarcinoma: 50.4%; 49.0% Ca cell. Squamose: 29.5%; 32.1% Altri: 20.1%; 18.9% <b>Espressione EGFR</b> Positivo: 24.0%; 27.6% Negativo: 19.1%; 19.8% Non noto: 56.9% 52.6% <b>Abitudine al fumo:</b> fumatori: 73.4%; 77% non fumatori (mai): 21.3%; 17.3% non noto: 5.3%; 5.8%	Età >= 65 aa: 80.5% Età mediana: 72-74 aa (M e F) PS status: 1 → ND Stadio IV → ND <b>istologia</b> Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	<b>Erlotinib per os (150 mg/die)</b>	<b>Placebo</b>		
<b>BENEFICI</b>						
<b>OS - Sopravvivenza globale (esito principale)</b>						
Tutti i pazienti	OS (95%CI)		effetto			
	6.7 mesi	4.7 mesi	Relativo	Assoluto		
	Tasso di sopravvivenza a 12 mesi (%)		HR= 0.70 (0.58-0.85; p<0.001)	2 mesi		
	31%	22%				
<b>PFS- Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)</b>						
Tutti i pazienti	PFS - Mediana (95%CI)		relativo	assoluto		
	2.2 mesi	1.8 mesi	HR =0.61 (0.51-0.74; p<0.001)	0.4 mesi (12 gg)		
<b>ORR-Tasso risposta globale (esito secondario) completa e parziale*</b>						
Tutti i pazienti	%		relativo	assoluto		
	risposta completa: 0.7%	risposta completa: N.D	n.d.	n.d.		
	risposta parziale: 8.2 %	risposta parziale <1%	p<0.001	n.d.		
<b>Durata della risposta (esito secondario)</b>						
Tutti i pazienti	mesi					
	7.9 mesi	N.D.				

continua

segue tabella 1

Qualità di vita	Metodo QLQ-LC13	non viene quantificata (mesi)		
Tosse	4.9 mesi	3.7	p=0.04	Si parla di deterioramento
Dispnea	4.7	2.9	0.03	
Dolore	2.8	1.9	P=0.04	
<b>Fattori di stratificazione –OS –Sopravvivenza globale (pg 129)-Solo i significativi</b>				
	<b>OS</b>			
	Analisi Univariata (IC 95%)			
	<b>N pz</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>P value</b>	
<b>-Trattamento</b>				
Erlotinib	488	0.7(0.6-0.9)		
Placebo	243			
<b>-Sesso</b>				
maschi	475	0.8 (0.6-0.9)	0.01	
femmine	256	0.8 (0.6-1.1)	0.13	
<b>-Performance status</b>				
0-1	486	0.7(0.6-0.9)	0.003	
2	182	0.8(0.5-1.1)	0.11	
3	63	0.8(0.4-1.3)	0.33	
<b>-Risposta alla precedente terapia</b>				
Risposta completa o parziale	292	0.7(0.5-0.9)	0.04	
Malattia stabile	287	0.8(0.6-1.1)	0.18	
Malattia progressiva	152	0.9(0.6-1.2)	0.34	
<b>-Precedente terapia a base di platino</b>				
Si	672	0.7(0.6-0.9)	<0.001	
No	59	1.7(0.7-2.7)	0.30	
<b>- Espressione di EGFR</b>				
Positiva	184	0.7 (0.5-0.9)	0.02	
negativa	141	0.9 (0.6-1.4)	0.70	
Non nota	406	0.8 (0.6-1.0)	0.03	
<b>-Abitudine al fumo</b>				
Fumatori	545	0.9(0.7-1.0)	0.14	
Non fumatori (mai)	146	0.4(0.3-0.6)	<0,001	
Non noto	40	1.1(0.5-2.6)	0.80	

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 2. Tabella sintetica GRADE. Rischi di erlotinib in II linea di trattamento per NSCLC. Shepherd et Al. *N Engl J Med* 2005

	Popolazione di sicurezza	Intervento	Controllo	P value
	(n. di pazienti: 727)	n. pz=485 Erlotinib (150 mg/die)	n. pz =242 Placebo	
<b>Rischi/Eventi avversi</b>				
<b>Effetti tossici (Eventi di grado 3-5)</b>		%	%	
Rash		9	0	p<0.001
Anoressia		9	5	0.06
Nausea		3	<1	0.07
Vomito		3	2	0.45
Stomalite		<1	0	0.31
Diarrea		6	<1	p<0.001
Disidratazione		4	3	0.67
Effetto tossico oculare		1	<1	0.67
Fatica		19	23	0.33
Infezioni		2	5	0.03
Fibrosi polmonare		<1	0	1.0
Polmonite o infiltrati polmonari		<1	<1	1.0
Morte per polmonite		1 paziente	1 paziente	
<b>Riduzione della dose</b>		%	%	
Per qualsiasi evento avverso		19	2	p<0.001
<b>Interruzione del trattamento</b>		%?	% (?)	
Per qualsiasi evento avverso		27	5	p<0.001
<b>Trattamento "discontinuo" per qualsiasi effetto tossico</b>		%	%	
		5	2	0.02

Legenda:

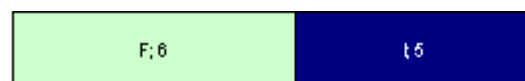
ND: non disponibile; NS: statisticamente non significativo; HR: hazard ratio per mortalità;

\* dati non valicati da un gruppo di valutazione esterno

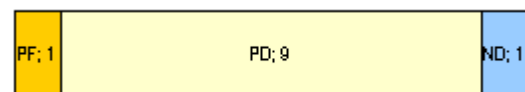
## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di erlotinib in pazienti con mutazione EGFR assente o non nota e PS=0-1 - Quesito 2

Il **bilancio benefici/rischi** è stato considerato **FAVOREVOLE** (anche se con una quota consistente di incerti) (votazione - vedi a fianco)



La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco)



### Indicatore:

Il tasso atteso di utilizzo di erlotinib in pazienti con NSCLC metastatico, in seconda linea, in assenza di mutazione attivante l' EGFR-TK o non nota e con PS=0-1 è intorno al 30-50%

## Quesito 3

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico o non operabile, in cui la mutazione attivante l'EGFR-TK risulta assente o non nota e che hanno già effettuato terapia di prima linea, con PS  $\geq 2$  (o a rischio alto/medio-alto come da studio prognostico), è raccomandabile l'utilizzo di erlotinib?

## Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: erlotinib

L'unico studio disponibile, di fase III, sull'impiego di erlotinib in seconda linea per il trattamento del NSCLC è stato descritto nella sezione relativa al quesito 2

### - Valutazione delle qualità delle evidenze

Fare riferimento alla valutazione riportata per il quesito 2

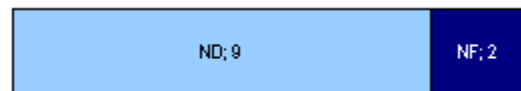
## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di erlotinib in pazienti con mutazione EGFR assente o non nota e PS $\geq 2$  - Quesito 3

**Il bilancio benefici/rischi è stato considerato INCERTO (anche se con una quota consistente di votazioni sfavorevoli)**  
(votazione - vedi a fianco)



**La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come NEGATIVA DEBOLE**  
(votazione - vedi a fianco)



### Indicatore:

Il tasso atteso di utilizzo di erlotinib in pazienti con NSCLC metastatico, in seconda linea, in assenza di mutazione attivante l'EGFR-TK o non nota e con PS  $\geq 2$  è intorno al 5-20%



## Motivazione e commenti/considerazioni del panel:

Le raccomandazioni sono state formulate per due tipi di popolazione (differenziata per PS 0-1 e  $\geq 2$ ) che rappresentano 2 sottogruppi individuati nell'ambito dei pazienti arruolati nello studio registrativo BR21. Lo studio non è stato disegnato, però, per rispondere ad obiettivi riguardanti i due sottogruppi di PS. La necessità di offrire al malato un trattamento che sia sempre più personalizzato ha portato gli Autori stessi a cercare di individuare specifiche caratteristiche che meglio possano predire la maggior o minor efficacia del trattamento con erlotinib. Pertanto, anche se basato su un'analisi in parte arbitraria, ma di rilevanza clinica, il Panel ha deciso di formulare due distinte raccomandazioni sulla base del PS dei pazienti.

## Indicatori di monitoraggio delle raccomandazioni:

Il tasso di utilizzo atteso di erlotinib in pazienti con NSCLC non operabile o metastatico che hanno già effettuato una terapia con gefitinib in prima linea è inferiore al 5%;

Il tasso atteso di utilizzo di erlotinib in pazienti con NSCLC metastatico, in seconda linea, in assenza di mutazione attivante l' EGFR-TK o non nota e con PS=0-1 è intorno al 30-50%;

Il tasso atteso di utilizzo di erlotinib in pazienti con NSCLC metastatico, in seconda linea, in assenza di mutazione attivante l' EGFR-TK o non nota e con PS  $\geq 2$  è intorno al 5-20%.

## Bibliografia

Shepherd FA et Al. Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.

Florescu M et A. A Clinical Prognostic Index for Patients Treated with Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Thorac Oncol*. 2008. 3: 590–598.

Lilenbaum,R. et Al. Randomized Phase II Trial of Erlotinib or Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer and a Performance Status of 2. *J Clin Oncol* 2008; 26:863-869.

Wheatley-Price P. et Al. Erlotinib for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: An Analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26:2350-2357.

Mok T et Al. Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sequential Erlotinib and Chemotherapy As First-Line Treatment for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5080-5087.

Bezjak A. et Al. Symptom Improvement in Lung Cancer Patients Treated With Erlotinib: Quality of Life Analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2006; 24:3831-3837.

Erlotinib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. EMA febbraio 2011. disponibile on-line all'indirizzo: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

*Documento PTR n.132*

**Raccomandazioni d'uso**

**Tumore gastrico  
Metastatico o non operabile**

**trastuzumab  
I linea di terapia**

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)  
per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based**

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

**Raccomandazioni d'uso n. 11**

**luglio 2011**

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

*per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based*

---

## Indice

<b>Composizione del Gruppo GREFO</b>	pag. 3
<b>Premessa</b>	pag. 4
<b>Sintesi Raccomandazione</b>	pag. 5
Indicazioni registrate	pag. 6
<b>Metodologia seguita</b>	pag. 6
Contesto attuale e Linee Guida disponibili	pag. 6
Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del trastuzumab	pag. 7
<b>Raccomandazione del Panel in esteso</b>	pag. 8
<b>Quesito clinico 1 - prima linea di terapia</b>	pag. 8
Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: trastuzumab	pag. 8
Valutazione della qualità delle evidenze	pag. 8
Conclusioni sulla qualità delle evidenze	pag. 9
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione	pag. 11
Motivazione e commenti/considerazioni del Panel	pag. 11
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 12
<b>Bibliografia</b>	pag. 12

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

## Gruppo GReFO - Gruppo Regionale Farmaci Oncologici

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Raccomandazioni d'uso n.11 - luglio 2011

Raccomandazioni discusse e votate nel periodo marzo-giugno 2011

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia-Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

### Premessa

Il presente documento sull'utilizzo di trastuzumab nella terapia di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo, metastatico o non operabile, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Carcinoma gastrico metastatico o non operabile Trastuzumab - I linea di terapia

### Sintesi Raccomandazione

#### Quesito clinico

Nei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea, HER2-positivo, (iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+), metastatico o non operabile è raccomandabile l'impiego del trastuzumab in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino in prima linea di terapia?

#### Raccomandazione

Nei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea, HER2-positivo, (iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+), metastatico o non operabile, trastuzumab in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino, in prima linea di terapia, **deve** essere utilizzato.

*(Raccomandazione positiva forte, basata su evidenze di qualità moderata e con un bilancio benefici/rischi favorevole)*

*Indicatore: sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo del trastuzuma intorno al 70% dei pazienti affetti da adenocarcinoma dello stomaco con iperespressione HER2 IHC3+ o IHC2+ ed amplificazione con metodica SISH o FISH.*

La qualità delle evidenze è stata considerata MODERATA, data la disponibilità di un solo studio che valuta l'efficacia e la sicurezza del trastuzumab nell' adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo in prima linea di terapia e per la scelta di un trattamento di associazione basato su due farmaci (cisplatino e fluoro) che non rappresenta lo schema di trattamento più efficace disponibile. Inoltre è stata criticata l'indicazione registrata limitata ai pazienti con HER2 iperespresso: IHC3+ o IHC2+ e SISH o FISH amplificata in quanto deriva dai risultati dell'analisi post-hoc in cui i sottogruppi non definiti a priori potevano non essere adeguatamente potenziati.

Qualità delle evidenze:  
**MODERATA**

F; 11

Il bilancio Benefici/Rischi (B/R) è stato considerato favorevole (votazione - vedi a fianco).

Bilancio Benefici/Rischi:  
**FAVOREVOLE**

PF; 8

PD; 3

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come positiva forte (votazione - vedi a fianco)

Forza della raccomandazione:  
**POSITIVA FORTE**

## Indicazioni registrate EMA/AIFA:

### Carcinoma gastrico metastatico

Herceptin in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.

Herceptin deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati.

## Metodologia seguita

Il metodo GRADE suggerisce di procedere valutando la qualità delle evidenze prima per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico. La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione, i seguenti punti sono successivamente meglio esplicitati:

1. Analisi del contesto attuale e delle Linee Guida disponibili
2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di trastuzumab
3. Sintesi dei benefici e dei rischi del trastuzumab - Evidenze disponibili
4. Valutazione delle qualità delle evidenze
5. Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

## 1. Contesto attuale e Linee Guida disponibili

L'incidenza del cancro dello stomaco varia a seconda dei Paesi ed in base al sesso. In Europa è la quinta neoplasia più frequente tra la popolazione maschile e femminile, rappresentando circa il 23% di tutti i tumori. Annualmente l'incidenza è di 20/100.000 per gli uomini e 9/100.000 per le donne, mentre la mortalità annua è di 10/100.000 (15 per gli uomini, 7 per le donne). Circa il 60% dei pazienti con tumore dello stomaco ha un'età superiore a 65 anni. In Italia le neoplasie gastriche costituiscono la quarta causa di morte per tumore, nonostante la sua incidenza sia in diminuzione. Esiste, inoltre, un gradiente geografico nord-sud molto spiccato (il rischio è più basso in tutte le regioni meridionali ed insulari) con una concentrazione di aree ad alto rischio intorno al confine tra Toscana, Romagna, Marche ed Umbria, ed al confine tra Emilia e Lombardia.

Attualmente l'unico trattamento potenzialmente curativo nel 30% dei casi è la chirurgia; inoltre, anche se radicalmente operate, le neoplasie dello stomaco presentano un elevato rischio di recidive. I trial riguardanti la chemioterapia adiuvante hanno dato risultati contrastanti, ma le meta-analisi effettuate negli ultimi anni hanno documentato una riduzione della mortalità con la chemioterapia a 5 anni del 18% (HR 0.82 P<.001), con un incremento della sopravvivenza a 5 anni che va dal 49.5% al 55.3%. Non è stata evidenziata alcuna differenza di efficacia correlata ai vari schemi chemioterapici eseguiti (monoterapia, fluorouracile e mitomicina con /senza antracicline ed altri schemi polichemioterapici), ma il fluorouracile è inserito nella maggior parte di questi schemi, pertanto il beneficio osservato potrebbe essere dovuto a questo farmaco.

La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con malattia in stadio IV° non supera l'1%. Gli obiettivi della chemioterapia in questa fase sono essenzialmente il prolungamento della sopravvivenza, la palliazione dei sintomi ed il miglioramento della qualità di vita. Nel corso degli ultimi decenni con l'aumento di attività dei vari regimi di combinazione (contenenti 5FU, derivati del platino, taxani, irinotecan) la sopravvivenza globale si attesta intorno agli 8-11 mesi. Recentemente è stata valutata la combinazione di cisplatino e 5FU (o capecitabina) +/- trastuzumab nei pazienti con adenocarcinoma gastrico con amplificazione od iperespressione di HER2 (20%).

Le linee guida sul carcinoma dello stomaco più aggiornate al momento sono quelle NCCN (2011) dove il trastuzumab è considerato standard terapeutico nei tumori gastrico/giunzione gastroesofagea metastatico HER2+, senza indicazione specifica della linea di terapia. La raccomandazione NICE (2010 + editoriale lancet oncology gennaio 2011) prevede l'utilizzo di trastuzumab associato a cisplatino e 5FU nei pazienti con tumore gastrico/giunzione gastroesofagea metastatico HER2+, solo con istologia IHC 3+, in prima linea di terapia.

## 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi del trastuzumab

### Esiti di beneficio

- Sopravvivenza globale (overall survival)
- Intervallo libero da progressione (progression free survival)
- Tasso di risposta (response rate)
- Qualità della vita

### Esiti di tossicità generale

- Mortalità correlabile al trattamento
- Tossicità di grado III o IV
- Interruzione in assenza di progressione di malattia
- Neutropenia di grado IV

### Esiti di tossicità specifica per gli inibitori HER2 (trastuzumab)

- Tossicità cardiaca
- Anafilassi

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al., Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.



Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

## Raccomandazioni in esteso

### Quesito clinico

Nei pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea, HER2-positivo, (iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+), metastatico o non operabile è raccomandabile l'impiego del trastuzumab in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino in prima linea di terapia?

## **Sintesi dei benefici e dei rischi e valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: trastuzumab**

Di seguito si riporta l'unico studio disponibile, di fase III, sull'impiego di trastuzumab in prima linea per il trattamento del carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea.

### **Bang Y-J, et al. (TOGA trial – Lancet 2010)**

E' uno studio RCT di fase III, in aperto, che ha coinvolto 122 Centri in 24 Paesi differenti (54-51% dei pazienti era di origine asiatica). 3803 pz sono stati considerati per lo studio e sono pertanto stati valutati per lo stato di HER2 mediante immunostochimica e amplificazione genica FISH. 810 pazienti presentavano un adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea localmente avanzato, non operabile, o metastatico, positivo per HER2 (IHC3+ o FISH amplificata). Esclusi 216 pazienti che non rispettavano tutti i criteri di inclusione, 594 sono stati randomizzati a ricevere Trastuzumab 8-6 mg/kg associato a chemioterapia con cisplatino 80 mg/mq e 5FU 800 mg/mq/day ev in infusione continua per 5 gg o capecitabina 1000 mg/mq per 2 volte al giorno per 14 gg consecutivi, ogni 21 gg (298 e 296 pz per braccio rispettivamente) fino a progressione, tossicità intollerabile o rifiuto del paziente. L'obiettivo principale era la sopravvivenza globale; secondari la PFS, il tempo alla progressione, il tasso di risposta globale, la durata della risposta e la tossicità. Una valutazione indipendente è stata effettuata solo sui dati riguardanti la tossicità. L'OS è risultata statisticamente migliore per i pazienti sottoposti al trattamento sperimentale con un incremento di 2.8 mesi (13.8 vs 11.1. mesi; HR 0.74, 95% CI 0.60-0.91, P=0.0046). Un effetto positivo del trattamento sperimentale è documentabile in tutti i sottogruppi analizzati, prespecificati (ad eccezione del gruppo comprendente pazienti con malattia non misurabile). La PFS mediana è stata di 6.7 mesi nel braccio con trastuzumab contro 5.5 mesi nel braccio con sola chemioterapia (HR 0.71; 95% CI 0.59-0.85; P=0.0002). Il trattamento con trastuzumab ha migliorato anche l'ORR, il tempo alla progressione e la durata della risposta. Un'analisi post hoc effettuata dividendo i pazienti in due gruppi, ad alta (IHC3+ o IHC2+ e FISH amplificata: 446 pz) e bassa espressione del recettore HER2 (IHC 0-1+ e FISH amplificata: 131 pz) ha documentato nel primo gruppo un HR di 0.65 con una OS di 16.0 mesi quando sottoposti a CT+ trastuzumab vs 11.8 mesi con la sola chemioterapia, con un significativo test d'interazione (p=0.036) tra il tipo di trattamento e i due gruppi ad alta e bassa espressione di HER2.. Non vi sono differenze circa l'incidenza di tossicità di grado severo (3°-4°) tra i due bracci ad eccezione della diarrea (9% vs 4%). Equivalente è stata l'incidenza di eventi che hanno richiesto riduzione o interruzione del trattamento. La morte correlata al trattamento è stata del 3% nel braccio sperimentale verso l'1% nel braccio con sola chemioterapia.

### **Valutazione delle qualità delle evidenze**

Gli studi disponibili vengono valutati secondo i criteri GRADE. La qualità delle evidenze è stata classificata in quattro

categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni limiti evidenziati: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

### **Bang et Al. TOGA trial – Lancet 2010**

- **Validità interna:** *studio in aperto senza rivalutazione indipendente, ma con un obiettivo principale che non risente del disegno non in cieco (Overall Survival)*
- **Stime imprecise:** *l'indicazione registrativa che limita l'utilizzo del farmaco ai pazienti con malattia HER2 HIC3+ HIC2+ e SISH o FISH amplificata deriva da una analisi post hoc su sottogruppi non specificati a priori. I sottogruppi esclusi dal trattamento, in base all'indicazione registrata, derivano dai risultati dell'analisi post-hoc in cui, per definizione, gli stessi potevano non essere adeguatamente potenziati.*
- **Coerenza tra studi:** *è disponibile un unico studio*
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** *Il Comparator è una doppietta chemioterapica composta da 5FU-CDDP, trattamento che nei pazienti con buon PS (0-1) è considerato meno efficace, e meno tossico, di una schedula chemioterapica contenente oltre al 5FU ed al CDDP un terzo farmaco o Epirubicina o Taxotere (tripletta).*
- **Rischio di mancata pubblicazione:** *niente da rilevare*

### **Conclusioni sulla qualità delle evidenze in prima linea**

La qualità delle evidenze è stata considerata dal Panel complessivamente: MODERATA, data la disponibilità di un solo studio che valuta l'efficacia e la sicurezza del trastuzumab nell' adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo in prima linea di terapia e per la scelta di un trattamento di associazione basato su due farmaci (cisplatino e fluoro) che non rappresenta lo schema di trattamento più efficace disponibile. Inoltre è stata criticata l'indicazione registrata limitata ai pazienti con HER2 iperespresso:

- HIC3+

o

-HIC2+ e SISH o FISH amplificata

In quanto deriva dai risultati dell'analisi post-hoc in cui i sottogruppi non definiti a priori potevano non essere adeguatamente potenziati.

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 1. Benefici del trastuzumab nell' adenocarcinoma gastrico, in prima linea (Bang Y. et Al. *Lancet* 2010)

Ref. Jue Bang Y. et Al. <i>Lancet</i> 2010;376-687-97-EPAR → BO18255		Dati Registro Tumori Modena		Intervento	Controllo	Durata del trattamento: fino a progressione o comparsa di tossicità inaccettabile.
<b>Metodologia dello studio</b>	<b>Popolazione dello studio</b> 594 pazienti randomizzati con adenocarcinoma gastrico o di giunzione gastro-esofagea in fase avanzata, HER2 positivo, 1 linea (584 analizzati)			N =294	N =290	
<b>RCT</b> di fase III, in aperto	<b>Età</b> →59,4 -58,5 aa <b>Sesso:</b> Maschi →77%-75%			<b>Trastuzumab</b> (80/60 mg/ m <sup>2</sup> e.v. ogni 3 settimane mg/m <sup>2</sup> al gg 1 )	<b>Capecitabina</b> (1000 mg/ m <sup>2</sup> per os due volte al di per 14 giorni con sospensione di 1 sett.) + <b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> al gg 1 in inf. e.v.)	<b>Criteri GRADE</b> (valutazione qualitativa):  <input type="checkbox"/> problemi di validità interna <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input checked="" type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
<b>Fattori di stratificazione:</b> - PS - regime chemioterapico - estensione della malattia (localmente avanzato vs metastatico) - localizzazione del tumore primario (stomaco vs giunzione gastro-esofagea) - misurabilità della malattia	<b>PS</b> 0-1 →90%-91% 2 → 10%-9% <b>Origine etnica:</b> Caucasici →39%-36% Afro-Americani → <1% -1% Asiatici →51%-54% Altro →9% <b>Regime chemioterapico:</b> Capecitabina + cisplat. →87%-88% 5-FU +cisplat. →38 (13%),35 (12%) <b>Lesioni misurabili:</b> 91% - 89% <b>Estensione della malattia all'arruolamento:</b> Localmente avanzato →3% Metastatico →97% <b>Precedente radioterapia:</b> 2% <b>Precedente terapia con antracicline:</b> 1% <b>Precedente chemioterapia:</b> 9% - 4%)			+ <b>5-FU</b> (800 mg/m <sup>2</sup> e.v. nei gg 1-5 di ciascun ciclo) <b>oppure</b> <b>Capecitabina</b> (1000 mg/ m <sup>2</sup> per os due volte al di per 14 giorni con sospensione di 1 sett.) + <b>cisplatino</b> (80 mg/m <sup>2</sup> al gg 1 in inf. e.v.)	<b>Ogni 3 settimane per 6 cicli di terapia</b>	

## BENEFICI

OS-Sopravvivenza globale (esito principale) (come mediana)	Intervento	Controllo	HR (IC 95%)		P value	
	n =294(?) pz mesi	n =290 pz mesi	HR	P value		
Tutti i pazienti	13.8 (12-16)	11.1 (10-13)	0.74 (0.60-0.91)		P= 0.0046	
PFS-Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)			Stima non stratificata dell'effetto (IC 95%)		Stima stratificata dell'effetto (IC 95%)	
	mesi	mesi	HR	P value	HR	P value
	6.7 (6-8)	5.5 (5-6)	0.71 (0.59-0.85)	0.0002	0.71 (0.59-0.86)	0.0004

segue

## Continua tabella 1

<b>Tempo di progressione (esito secondario)</b>	mesi	mesi				
	7.1 (6-8)	5.6 (5-6)	0.70 (0.58-0.85)	0.0003	0.69 (0.57-0.84)	0.0003
<b>Durata della risposta (esito secondario)</b>	mesi	mesi				
Tutti i pazienti-	6.9 (6-8)	4.8 (4-6)	0.54 (0.40-0.73)	<0.0001	0.53 (0.39-0.73)	<0.0001
<b>ORR-Tasso di risposta tumorale complessivo (esito secondario)</b>		n. pz	Odds ratio		P value	
Tutti i pazienti (?)	139 (47%)	100 (35%)	1.70 (1.22-2.38)		0.001 NOTA	
Risposta completa	16 (5%)	7 (2%)	2.33 (0.94-5.74)		0.0599 nota	
Risposta parziale	123 (42%)	93 (32%)	1.52 (1.09-2.14)		0.0145	
<b>DR-Durata della risposta</b>	N =294	N =290				
Malattia stabile	93 (32%)	101 (35%)				
Malattia progressiva	35 (12%)	53 (18%)				
Persi	27 (9%)	36 (12%)				

# Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tabella 2. Rischi del trastuzumab nell'adenocarcinoma gastrico, in prima linea (Bang Y. et Al. *Lancet* 2010)

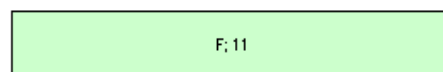
Rischi/Eventi avversi	Intervento n=258	Controllo n=258
Eventi Avversi Grado 3-4	%	%
Qualsiasi evento avverso	201(68%)	198 (68%)
<b>Disturbi gastrointestinali</b>		
Nausea	22 (7%)	21 (7%)
Vomito	18(6%)	22 (8%)
Diarrea	27 (9%)	11 (4%)
Costipazione	2 (1%)	5 (2%)
Stomatite	2 (1%)	6 (2%)
Dolore addominale	7 (2%)	5 (2%)
Disfagia	7 (2%)	1 (<1%)
<b>Disordini del sangue e del sistema linfatico</b>		
Neutropenia	79 (27%)	88 (30%)
Anemia	36 (12%)	30 (10%)
Trombocitopenia	14 (5%)	8 (3%)
Neuropenia febbrile	15 (5%)	8 (3%)
<b>Disturbi generali, metabolici o altro</b>		
Anoressia	19 (6%)	18 (6%)
Fatigue	12 (4%)	7 (2%)
Sindrome mano-piede	4 (1%)	5 (2%)
Dimagrimento	6(2%)	7 (2%)
Astenia	14 (5%)	10 (3%)
Febbre	3 (1%)	0
Problemi renali	2 (1%)	3 (1%)
Infiammazione mucosale	6 (2%)	2 (1%)
Brividi	1 (<1%)	0
Ipokaliemia	13 (4%)	7 (2%)
Disidratazione	7 (2%)	5 (2%)
Dispnea	1 (<1%)	5 (2%)

Note:n.r.:nessun risultato

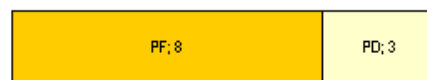
## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea di trastuzumab

Il **bilancio benefici/rischi** è stato considerato **FAVOREVOLE** (votazione - vedi a fianco)



La **forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco)



## Motivazione e commenti/considerazioni del panel:

L'indicazione registrativa prevede l'utilizzo di trastuzumab in associazione con 5FU-CDDP solo in pazienti con adenocarcinoma dello stomaco con iperespressione di HER2 IHC3+ o IHC2+ ed amplificazione con SISH o FISH. Ciò deriva dall'analisi dei dati in sottogruppi definiti post hoc e per i quali il campione dello studio non era adeguatamente potenziato.

Ciò dovrebbe innanzitutto suscitare una nuova ipotesi di studio, confermativa, e non essere ritenuta sufficiente per una indicazione registrativa.

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione:

Sulla base della forza della raccomandazione formulata dal Panel (**Positiva Forte**), si ritiene che il farmaco trastuzumab in associazione con 5FU-CDDP debba essere utilizzato almeno nel 70% dei pazienti affetti da adenocarcinoma dello stomaco con iperespressione HER2 HIC3+ o HIC2+ ed amplificazione con metodica SISH o FISH.

## Bibliografia

NICE. TA 208. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. Novembre 2010. disponibile on line all'indirizzo: [www.nice.org.uk/guidance/TA208](http://www.nice.org.uk/guidance/TA208)

Bang YJ et Al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–97

Holden J et Al. NICE guidance on trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. *Lancet oncology* 2011; 12:16-17

EMA. Herceptin® .Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Disponibile on-line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human\\_med\\_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (ultimo accesso febbraio 2011)

EMA. Herceptin-H-C-278-II-47 : EPAR - Assessment Report – Variation. Disponibile on-line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human\\_med\\_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (ultimo accesso febbraio 2011)



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2129/2010)

*Documento PTR n. 133 relativo a:*

**ALITRETINOINA**

Luglio 2011

## Alitretinoina

### Indicazioni registrate

Trattamento dell'eczema cronico severo alle mani negli adulti, resistente al trattamento con potenti corticosteroidi topici.

E' più probabile che rispondano al trattamento i pazienti affetti da eczema prevalentemente a carattere ipercheratosico rispetto ai pazienti nei quali l'eczema è prevalentemente a carattere disidrosico.

Alitretinoina è disponibile in capsule molli da 10 o 30 mg. La dose iniziale raccomandata è di 30 mg una volta al giorno a stomaco pieno per 12-24 settimane. In pazienti che presentano effetti indesiderati insostenibili, la dose può essere ridotta a 10 mg/die. La sospensione della terapia deve essere valutata per i pazienti che presentino uno stadio grave di malattia dopo le 12 settimane iniziali di trattamento. In caso di recidiva, si può ricorrere ad un ulteriore ciclo di terapia con alitretinoina di 12 settimane.

### Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

L'eczema cronico delle mani (EMC) è una patologia infiammatoria cronica ed è tra le più diffuse malattie professionali. Mancano dati epidemiologici precisi riguardanti l'Italia, ma è verosimile che la patologia sia sottostimata. La stima dell'incidenza per le dermatiti eczematose varia da 0,5/1000 ab./anno nella popolazione generale, fino a 7/1000 ab./anno in particolari professioni ad alto rischio. La prevalenza è compresa tra il 7 e il 12% nella popolazione generale. La percentuale di EMC è stimata intorno al 5-7% di tutti i casi di dermatiti eczematose e i pazienti refrattari alla terapia topica sono circa 2-4% del totale dei pazienti affetti da dermatiti eczematose. Vi è una maggiore prevalenza della malattia nella fascia di età tra i 20 e 40 anni e nel sesso femminile.

Nella maggior parte dei casi, l'EMC è causata da esposizione ad agenti irritanti o per contatto con allergeni. Si riconoscono tre principali tipi di EMC: *da contatto irritante*, *allergica da contatto* e *atopica*, sebbene siano frequenti anche forme miste che includono combinazioni delle principali forme.

La cronicizzazione della patologia è caratterizzata dalla persistenza dei sintomi per oltre sei mesi, nonostante un trattamento adeguato, o che recidivano almeno due volte in un periodo di 12 mesi.

La gravità della malattia (lieve, moderata, severa) è definita dalla presenza più o meno contemporanea dei 7 sintomi (eritema, desquamazione, lichenificazione, vescicolazione, edema, ragadi, prurito) e dal grado di estensione della dermatite sulla superficie delle mani (<10%; tra il 10 e il 30%; >30%).

Pertanto, l'EMC risulta una patologia con un grande impatto sociale, personale e sulla qualità della vita del paziente che è costretto a convivere con dolorose spaccature della cute, accompagnate da sanguinamento, vesciche e prurito, con gravi limitazioni della manualità e dell'attività lavorativa.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il primo approccio terapeutico è rappresentato dalla terapia con cicli intermittenti di *corticosteroidi topici*. La durata effettiva del trattamento e la scelta della potenza della molecola dipendono dalla gravità dell'eczema. Tuttavia, le terapie locali a base di corticosteroidi sono efficaci nella fase acuta e meno nella cronica.

Il ricorso alla *fototerapia* può essere preso in considerazione per le forme resistenti alla terapia topica.

L'utilizzo di *idratanti* e *emollienti*, che ripristinano l'integrità della barriera cutanea, può ridurre la suscettibilità alle sostanze irritanti e coadiuvare le terapie farmacologiche.

Un'alternativa terapeutica, che può essere presa in considerazione nella pratica clinica anche come terapia rotazionale, è costituita dall'uso off label degli *inibitori topici della calcineurina* (es. tacrolimus), che sono approvati per il trattamento della dermatite atopica.

### Meccanismo d'azione

L'alitretinoina (acido-9-*cis*-retinoico) è un retinoide fisiologico endogeno in grado di legarsi e di attivare i recettori intracellulari dei retinoidi, regolando l'espressione dei geni specifici che controllano i processi di differenziazione e di proliferazione cellulare e di flogosi immuno-mediata.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

In Italia, l'alitretinoina è stata autorizzata tramite procedura di mutuo riconoscimento ed è soggetta a prescrizione medica limitativa (RNRL) su prescrizione di centri ospedalieri e universitari di dermatologia con servizio di dermatologia allergologica.

L'alitretinoina rientra tra i farmaci sottoposti al Registro di Monitoraggio AIFA - Dermatologici, ed è prescrivibile solo se vengono soddisfatti i seguenti requisiti di eleggibilità (Tabella 1):

**Tabella 1** Requisiti di eleggibilità

Diagnosi	Eczema cronico severo
Eczema prevalentemente	Ipercheratosico/Disidrosico
mTLSS	≥12
Localizzazione	Mani
Associazione con altri farmaci sistemi correlati alla patologia	No
Informazione del potenziale rischio teratogeno per il feto	Si
Utilizzo di un metodo contraccettivo 4 sett. prima dell'inizio del trattamento, durante il trattamento e 5 sett. dopo la fine del trattamento	Si
Attenersi alle misure contraccettive anche in caso di amenorrea	Si
Conferma della paziente di seguire le misure contraccettive	Si
Informazione delle conseguenze legate alla gravidanza e della necessità di interrompere il trattamento e ricevere un consulto rapidamente se sussiste rischio di gravidanza	Si
Test di gravidanza ogni 4 sett. a meno di sterilizzazione tubarica confermata	Si
Informazione sui rischi e delle necessarie precauzioni connesse all'uso del farmaco	Si
Contracezione	Specificare quale
Test di gravidanza	Negativo
Consegna del "Manuale del paziente"	Si
Informazione della necessità di non dare il farmaco ad altre persone	Si
Informazione di non fare donazioni di sangue durante il trattamento	Si
Modulo di Consenso Informato	Si
Restituzione delle capsule inutilizzate in farmacia	Si

Il farmaco è stato approvato sulla base dei risultati dello studio BACH (*Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Eczema*), un RCT di Fase III in doppio cieco, placebo-controllato, condotto in 111 cliniche dermatologiche in Canada e in Europa, nel quale 1.032 pazienti affetti da patologia severa cronica non rispondenti a potenti corticosteroidi topici sono stati randomizzati (2:2:1) a ricevere alitretinoina 30 mg (AL-30; n=409), alitretinoina 10 mg (AL-10; n=418) o placebo (n=205) per 24 settimane. La durata media della malattia nei pazienti inseriti nello studio era di circa 9 anni.

L'endpoint primario ha preso in esame la percentuale di pazienti le cui mani sono state valutate esenti o quasi esenti da lesioni secondo la *Physician Global Assessment* (PGA, Figura 1), una scala che valuta l'area della superficie cutanea coinvolta, i sintomi e l'intensità della malattia. Dopo 24 settimane di trattamento, il 48% dei pazienti trattati con AL-30 e il 28% dei trattati con AL-10 hanno raggiunto l'endpoint primario versus il 17% del gruppo placebo (p<0,001).

L'endpoint secondario ha incluso la modificazione dell'intensità dei sintomi individuali (*modified Total Lesion Sympton Score*, mTLSS, Figura 2), la valutazione globale del paziente, l'estensione della malattia, la risposta parziale e il tempo di ricaduta. In Figura 3 sono riportati i risultati dell'endpoint secondario dopo 24 settimane di trattamento.



**Figura 1** Physician Global Assessment (PGA)

PGA severity	Features	Intensity	Area involved <sup>a</sup>
Severe	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	At least one moderate or severe	> 30% of affected hand surface
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	At least one severe	
Moderate	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	At least one mild or moderate	10–30% of affected hand surface
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	At least one moderate	
Mild	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	At least one mild	Less than 10% of affected hand surface
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	At least one mild	
Almost clear	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	At least one mild	Less than 10% of affected hand surface
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	Absent	
Clear	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	Absent	Not detectable
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	Absent	

<sup>a</sup>Area involved did not apply to patients with eczema localized to fingertips. Affected hand surface refers to the surface area of the more severely affected side (palm or dorsum) of the more affected hand.

**Figura 2** Modified Total Lesion Symptom Score (mTLSS)

Parameter	Description of severity <sup>a</sup>
Erythema	0 = Absent
	1 = Faint erythema
	2 = Prominent redness
	3 = Deep intense red colour
Scaling	0 = Absent
	1 = Slight flaking over limited areas, mostly fine scales
	2 = Flaking over widespread area(s), coarser scales
	3 = Desquamation covering over 30% of the hand, with coarse thick scales
Lichenification/hyperkeratosis	0 = Absent
	1 = Mild thickening with exaggerated skin lines over limited areas
	2 = Palpable thickening over widespread area(s)
	3 = Prominent thickening over widespread area(s) with exaggeration of normal skin markings
Vesiculation	0 = Absent
	1 = Scattered vesicles affecting up to 10% of hand, without erosion
	2 = Scattered or clustered vesicles affecting up to 30% of hand, without visible erosion or excoriation
	3 = High density of vesicles extending over large area(s), or with erosion or excoriation
Oedema	0 = Absent
	1 = Dermal swelling over less than 10% of hands
	2 = Definite dermal swelling over more than 10% of hand
	3 = Dermal swelling with skin induration over widespread area(s)
Fissures	0 = Absent
	1 = Cracked skin affecting a small area of the hand
	2 = Cracked skin affecting multiple areas of the hand and causing pain
	3 = One or more deep fissures and causing bleeding or severe pain
Pruritus/pain	0 = Absent
	1 = Occasional, slight discomfort a few times per day
	2 = Intermittent, causing discomfort frequently during the day
	3 = Persistent or interfering with sleep

<sup>a</sup>1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe.

**Figura 3** Endpoint secondari

	Alitretinoina		
	30 mg	10 mg	Placebo
PaGA, n (%) (clearing or almost clearing)	163 (40%)*	101 (24%)*	31 (15%)
Median % reduction in mTLSS	75%*	56%*	39%
Median % reduction in extent of disease	75%*	50%*	33%
Partial response, n (%)	254 (62.1%)*	207 (49.5%)*	74 (36.1%)
Median time to relapse (months)	5.5	6.2	5.4

mTLSS, modified Total Lesion Symptom Score; PaGA, Patient Global Assessment.  
 \*p < 0.02 compared with placebo; \*\*p < 0.01 compared with placebo; \*\*\*p < 0.001 compared with placebo.

Inoltre, è stato condotto uno studio di ritrattamento di Fase III, in cui sono stati arruolati i pazienti (n=117) dello studio BACH che avevano avuto una ricaduta. I soggetti sono stati randomizzati (2:1) in doppio cieco a ricevere l'alitretinoina, allo stesso dosaggio che avevano assunto nello studio BACH, o placebo, per un periodo di 12-24 settimane. La risoluzione completa o quasi completa dalle lesioni si è avuta nell'80% dei pazienti trattati con AL-30 verso 8% del placebo, e nel 48% del gruppo AL-10 verso 10% del placebo. Il 69% dei pazienti, che aveva risposto al placebo nello studio BACH, ha risposto nuovamente al placebo anche nella fase di ritrattamento.

Riguardo agli endpoint secondari:

- il 92% del gruppo AL-30 e il 71% del gruppo AL-10 hanno mostrato una modifica dell'intensità dei sintomi rispetto al 43% del gruppo placebo;
- il 90% del gruppo AL-30 e il 47% del gruppo AL-10 hanno mostrato una riduzione della superficie delle mani interessata dalle lesioni rispetto al 43% del gruppo placebo;
- il 76% del gruppo AL-30 e il 38% del gruppo AL-10 hanno raggiunto la completa o quasi completa scomparsa dei segni della patologia rispetto al 21% del gruppo placebo.

### Costo

L'alitretinoina ha un prezzo *ex-factory* di 414€ (IVA esclusa) 30 cps (terapia per 30 giorni) senza differenza di prezzo tra i due dosaggi. La terapia prevede un trattamento dalle 12 alle 24 settimane a seconda della risposta clinica; pertanto la spesa può variare da 1.242 a 2.484 € a seconda del ciclo di trattamento.

### Sicurezza

In generale il profilo di sicurezza dell'alitretinoina è risultato sovrapponibile a quello degli altri retinoidi. L'effetto collaterale più frequentemente riportato è stata la cefalea, che ha portato al ritiro dallo studio il 4% dei pazienti trattati con AL-30 e l'1% di quelli trattati con AL-10. Altri effetti collaterali dose-dipendenti comprendono effetti muco-cutanei (secchezza della cute, occhi, bocca, labbra), iperlipidemia e diminuzione della tiroxina e del TSH. Non è descritta l'insorgenza ritardata di eventi avversi dopo ri-trattamento.

Dal momento che i retinoidi sono potenzialmente teratogeni, l'alitretinoina è controindicata nelle donne in età fertile a meno che non siano rispettate le condizioni dello specifico Programma di Prevenzione della Gravidanza da un mese prima dell'inizio del trattamento fino a 5 settimane dopo la sospensione.

### Conclusioni

L'alitretinoina è un farmaco che offre una valida opportunità terapeutica per il trattamento dell'eczema cronico severo delle mani, patologia per la quale non esistono trattamenti alternativi. Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi, la gravità e l'intensità della malattia, nonché l'area cutanea superficiale delle mani coinvolta. Nello studio BACH il dosaggio da 30 mg ha portato a risultati migliori per l'endpoint primario (48% dei pazienti trattati con AL-30) rispetto al dosaggio da 10 mg, per il quale si sono comunque raggiunti risultati apprezzabili (28% del gruppo AL-10).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tuttavia l'importante potenziale teratogeno e la mancanza di dati riguardo la sicurezza a lungo termine sono aspetti che necessitano di un attento controllo. Anche a tale scopo, la prescrizione dell'alitretinoina è stata vincolata tramite l'inserimento del paziente nel Registro AIFA, che prevede criteri di eleggibilità ristretti per la selezione dei pazienti e garantisce un accesso al farmaco strettamente monitorato.

Inoltre il trattamento con alitretinoina prevede un ciclo definito di terapia, dalle 12 alle 24 settimane, con una rivalutazione del trattamento dopo 3 mesi dall'inizio della terapia.

Sulla base delle evidenze disponibili, la CRF esprime parere positivo all'introduzione del farmaco in PTR nel rispetto dei criteri previsti dal Registro di Monitoraggio AIFA.

### **Bibliografia**

1. Linee Guida e Raccomandazioni SIDeMaST “Dermatite eczematosa delle mani (eczema cronico delle mani)” Vena G.A. et al., Pacini Editore Medicina, maggio 2011
2. Ruzicka T. et al., Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial *British Journal Dermatology* 2008
3. Bissonnette R. et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema” *British Journal Dermatology* 2009
4. Determinazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco, 23 aprile 2010 (G.U. n.1687/2010)

Documento approvato nella seduta della CRF del 14 Luglio 2011

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2129/2010)

*Documento PTR n. 134 relativo a:*

**PACLITAXEL ALBUMINA**

Luglio 2011

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco Paclitaxel albumina

### Indicazioni registrate

La monoterapia con paclitaxel albumina è indicata nel trattamento del tumore metastatico della mammella in pazienti adulti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per i quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata.

Il dosaggio consigliato di paclitaxel albumina è di 260 mg/m<sup>2</sup> da somministrare per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

### Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

Il carcinoma della mammella è la neoplasia più frequente nelle donne. L'incidenza del tumore della mammella aumenta con l'età, in modo lineare fino alla menopausa quando il tasso di incidenza rallenta.

Il tumore metastatico della mammella (MBC) rimane una malattia incurabile con una sopravvivenza media di circa 2 anni; il trattamento è perciò essenzialmente palliativo.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

I trattamenti utilizzati nel MBC possono essere di tipo endocrino, chemioterapico e biologico. Generalmente il trattamento iniziale in pazienti con tumori non aggressivi, ormono-sensibili è la terapia endocrina (tamoxifene e gli inibitori dell'aromatasi sono i più usati). Nei pazienti con tumori ormono-insensibili o aggressivi il trattamento iniziale è generalmente la chemioterapia; i regimi terapeutici più utilizzati possono includere le antracicline: 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide (FAC) e 5-fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide (FEC), o non includerle: ciclofosfamide, methotrexato e 5-fluorouracile (CMF). Con il crescente uso dei regimi terapeutici contenenti antracicline come terapia adiuvante i taxani (paclitaxel e docetaxel) sono diventati la terapia standard per pazienti con MBC resistente alle antracicline.

I taxani sono anche usati in pazienti con MBC senza o con minima precedente esposizione ad antracicline.

Dopo il fallimento di antracicline e taxani sono disponibili altri farmaci chemioterapici, ad es. capecitabina e vinorelbina.

Come terapia biologica l'anticorpo monoclonale trastuzumab è disponibile per il trattamento del tumore della mammella ErbB2 iperespresso.

### Meccanismo d'azione

Il paclitaxel è un agente antimicrotubulare che favorisce l'aggregazione dei microtubuli dai dimeri della tubulina, e li stabilizza impedendone la depolimerizzazione. Tale stabilizzazione inibisce la normale riorganizzazione dinamica della struttura del microtubulo, essenziale per l'interfase vitale e per le funzioni mitotiche cellulari. Inoltre, il paclitaxel induce la formazione di anormali aggregazioni o "fasci" di microtubuli durante il ciclo della cellula e di astrosfere multiple di microtubuli durante la mitosi.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Le formulazioni in commercio di paclitaxel e docetaxel contengono, per consentire la somministrazione endovenosa, solventi sintetici che contribuiscono direttamente alla tossicità di grado severo osservata con questi agenti, in particolare possono essere implicati nelle reazioni avverse di ipersensibilità e neuropatia periferica. Paclitaxel albumina è una nuova formulazione sviluppata per superare l'insolubilità in acqua del paclitaxel e prevenire le reazioni di ipersensibilità associate alle formulazioni contenenti solventi. Paclitaxel albumina contiene nanoparticelle di paclitaxel legate da albumina del siero umano, in cui il paclitaxel è presente in stato amorfo, non cristallino. È nota la proprietà dell'albumina di mediare la transitosi endoteliale dei costituenti del plasma, e gli studi *in vitro* hanno dimostrato che la presenza di albumina favorisce il trasporto di paclitaxel attraverso le cellule endoteliali. Si ipotizza che il potenziato trasporto transendoteliale sia mediato dal recettore dell'albumina gp-60, e che si verifichi un accumulo di paclitaxel nella zona del tumore a causa della SPARC (secreted protein acidic rich in cysteine: proteina acidica secreta ricca di cisteina), una proteina legante dell'albumina.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Per determinare l'efficacia clinica di paclitaxel albumina somministrato ogni 3 settimane in pazienti con MBC sono stati presentati 3 studi: 2 studi a braccio unico in aperto e 1 studio comparativo randomizzato di fase III.

Table 18: Completed studies for dose, dosage regimen, efficacy and safety in patients with MBC

Study Number	Design
CA002-0LD	Open label, multi-centre, Phase II study of Abraxane administered at 175mg/m <sup>2</sup> q3w in pts with MBC.
CA002-0	Open label, multi-centre, Phase II study of Abraxane administered at 300mg/m <sup>2</sup> q3w in pts with MBC.
CA012-0	Controlled randomised, Phase III, multi-centre, open-label study of Abraxane at 260mg/m <sup>2</sup> over 30 minutes q3w and solvent-based paclitaxel at 175 mg/m <sup>2</sup> over 3 hours q3w in pts with MBC.

Sono stati condotti altri 2 studi, DM97-123 (USA) e CA101 (China), con un totale di 41 soggetti (maschi e femmine) per valutare la dose massima tollerata di paclitaxel albumina.

La dose massima tollerata (MTD) in entrambi gli studi è stata di 300 mg/m<sup>2</sup> somministrata endovena in 30 minuti ogni 3 settimane.

### Studio principale

Lo studio principale CA012-0, controllato, randomizzato, multicentrico, in aperto, di fase III, di non inferiorità è stato condotto su pazienti con tumore metastatico della mammella per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'effetto antitumorale di paclitaxel come chemioterapico citotossico da solo.

E' stata confrontata la somministrazione a intervalli di 3 settimane di paclitaxel albumina al dosaggio di 260 mg/m<sup>2</sup> per infusione della durata di 30 minuti senza pretrattamento con steroidi o supporto programmato con G-CSF (N = 229) alla somministrazione di paclitaxel disciolto in solvente al dosaggio di 175 mg/m<sup>2</sup>, per infusione della durata di 3 ore con pretrattamento per prevenire ipersensibilità (N = 225).

### Popolazione:

donne reclutate in 28 centri in Russia/Ucraina (353 patients; 77% of patients), 20 centri in UK (67; 15%), e 22 centri in US/Canada (40; 9%).

Criteri di elegibilità:

- donne, non in gravidanza ed allattamento, di età superiore a 18 aa,
- con MBC misurabile e confermato istologicamente o citologicamente, candidate a terapia con paclitaxel secondo lo standard di terapia,
- se precedentemente trattate con paclitaxel o docetaxel come terapia adiuvante, senza ripresa di malattia entro un anno dalla fine della terapia adiuvante,
- assenza di altre malignità nei 5 anni precedenti (esclusi tumore della pelle diverso dal melanoma, neoplasia intraepiteliale cervicale o carcinoma cervicale in situ),
- candidate al trattamento con regimi con paclitaxel da solo,
- con un'aspettativa di vita superiore a 12 settimane.

### Obiettivi primari:

- confrontare l'attività antitumorale di paclitaxel albumina con quella di paclitaxel + solvente in pazienti con MBC;
- valutare la sicurezza e la tollerabilità di paclitaxel albumina con quella di paclitaxel + solvente.

### Obiettivi secondari:

- valutare il periodo libero da progressione e la sopravvivenza;
- valutare cambiamenti nella qualità della vita rispetto al baseline;
- determinare la farmacocinetica di paclitaxel albumina.

Lo studio è stato condotto da novembre 2001 ad aprile 2003.

### Dati al baseline:

tutte pazienti donne, il 97% di origine Caucasica, 83% in menopausa; età media 53,2 anni (range: 26-83 anni), 86% di età inferiore a 65 anni, altezza media 161,7 cm (range: 145-182 cm) e peso medio 70,0 k.g (range: 40-125 kg).

Il sessantaquattro per cento delle pazienti presentava prestazioni fisiche ridotte (ECOG 1 o 2) al momento dell'ammissione nello studio; il 79% aveva metastasi viscerali e il 76% aveva metastasi in più di 3 siti. Il

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

quattordici percento delle pazienti non era stato sottoposto a precedenti chemioterapie; il 27% era stato sottoposto a chemioterapia nel solo contesto adiuvante, il 40% nel solo contesto metastatico, e il 19% in entrambi i contesti. Il 59% era stato trattato con il medicinale sperimentale come terapia di seconda linea o superiore. Il 77% delle pazienti era stato precedentemente esposto ad antracicline.

I numeri analizzati sono mostrati nella tabella

Study Population	Number (%) of Patients		
	ABI-007	Taxol	All
All Randomized (AR)	233	227	460
Intent-to-Treat (ITT)	229 (100%)	225 (100%)	454 (100%)
Receiving study drug as 1 <sup>st</sup> -line therapy	97 (42%)	89 (40%)	186 (41%)
Receiving study drug as > 1 <sup>st</sup> -line therapy	132 (58%)	136 (60%)	268 (59%)
Anthracycline-exposed (adjuvant or metastatic)	176 (77%)	175 (78%)	351 (77%)
Anthracycline-exposed (metastatic only)	115 (50%)	130 (58%)	245 (54%)
Per Protocol (PP) <sup>a</sup>	211	218	429
Safety	229	225	454

Risultati per l'obiettivo primario

La tabella seguente riporta il tasso di risposta valutato secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi e il test di non-inferiorità nella popolazione ITT.

I dati sono stati esaminati secondo due Dataset principali: quello dei ricercatori e quello ricavato dalle risposte radiologiche fornite da un centro indipendente che ha lavorato in cieco. Attraverso un algoritmo è stato creato un terzo dataset che ha appianato le differenze tra gli altri 2 dataset.

Category	Abraxane (n = 229)	solvent-based paclitaxel (n = 225)	Ratio <sup>a</sup> (P Value) <sup>c</sup>
<b>Investigator Response Assessment Dataset</b>			
Patients in dataset, n	229	225	1.876 (<0.001*)
Patients with <b>target</b> lesion response, n	72	37	
<i>inv</i> TLRR, %	31.4	16.4	
95% Confidence interval <sup>b</sup>	25.43–37.45	11.60–21.29	1.322–2.661
<b>IRL Response Assessment Dataset</b>			
Patients in dataset, n	176	171	2.650 (0.001*)
Patients with <b>target</b> lesion response, n	37	13	
<i>ir</i> /TLRR, %	21.0	7.6	
95% Confidence interval <sup>b</sup>	15.00–27.04	3.63–11.57	1.461–4.807
<b>Reconciled Response Assessment Dataset</b>			
Patients in dataset, n	229	225	2.110 (<0.001*)
Patients with <b>target</b> lesion response, n	55	25	
<i>rec</i> TLRR, %	24.0	11.1	
95% Confidence interval <sup>b</sup>	18.48–29.55	7.00–15.22	1.368–3.254

Ratio = (Abraxane response rate) / (solvent-based paclitaxel response rate). Ratio and 95.305% CI were adjusted for first-line versus > first-line therapy.

95% Binomial confidence interval of response rate.

P value from Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by first-line versus > first-line therapy:

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

La tabella seguente mostra il tasso di risposta e il test di superiorità nelle pazienti trattate con terapia di prima linea nella popolazione ITT.

Category	Abraxane (n = 229)	solvent-based paclitaxel (n = 225)	Ratio <sup>a</sup> (P Value) <sup>b</sup>
<b>Investigator Response Assessment Dataset</b>			
Patients in dataset, n	97	89	
Patients with target lesion response, n	38	23	1.516 (0.053)
<i>inv</i> TLRR, %	39.2	25.8	
95% Confidence interval <sup>c</sup>	29.46–48.89	16.75–34.94	0.986–2.332
<b>IRL Response Assessment Dataset<sup>d</sup></b>			
Patients in dataset, n	74	64	
Patients with target lesion response, n	23	8	2.486 (0.009*)
<i>ir</i> /TLRR, %	31.1	12.5	
95% Confidence interval <sup>c</sup>	20.54–41.63	4.40–20.60	1.196–5.168
<b>Reconciled Response Assessment Dataset</b>			
Patients in dataset, n	97	89	
Patients with target lesion response, n	33	16	1.892 (0.013*)
<i>rec</i> TLRR, %	34.0	18.0	
95% Confidence interval <sup>c</sup>	24.59–43.45	10.00–25.96	1.121–3.193

a) Ratio = (Abraxane response rate) / (solvent-based paclitaxel response rate). b) 95% Binomial confidence interval of response rate. c) P value from chi-square test; d) P < 0.05.

### Obiettivi secondari

Il tasso di risposta complessivo (ORR) è stato, secondo i ricercatori, per tutte le pazienti del 33.2% nel gruppo trattato con paclitaxel albumina e del 18.7% nel gruppo trattato con paclitaxel disciolto in solvente (95% CI 27.09, 39.29 vs. 13.58, 23.76, p = 0.001).

Il tasso di risposta complessivo (ORR) è stato, secondo il dataset IRL (*irl*ORR) del 21.4% nel gruppo trattato con paclitaxel albumina e del 10.3% nel gruppo trattato con paclitaxel disciolto in solvente (p = 0.002; ratio = 2.037 CI: 1.276-3.252).

Relativamente alle pazienti trattate precedentemente con antracicline sia in adiuvante che nella malattia metastatica, il tasso di risposta complessivo è stato, secondo i ricercatori, significativamente più alto nel gruppo trattato con paclitaxel albumina che nel gruppo trattato con paclitaxel disciolto in solvente (adiuvante 34.1% vs. 18.3%, P = 0.002; metastatico 27.0% vs. 13.8%, P = 0.010).

Il tempo alla progressione del tumore (TTP), secondo i ricercatori, è stato significativamente più lungo nel gruppo trattato con paclitaxel albumina che nel gruppo trattato con paclitaxel disciolto in solvente (21.9 vs. 16.1 weeks, P = 0.030).

Questo risultato è stato confermato dall'analisi del dataset "riconciliato" (16.6 vs. 15.4 weeks, p = 0.016).

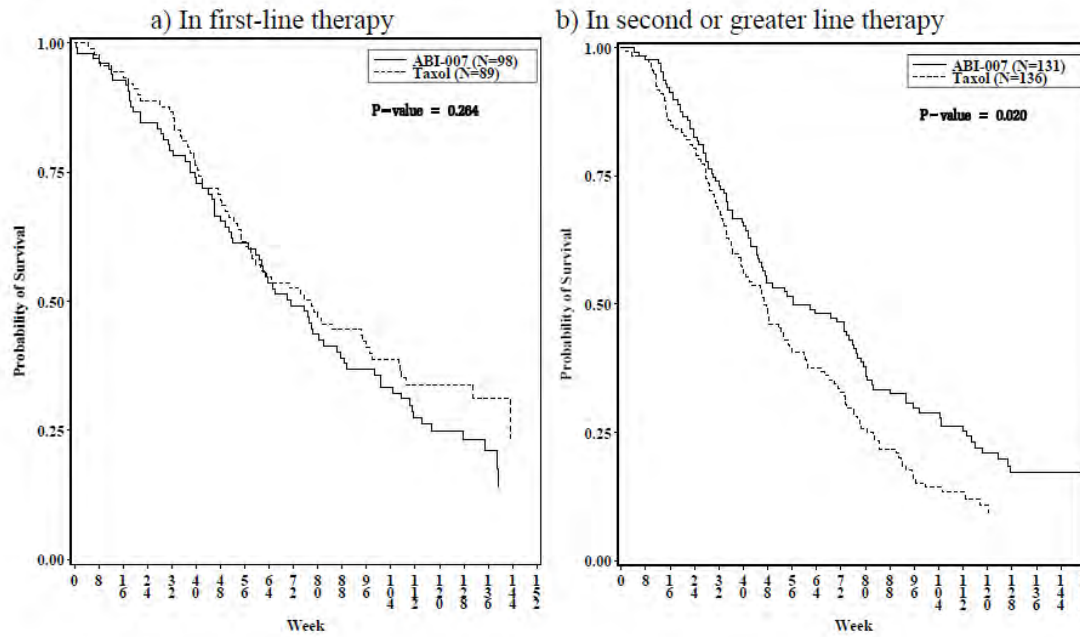
Il tempo alla progressione del tumore (TTP), secondo i ricercatori, è stato maggiore nel gruppo trattato con paclitaxel albumina sia per le pazienti trattate in prima linea (28.4 vs. 21.1 weeks, P = 0.056) che per le pazienti trattate con più linee di terapia (19.4 vs. 16.1 weeks, P = 0.199).

La sopravvivenza complessiva non è stata statisticamente diversa per i gruppi sia per quello trattato con paclitaxel albumina che per quello trattato con paclitaxel disciolto in solvente (65.0 vs. 55.3 weeks; HR = 0.899; p = 0.322), almeno per la prima linea di trattamento, è sembrato tuttavia significativo per le pazienti che sono state trattate in seconda linea o oltre (56.4 vs. 46.7 weeks, HR = 0.726, CI 95% 45.1, 76.9 vs. 39.0, 55.3, p = 0.020).



Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

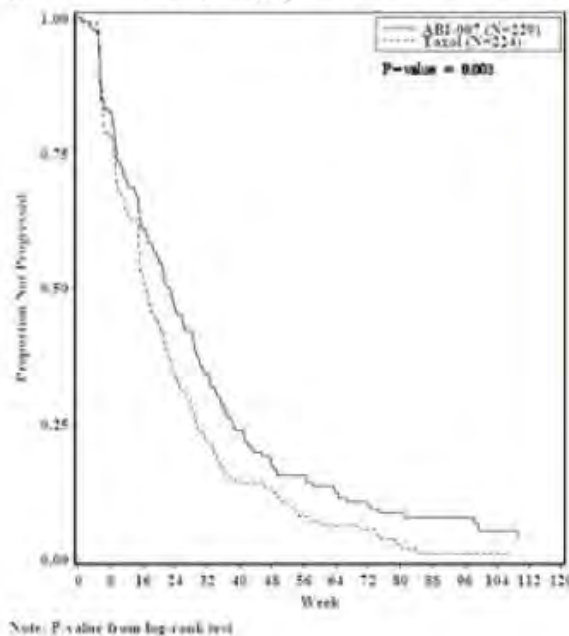
Figure 26: Survival in Patients Receiving Second or Greater Line Therapy (ITT population)



Sopravvivenza libera da progressione (PFS)

La sopravvivenza libera da progressione è stata significativamente più lunga nel gruppo trattato con paclitaxel albumina che nel gruppo trattato con paclitaxel disciolto in solvente per tutte le pazienti (22.7 vs. 16.6 weeks; HR = 0.734; P = 0.003, log-rank) (Vedi Figura 27).

Figure 27. Progression-Free Survival (ITT Population)



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Valutazione della qualità della vita

La qualità della vita è stata misurata usando il Questionario dell'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 e non è stata osservata alcuna differenza tra i due gruppi di trattamento, in nessun periodo dello studio.

### Studi di supporto

In uno studio, CA002-OLD, paclitaxel albumina è stato somministrato in infusione di 30 minuti al dosaggio di 175 mg/m<sup>2</sup> a 43 pazienti con tumore metastatico della mammella. Nell'altro, CA002-0, il dosaggio utilizzato era di 300 mg/m<sup>2</sup> per infusione di 30 minuti in 63 pazienti con tumore metastatico della mammella.

Gli indici di risposta per il totale dei pazienti sono stati rispettivamente del 39,5% (CI 95%: 24,9% - 54,2%) e del 47,6% (CI 95%: 35,3% - 60,0%).

### Discussione sulla efficacia clinica

Complessivamente i risultati suggeriscono che nelle pazienti con MBC paclitaxel albumina come terapia di seconda linea ha un effetto anti tumorale migliore del paclitaxel disciolto in solvente.

### Sicurezza clinica

Nello studio clinico controllato, randomizzato, 229 pazienti trattati con paclitaxel albumina sono stati valutati per la sicurezza.

La tabella seguente mostra gli eventi avversi più comunemente riportati nello studio CA012-0 che non sono stati qualitativamente diversi da quelli conosciuti per le altre formulazioni a base di paclitaxel in commercio.

NCI CTC Term	Number (%) of Patients		P-value*
	ABI-007 (N = 229)	Taxol (N = 225)	
Patients with at least one Toxicity	227 (>99%)	225 (100%)	0.499
Dermatology/Skin: Alopecia	207 (90%)	211 (94%)	0.224
Neurology: Neuropathy-sensory	163 (71%)	125 (56%)	0.001*
Constitutional Symptoms: Fatigue	108 (47%)	86 (38%)	0.058
Blood/Bone Marrow: Neutrophils	78 (34%)	110 (49%)	0.002*
Pain: Arthralgia	80 (35%)	75 (33%)	0.767
Pain: Myalgia	65 (28%)	71 (32%)	0.475
Gastrointestinal: Nausea	69 (30%)	48 (21%)	0.041*
Infection/Febrile Neutropenia: Infection with unknown ANC	54 (24%)	44 (20%)	0.307
Gastrointestinal: Diarrhea	60 (26%)	33 (15%)	0.002*
Gastrointestinal: Stomatitis/pharyngitis	38 (17%)	31 (14%)	0.434
Blood/Bone Marrow: Leukocytes	30 (13%)	38 (17%)	0.293
Gastrointestinal: Vomiting	42 (18%)	22 (10%)	0.010*
Pain: Other-Extremity	34 (15%)	28 (12%)	0.496
Hepatic: GGT	33 (14%)	25 (11%)	0.326
Constitutional Symptoms: Fever	32 (14%)	24 (11%)	0.319
Pain: Other	27 (12%)	29 (13%)	0.776
Pulmonary: Dyspnea	27 (12%)	21 (9%)	0.447
Pain: Bone Pain	25 (11%)	19 (8%)	0.429
CV (General): Edema	22 (10%)	18 (8%)	0.620
Gastrointestinal: Constipation	26 (11%)	14 (6%)	0.068
Dermatology/Skin: Flushing	6 (3%)	32 (14%)	<0.001*

Note: If a patient reports the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

CV = cardiovascular

\* P-values are from Fisher's exact test. \* P-values < 0.05.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

La tabella seguente mostra la diversa frequenza degli eventi avversi nei due gruppi di trattamento (studio CA012-0)

Table 30: Common adverse events with notably different incidences between treatment groups (Study CA012-0)

Adverse event (NCI CTC term)	Number (%) patients		p-value Fisher's exact
	Abraxane (N = 229)	solvent-based paclitaxel (N = 225)	
Neurology: Neuropathy-sensory	163 (71)	125 (56)	0.001
Treatment-related only	163 (71)	124 (55)	–
Treatment-related Grade 3	24 (10)	5 (2)	–
Treatment-related Grade 4	0	0	–
Blood/Bone Marrow: Neutrophils	78 (34)	110 (49)	0.002
Treatment-related only	77 (34)	110 (49)	–
Treatment-related Grade 3	45 (20)	56 (25)	–
Treatment-related Grade 4	24 (10)	48 (21)	–
Gastrointestinal: Nausea	69 (30)	48 (21)	0.041
Treatment-related only	67 (29)	46 (20)	–
Treatment-related Grade 3	6 (3)	1 (<1)	–
Treatment-related Grade 4	0	0	–
Gastrointestinal: Diarrhoea	60 (26)	33 (15)	0.002
Treatment-related only	57 (25)	29 (13)	–
Treatment-related Grade 3	1 (<1)	2 (<1)	–
Treatment-related Grade 4	0	0	–
Gastrointestinal: Vomiting	42 (18)	22 (10)	0.010
Treatment-related only	37 (16)	19 (8)	–
Treatment-related Grade 3	4 (2)	2 (<1)	–
Treatment-related Grade 4	1 (<1)	0	–
Dermatology/Skin: Flushing	6 (3)	32 (14)	< 0.001
Treatment-related only	6 (3)	30 (13)	–
Treatment-related Grade 3	0	0	–
Treatment-related Grade 4	0	0	–

L'incidenza di neuropatia periferica è stata maggiore con paclitaxel albumina che con paclitaxel disciolto in solvente ed è comparsa più rapidamente (22 days vs 79 days), ma non sono state riportate neuropatie di grado 4. L'analisi dell'effetto della dose cumulativa di paclitaxel sulla severità della neuropatia periferica nello studio ha mostrato l'attesa relazione tra dose cumulativa e severità.

### Eventi avversi gravi

La tossicità/evento avverso più frequentemente riportato come evento avverso grave è stata la neutropenia; tutte le reazioni avverse gravi di neutropenia sono state considerate essere in relazione al trattamento. Nessun altro evento avverso grave ha mostrato una differenza di incidenza tra i gruppi di trattamento degna di nota. Nel corso dello studio si sono verificati 6 (3%) casi di morte nel gruppo paclitaxel albumina e 8 (4%) nel gruppo paclitaxel disciolto in solvente; in tutti casi la morte è stata causata dalla progressione della malattia.

Table 31: Most commonly reported ( $\geq 2\%$  in either group) serious adverse events in the pivotal study

NCI CTC Term	ABI -007 (N=229)		solvent-based paclitaxel (N=225)		p-value <sup>1</sup>
Patients with at least one Toxicity	63	(28%)	78	(35%)	0.105
Blood/Bone Marrow: Neutrophils	24	(10%)	48	(21%)	0.002*
Cancer Related	8	(3%)	9	(4%)	0.810
Hepatic: GGT	9	(4%)	6	(3%)	0.601
Infection/Febrile Neutropenia: Infection with unknown ANC	4	(2%)	6	(3%)	0.541
Infection/Febrile Neutropenia: Febrile Neutropenia	4	(2%)	3	(1%)	>0.999
Musculoskeletal: Other-fracture	5	(2%)	1	(<1%)	0.216

<sup>1</sup> P-values are from Fisher's exact test. [Module 2: Summary]

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Table 32: Summary of deaths on study by NCI CTC term (safety population)

	Number (%) of Patients		
	ABI-007 (N = 229)	Taxol (N = 225)	Total (N = 454)
All Deaths on Study	6 (3%)	8 (4%)	14 (3%)
NCI CTC Term			
Cancer Related	3 (1%)	5 (2%)	8 (2%)
Hepatic: Liver dysfunction/failure	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Not classified	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
CV (General): Cardiac-ischemia/infarction	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Neurology: Other	0	1 (<1%)	1 (<1%)

### Costo

Paclitaxel albumina è stato autorizzato da AIFA con il prezzo ex factory di € 221,11 per ogni flaconcino da 100 mg (IVA esclusa) ed un prezzo al pubblico di € 364,92.

Considerando il dosaggio consigliato di 260 mg/mq ed una superficie corporea media di 1,7 mq il costo per singolo trattamento è di € 1.612,94 (prezzo al pubblico).

Il costo per singolo trattamento con paclitaxel disciolto in solvente al dosaggio di 175 mg/mq può variare tra € 1.394,15 per il farmaco branded e € 1.254,50 per il farmaco equivalente.

### Sicurezza

Nello studio clinico CA012-0 controllato, randomizzato, 229 pazienti trattati con paclitaxel albumina sono stati valutati per la sicurezza.

Gli eventi avversi più comunemente riportati nello studio non sono stati qualitativamente diversi da quelli conosciuti per le altre formulazioni a base di paclitaxel in commercio.

La tossicità/evento avverso più frequentemente riportato come evento avverso grave è stata la neutropenia; tutte le reazioni avverse gravi di neutropenia sono state considerate essere in relazione al trattamento. Nessun altro evento avverso grave ha mostrato una differenza di incidenza tra i gruppi di trattamento degna di nota.

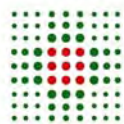
Nel corso dello studio si sono verificati 6 (3%) casi di morte nel gruppo paclitaxel albumina e 8 (4%) nel gruppo paclitaxel disciolto in solvente; lo studio riporta che in tutti i casi di morte la stessa è stata causata dalla progressione della malattia.

### Conclusioni

Il profilo beneficio/rischio di paclitaxel albumina nel trattamento del carcinoma metastatico della mammella è da ritenersi favorevole limitatamente ai casi in cui la terapia contenente antracicline abbia fallito o per le quali sia controindicata. Pertanto la CRF esprime parere favorevole all' inserimento in PTR e ne vincola la prescrizione alla compilazione di una Richiesta Motivata Personalizzata (RMP).

### Bibliografia

1. Doc.Ref.:EMEA/47053/2008
2. RCP



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Azacitidina***  
***Nelle sindromi mielodisplastiche***  
***(I linea di terapia)***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 13  
Settembre 2011

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Baccarani Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi*  
Torelli Giuseppe - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Policlinico di Modena*  
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova – Az. Osp. Reggio Emilia*  
Rizzoli Vittorio - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*  
Mangoni Marcellina - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*  
Zaccaria Alfonso - *Ematologia, Ospedale di Ravenna - Az. USL Ravenna*  
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S.Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*  
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az.USL Piacenza*  
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp- Univ. di Modèa, Polclinico.*  
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az.USL di Rimini*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az.Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini – CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

## Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Azacitidina. Sindromi mielodisplastiche. I linea di terapia. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2011*

## Premessa

Le sindromi mielodisplastiche sono disturbi delle cellule staminali emopoietiche caratterizzate da ematopoiesi inefficace, citopenie periferiche e sostanziale rischio di progressione in leucemia mieloida acuta. Generalmente si verificano in soggetti anziani con un'età media alla diagnosi compresa tra 60 e 75 anni nella maggior parte dei casi, con una incidenza nei pazienti di età maggiore o uguale a 70 anni di 20 casi su 100.000 persone/anno. Tale dato si riferisce a tutte le sindromi mielodisplastiche, senza identificare la quota di quelle ad alto rischio.

Le opzioni terapeutiche, come evidenziato dalla linea guida sulle sindromi mielodisplastiche della Società Italiana di Ematologia, riguardano:

il trapianto allogenico di cellule staminali, la chemioterapia come per il trattamento della leucemia, il trapianto autologo di cellule staminali, basse dosi di chemioterapia, danazolo, terapia immunosoppressiva, agenti ipometilanti e fattori di crescita emopoietici. Fra le raccomandazioni specifiche per la terapia di supporto vi è la chelazione del ferro.<sup>1</sup>

L'incidenza complessiva delle sindromi mielodisplastiche è intorno agli 8 su 100.000 pazienti anno, di cui la metà è a rischio intermedio 2 o alto (secondo l'IPSS) (4 su 100.000 pazienti anno).

## Indicazione registrata EMA/AIFA

Vidaza® è indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con:

- sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS)<sup>2</sup>

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto (secondo l'*International Prognostic Scoring System*-IPSS), non eleggibili a trapianto di cellule staminali emopoietiche, è raccomandabile l'impiego di Azacitidina, in prima linea?

### Raccomandazione

#### Positiva forte

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto (secondo l'*International Prognostic Scoring System*-IPSS), non eleggibili a trapianto di cellule staminali emopoietiche, l'azacitidina, in prima linea, dovrebbe essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti con PS=0-2 e aspettativa di vita maggiore di 6 mesi.

Raccomandazione formulata sulla base di:

**evidenze considerate di qualità alta** ★★★★★

**rapporto benefici/rischi favorevole** 😊

Un recente studio di buona qualità metodologica ha mostrato i benefici correlati all'uso di azacitidina nei pazienti con SMD a rischio intermedio-2 e alto evidenziando un aumento della sopravvivenza globale dell'ordine di 9-10 mesi rispetto alla terapia standard, a fronte di un aumento della tossicità ematologica (neutropenia di grado 3-4) nel gruppo azacitidina che non si correla con un aumentato rischio di infezioni.

#### Indicatore di monitoraggio:

Si raccomanda fortemente l'utilizzo del farmaco per i pazienti con caratteristiche cliniche simili a quelle dello studio (Lancet 2009), pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio intermedio-2 e alto, stimata attorno a 4/100.000 pazienti anno, popolazione che però non è del tutto rappresentativa della pratica clinica. L'età più avanzata dei pazienti e la presenza di comorbidità suggerisce un utilizzo atteso dell'azacitidina intorno al 50% dei pazienti.

## Indice

Presentazione	pag. 5
Contesto clinico	pag. 5
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro</b>	pag. 6
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	pag. 8
Bibliografia	pag. 9
Appendice 1. Metodologia	pag. 10
Appendice 2. Tabelle GRADE	pag. 11



## Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di azacitidina, nella terapia di I linea delle sindromi mielodisplastiche, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Contesto clinico

Le sindromi mielodisplastiche sono disturbi delle cellule staminali emopoietiche caratterizzate da ematopoiesi inefficace, citopenie periferiche e sostanziale rischio di progressione in leucemia mieloide acuta. Generalmente si verificano in soggetti anziani con un'età media alla diagnosi compresa tra 60 e 75 anni nella maggior parte dei casi, con una incidenza nei pazienti di età maggiore o uguale a 70 anni di 20 casi su 100.000 persone/anno. Tale dato si riferisce a tutte le sindromi mielodisplastiche, senza identificare la quota di quelle ad alto rischio. Le opzioni terapeutiche, come evidenziato dalla line guida sulle sindromi mielodisplastiche della Società Italiana di Ematologia, riguardano:

il trapianto allogenico di cellule staminali, la chemioterapia come per il trattamento della leucemia, il trapianto autologo di cellule staminali, basse dosi di chemioterapia, danazolo, terapia immunosoppressiva, agenti ipometilanti e fattori di crescita emopoietici. Fra le raccomandazioni specifiche per la terapia di supporto vi è la chelazione del ferro.<sup>1</sup>

L'incidenza complessiva delle sindromi mielodisplastiche è intorno agli 8 su 100.000 pazienti anno, di cui la metà è a rischio intermedio 2 o alto (secondo l'IPSS) (4 su 100.000 pazienti anno). Di questo 50%, solo quelli con un buon Performance Status (PS: 0-2) e un'aspettativa di vita superiore a 6 mesi (circa 50%) sono effettivamente candidabili a terapia con azacitidina.

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

Vidaza® è indicato per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con:

- sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS)
- leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo
- leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

designato da EMA come farmaco orfano

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito clinico

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto (secondo l'*International Prognostic Scoring System-IPSS*), non eleggibili a trapianto di cellule staminali emopoietiche, è raccomandabile l'impiego di azacitidina, in prima linea?

### Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: azacitidina

Di seguito si riporta la descrizione dei due studi di fase III disponibili sull'impiego di azacitidina in prima linea per il trattamento delle sindromi mielodisplastiche.

#### Silverman LR, et Al. (JCO 2002)<sup>3</sup>

E' uno studio RCT di fase III, in aperto, in cui 191 pazienti affetti da sindrome mielodisplastica (definita secondo i criteri FAB) sono stati randomizzati a ricevere Azacitidina (Aza C) 75 mg/m<sup>2</sup>/die sc per 7 gg il giorno 1, 29, 57 e 85 oppure la sola terapia di supporto (BSC) comprendente antibiotici e trasfusioni. L'uso di fattori di crescita emopoietico non era consentito. I pazienti del gruppo BSC, dopo un intervallo minimo di 4 mesi, potevano passare nel braccio di trattamento con AZA C. Il braccio sottoposto a trattamento sperimentale ha ottenuto risposte nel 60% dei casi (p<.0001) con un 7% di risposte complete, un 16% di risposte parziali e un 37% di miglioramento obiettivo, senza alcun caso di trasformazione in leucemia mieloide acuta (LMA), a fronte di solo miglioramento obiettivo (5%) nel gruppo sottoposto a terapia di supporto. La risposta ha riguardato tutte e tre le linee di cellule sanguigne periferiche nel 23% dei casi trattati con AZA C rispetto allo 0% se trattati con BSC. La durata mediana della risposta è stata di 15 mesi. Tutti i pazienti trattati con sola terapia di supporto, una volta andati in progressione hanno potuto accedere al farmaco sperimentale (49 pazienti hanno effettuato il crossover). I pazienti ad alto rischio secondo i criteri FAB trattati con BSC sono andati incontro a trasformazione in LMA o a morte in 8 mesi (tempo mediano) confrontati con i 19 mesi del braccio trattato con AZA C (p=.004). Il trattamento sperimentale ha ottenuto, inoltre, una riduzione al ricorso a trasfusioni, con un successivo miglioramento della qualità di vita, in particolare per quel che riguarda l'astenia e la dispnea. La OS mediana per i pazienti trattati con AZA C è stata di 20 mesi confrontata con i 14 mesi dei pazienti trattati con la sola terapia di supporto (di cui il 53% è stato sottoposto a crossover) (p =0.10). L'effetto collaterale più frequente con AZA C è stata la mielosoppressione, solitamente transitoria (eventi avversi di grado III e IV: leucopenia nel 43%, trombocitopenia nel 52%).

#### Fenaux P, et Al. (Lancet 2009)<sup>4</sup>

E' un RCT di fase III in aperto, con valutazione dei dati di efficacia da parte di una commissione indipendente, in cui 358 pazienti con sindrome mielodisplastica di alto grado (IPSS: intermedia 2 o alto) venivano trattati o con AZA C a 75mg/m<sup>2</sup>/die per 7 gg ogni 28 o con i trattamenti standard disponibili (BSC, citarabina a basse dosi, chemioterapia intensiva sulla base del giudizio dello sperimentatore per ogni paziente). Non era consentito il cross over. I pazienti venivano stratificati

Referenza	Intervento	controllo	Esito principale	Esiti secondari
Silverman, JCO 2002	Azacitidina (n. pz 99)	Terapia di supporto (n. pz 92)	OS-Overall survival	-Risposta ematologica -Durata della risposta -Tempo medio alla trasformazione a LMA o -Mortalità -Tossicità
Fenaux, Lancet 2009	Azacitidina (n. pz 179)	Trattamenti convenzionali (n. pz 179)	OS-overall survival	-Tempo alla trasformazione a LMA -Risposta ematologica -Miglioramento secondo <i>IWG 2000 criteria for myelodysplastic syndrome</i> -Ricorso alle trasfusioni -Infezioni che richiedono trattamento antibiotico -Eventi avversi

secondo i criteri FAB e la classificazione IPSS. L'obiettivo principale era la sopravvivenza globale. I dati di efficacia erano valutati nella popolazione ITT. Dopo un follow up mediano di 21.1 mesi, la stima secondo Kaplan-Meier della sopravvivenza globale era di 24.5 mesi per il gruppo trattato con AZA C verso i 15.0 mesi per il gruppo sottoposto ai trattamenti standard ( $p=0.001$ ). Dopo 24 mesi, secondo le stime di Kaplan-Meier, il 50.8% dei pazienti trattati con il farmaco sperimentale era ancora vivo, confrontato con il 26.2% dei pazienti sottoposti a trattamenti convenzionali. Il tempo alla trasformazione in AML è risultato di 17.8 months (95% CI 13.6-23.6) nel gruppo AZA C vs 11.5 mesi (95% CI 8.3-14.5) nel gruppo di controllo. La risposta ematologica, completa e parziale, è risultata significativamente più alta nel gruppo di trattamento (CR=17%; PR=12%) rispetto al gruppo con terapia convenzionale (CR= 8%; PR=4%).

Relativamente ai dati di efficacia sulla base del confronto effettuato, la sopravvivenza globale risulta significativamente più elevata quando l'AZA C è confrontata con la BSC (sopravvivenza mediana: 21.1 vs 11.5 mesi HR=0.58; 95% CI: 0.40-0.85) o con la citarabina a basse dosi (sopravvivenza mediana: 24.5 vs 15.3 mesi HR=0.36; 95% CI: 0.20-0.65), non si osservano differenze quando l' AZA C viene confrontata con la chemioterapia intensiva (sopravvivenza mediana: 25.1 vs 15.7 mesi HR=0.76; 95% CI: 0.33-1.74).

Anche per quanto riguarda il tempo alla trasformazione in LMA e la risposta ematologica si osservano differenze statisticamente significative quando AZA C è confrontato vs BSC e vs citarabina a basse dosi.

La citopenia è stata l'effetto collaterale di grado 3-4 più frequente con l' AZA C, i tassi di neutropenia sono stati rispettivamente per il gruppo di trattamento e di controllo di 84% vs 61%; per la trombocitopenia di 74% vs 72% e per l'anemia di 54% vs 64%.

### Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

**Il primo studio** (Silverman 2002) è stato condotto utilizzando un comparator non del tutto adeguato, solo la Best Supportive Care (BSC); la mancanza di un confronto verso trattamento attivo non consente di giungere a conclusioni definitive sull'efficacia del farmaco.

Il **secondo studio** (Fenaux 2009), invece, presenta come comparator oltre alla BSC anche due bracci di trattamento attivo con citarabina a basse dosi e chemioterapia intensiva. Quest'ultimo studio è stato disegnato in modo molto vicino alla reale pratica clinica, le modalità di approccio alla sindrome mielodisplastica sono infatti rappresentate, a seconda delle specifiche condizioni cliniche, dalla terapia di supporto, dalla chemioterapia intensiva (trattamento simile a quello che verrebbe effettuato per la leucemia acuta) e da basse dosi di citarabina. I benefici si sono dimostrati rilevanti in tutti e tre i confronti (vs BSC, citarabina a basse dosi e chemioterapia intensiva) corrispondenti ad un aumento di sopravvivenza nel gruppo AZA-C tra i 9 e i 10 mesi; anche se il trend osservato nel confronto vs chemioterapia intensiva non era statisticamente significativo. Si è riscontrata una maggiore tossicità ematologica nel gruppo trattato con azacitidina (neutropenia di grado 3° e 4°, complessivamente nel 91% dei casi).

#### In conclusione:

Il Panel ha esaminato due studi disponibili senza definire la qualità delle evidenze per singolo studio, ha preferito considerare il secondo studio (Fenaux 2009), più recente e di maggiore numerosità campionaria come base di evidenze per la valutazione dei benefici e dei rischi del farmaco, giudicandolo nel complesso **di qualità ALTA**

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (13 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in prima linea di azacitidina.

*Bilancio  
Benefici rischi  
FAVOREVOLE*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato da tutti i membri presenti del panel FAVOREVOLE.

*Forza della  
raccomanda-  
zione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. 11 membri hanno espresso un giudizio di "positiva forte" e 2 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole".

## Raccomandazione

**Positiva  
forte**

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto (secondo l'*International Prognostic Scoring System-IPSS*), non eleggibili a trapianto di cellule staminali emopoietiche, l'azacitidina, in prima linea, dovrebbe essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti con PS=0-2 e aspettativa di vita maggiore di 6 mesi.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità alta** ★★★★★

**rapporto benefici/rischi favorevole** 😊

Un recente studio di buona qualità metodologica ha mostrato i benefici correlati all'uso di azacitidina nei pazienti con SMD a rischio intermedio-2 e alto evidenziando un aumento della sopravvivenza globale dell'ordine di 9-10 mesi rispetto alla terapia standard, a fronte di un aumento della tossicità ematologica (neutropenia di grado 3-4) nel gruppo azacitidina che non si correla con un aumentato rischio di infezioni.

## Indicatore di monitoraggio

Si raccomanda fortemente l'utilizzo del farmaco per i pazienti con caratteristiche cliniche simili a quelle dello studio (Lancet 2009), pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio intermedio-2 e alto, stimata attorno a 4/100.000 pazienti anno, popolazione che però non è del tutto rappresentativa della pratica clinica. L'età più avanzata dei pazienti e la presenza di comorbidità suggerisce un utilizzo atteso dell'azacitidina intorno al 50% dei pazienti.

## Bibliografia

1. Alessandrino E.P. et Al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *haematologica* 2002; 87:1286-1306.
2. Vidaza®. EMA-Riassunto caratteristiche tecniche del prodotto. Disponibile on line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human\\_med\\_001138.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human_med_001138.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (ultimo accesso settembre 2011)
3. Silverman L.R. et Al. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2002; 20:2429-2440.
4. Fenaux P. et Al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 223–32

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆☆
bassa	★★☆☆☆
Molto bassa	★☆☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

☺	favorevole
☹	incerto
☹	sfavorevole

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di azacitidina
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

## Appendice 2. Tabelle delle evidenze GRADE

**Tabella 1**

**Question:** Should azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days) vs BSC be used for Myelodysplastic syndrome (MDS)?

**Settings:** patients with MDS, IPSS risk group: 72% in intermediate (1-2); prior treatment for MDS =33%

**Bibliography:** Silverman L.R. et al. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 2002;

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days)	BSC	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>total response (assessed with: % of patients with totale response)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	60/99 (60.6%)	5/92 (5.4%)	- <sup>3</sup>	54 fewer per 1000 (from 54 fewer to 54 fewer)	⊕⊕⊕○	MODERATE
<b>complete response (assessed with: % of patients with complete response)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	7/99 (7.1%)	0/92 (0%)	- <sup>4</sup>	-	⊕⊕⊕○	MODERATE
<b>partial response (assessed with: % of patients with partial response)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	16/99 (16.2%)	1/92 (1.1%)	- <sup>4</sup>	11 fewer per 1000 (from 11 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕○	MODERATE
<b>improved response (assessed with: % of patients with improved response)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	37/99 (37.4%)	5/92 (5.4%)	-	54 fewer per 1000 (from 54 fewer to 54 fewer)	⊕⊕⊕○	MODERATE
<b>time to AML transformation or death (measured with: months; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>5</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99	92	-	median 9 higher (0 to 0 higher) <sup>6</sup>	⊕⊕⊕○	MODERATE
<b>time to AML transformation or death in high risk subgroup (measured with: months; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>5</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99	92	-	median 11 higher (0 to 0 higher) <sup>7</sup>	⊕⊕⊕○	MODERATE
<b>time to treatment failure (measured with: months; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>5</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99	92	-	median 5.3 higher (0 to 0 higher) <sup>8</sup>	⊕⊕⊕○	MODERATE
<b>overall survival (measured with: % of patients with improved response; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	99	92	-	median 6 higher (0 to 0 higher) <sup>9</sup>	⊕⊕⊕○	MODERATE
<b>overall survival-9 moths landmark analysis (measured with: % of patients with improved response; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	99	92	-	median 7 higher (0 to 0 higher) <sup>10</sup>	⊕⊕⊕○	MODERATE
<b>QOL fatigue - not reported<sup>11</sup></b>												
1	-	- <sup>1</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○	MODERATE

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days)	BSC	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>QOL physical functioning - not reported<sup>12</sup></b>												
1	-	- <sup>1</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>QOLdyspnea - not reported<sup>13</sup></b>												
1	-	- <sup>1</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>QOLpsychosocial distress - not reported<sup>14</sup></b>												
1	-	- <sup>1</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>QOL positive affect - not reported<sup>15</sup></b>												
1	-	- <sup>1</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	none	0	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>myelosuppression 3-4 grade - not reported<sup>16</sup></b>												
1	-	- <sup>1</sup>	-	- <sup>2</sup>	-	none	60/99 (60.6%)	5/4 (125%)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	

<sup>1</sup> No explanation was provided

<sup>2</sup> verificare? maschi solo rischio intermedio prima linea?

<sup>3</sup> RR not stated; p<0.0001

<sup>4</sup> RR not stated; p= 0.01

<sup>5</sup> open label study, even if there is an independent validation of response. possible cross over confounding. objectives/endpoints not clearly defined; randomization and allocation concealment not well described.

<sup>6</sup> absolute difference in months; CI 95% not stated; p=0.007

<sup>7</sup> absolute difference in months; CI 95% not stated, p=0.004

<sup>8</sup> absolute difference in months; CI 95% not stated, p< 0.0001

<sup>9</sup> absolute difference in months; CI 95% not stated; p=0.1

<sup>10</sup> analysis vs BSC arm with patients who have never crossed over or crossed over after 6 months; absolute difference in months; p=0.03

<sup>11</sup> improved in favour of AZAC arm p=0.001

<sup>12</sup> improved in favour of AZA C arm p=0.002

<sup>13</sup> improved in favour of AZA C arm p=0.0014

<sup>14</sup> improved in favour of AZA C arm p=0.015

<sup>15</sup> improved in favour of AZA C arm p=0.0077

<sup>16</sup> AZA c arm: leukopenia: 43%, granulocytopenia: 58% thrombocytopenia: 52%; rates in BSC arm not reported



**Tabella 2**

**Question:** Should azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days) vs conventional care be used for Myelodisplastic syndrome?<sup>1</sup>

**Settings:** higher risk myelodisplastic syndromes (intermediate 2 or high)

**Bibliography:** Fenaux P. et Al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 223-32

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days)	Conventional care	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>overall survival (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	82/179 (45.8%) <sup>2</sup>	113/179 (63.1%) <sup>3</sup>	HR 0.58 (0.43 to 0.77) <sup>4</sup>	192 fewer per 1000 (from 95 fewer to 282 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>overall survival at 2 years (follow-up median 21.5 months)<sup>b</sup></b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	91/179 (50.8%)	47/179 (26.3%)	- <sup>6</sup>	263 fewer per 1000 (from 263 fewer to 263 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>time to transformation to AML (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	82/179 (45.8%) <sup>7</sup>	113/179 (63.1%) <sup>8</sup>	HR 0.50 (0.35 to 0.7) <sup>9</sup>	239 fewer per 1000 (from 129 fewer to 337 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>haematological response- any remission (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/179 (28.5%)	21/179 (11.7%)	- <sup>10</sup>	117 fewer per 1000 (from 117 fewer to 117 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>haematological response- complete remission (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30/179 (16.8%)	14/179 (7.8%)	- <sup>11</sup>	78 fewer per 1000 (from 78 fewer to 78 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>haematological response- partial remission (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/179 (11.7%)	7/179 (3.9%)	- <sup>12</sup>	39 fewer per 1000 (from 39 fewer to 39 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>haematological response- stable disease (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	75/179 (41.9%)	65/179 (36.3%)	- <sup>13</sup>	363 fewer per 1000 (from 363 fewer to 363 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>death (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	82/179 (45.8%)	113/179 (63.1%)	HR 0.58 (0.43 to 0.77) <sup>14</sup>	192 fewer per 1000 (from 95 fewer to 282 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>Duration of haematological response- any remission (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/179 (28.5%) <sup>15</sup>	21/179 (11.7%) <sup>16</sup>	- <sup>17</sup>	117 fewer per 1000 (from 117 fewer to 117 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Azacitidine (75mg/Kg/die sc for 7 days every 28 days)	Conventional care	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>discontinuation due to haematological adverse events (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/175 (4.6%)	4/165 (2.4%)	<sup>-18</sup>	24 fewer per 1000 (from 24 fewer to 24 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>neutropenia (grade 3 or 4) (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	159/175 (90.9%)	126/165 (76.4%)	<sup>-18</sup>	764 fewer per 1000 (from 764 fewer to 764 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>thrombocytopenia (grade 3 or 4) (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	149/175 (85.1%)	132/165 (80%)	<sup>-18</sup>	800 fewer per 1000 (from 800 fewer to 800 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
<b>anemia (grade 3 or 4) (follow-up median 21.1 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	100/175 (57.1%)	112/165 (67.9%)	<sup>-18</sup>	679 fewer per 1000 (from 679 fewer to 679 fewer)	⊕⊕⊕⊕	HIGH

<sup>1</sup> BSC or low dose citarabine or intensive chemotherapy as 7 days every 28 days

<sup>2</sup> median Kaplan Meier overall survival was 24.5 months (9.9- not reached)

<sup>3</sup> median Kaplan Meier overall survival was 15 months (5.6-24.1)

<sup>4</sup> absolute difference= 9.4 months; p=0.0001

<sup>5</sup> kaplan Meier estimate at 2 years

<sup>6</sup> 95% CI not reported; p<0.0001

<sup>7</sup> median Kaplan Meier time to transformation to AML was 17.8 months (95% CI 13.6-23.6)

<sup>8</sup> median Kaplan Meier time to transformation to AML was 11.5 months (95% CI 8.3-14.5)

<sup>9</sup> absolute difference = 6,3 months; p<0.0001

<sup>10</sup> delta: 17% ; p=0.0001

<sup>11</sup> delta= 9%; p=0.015

<sup>12</sup> delta= 8%; p=0.0094

<sup>13</sup> delta: 6% ; N.S. p=0.33

<sup>14</sup> delta= -17% in azac arm; p=0.0001

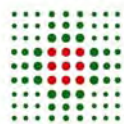
<sup>15</sup> median duration=13.6 months (95% CI 10.1-16.3)

<sup>16</sup> median duration=5.2 months (95% CI 4.1-9.7)

<sup>17</sup> absolute difference = 8.4 months; p=0.0002

<sup>18</sup> not reported





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Vinflunina***  
***nel carcinoma a cellule transizionali del tratto***  
***uroteliale avanzato o metastatico***  
***(II linea di terapia)***

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazione d'uso n. 14  
Settembre 2011

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

## Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.



© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Vinflunina. Carcinoma a cellule transazionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico. II linea di terapia. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2011*

## Premessa

In Occidente la maggior parte dei carcinomi vescicali sono carcinomi a cellule transizionali mentre il carcinoma a cellule squamose e l'adenocarcinoma rappresentano il 5% ed il 2% di questi tumori.

Il tumore a cellule uroteliali è ritenuta una malattia chemiosensibile, ma gli schemi chemioterapici attualmente utilizzati in prima linea contenenti cisplatino (MVAC e CG) determinano un controllo della malattia non superiore al 30-35%; pertanto le neoplasie uroteliali metastatiche restano non guaribili, con un basso numero di pazienti lungo sopravvivenuti a 5 anni.

Le linee guida raccolgono le evidenze più recenti riguardanti il percorso diagnostico e terapeutico di una singola patologia oncologica. Le linee guida sul carcinoma della vescica più aggiornate al momento sono quelle NCCN (aggiornate mensilmente) ed ESMO (2008). Le LG italiane AIOM hanno come riferimento quelle europee ESMO e sono datate 2009. Linee guida più specifiche sono quelle EAU (European Association of Urology) la cui review è stata pubblicata nel 2011 su European Urology. Le LG americane ASCO non presentano approfondimenti sulla chemioterapia nel carcinoma uroteliale.

## Indicazione registrata EMA/AIFA

JAVLOR® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente regime contenente cisplatino è raccomandabile l'impiego di vinflunina in seconda linea di terapia?

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente regime contenente cisplatino la vinflunina in seconda linea di terapia non dovrebbe essere utilizzata.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità bassa** ★☆☆☆☆

**rapporto benefici/rischi incerto** 😐

Nell'unico studio disponibile il farmaco sperimentale pur confrontandosi con BSC (non con un farmaco attivo) ottiene un vantaggio in sopravvivenza nell'analisi per protocol o in quella ITT aggiustata per alcuni fattori prognostici; inoltre la popolazione studiata (PS 0-1) rappresenta una quota di pazienti in progressione. Pur in assenza di uno standard terapeutico sono disponibili, in questo setting di pazienti, trattamenti (ad es.: taxani, vinorelbina) caratterizzati da un profilo di tossicità più favorevole.

### Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso della vinflunina è intorno al 20-30% dei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico sottoposti a chemioterapia di II linea.

## Indice

Presentazione	pag. 5
Contesto clinico	pag. 5
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro</b>	pag. 6
Bibliografia	pag. 8
Appendice 1. Metodologia	pag. 9
Appendice 2. Tabelle GRADE	pag. 10

## Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di vinflunina nella terapia di II linea del carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Contesto clinico

In Europa nel 2006 sono stati diagnosticati più di 100.000 nuovi casi di carcinoma vescicale, con un rapporto maschio/femmina di 3,8; esso è responsabile del 4,1% delle morti per cancro nell'uomo e del 1,8% nelle donne.

In Italia l'incidenza del carcinoma vescicale è aumentata in entrambi i sessi in maniera più evidente nel gruppo di età superiore a 65 anni. Ciononostante i tassi di mortalità hanno avuto una riduzione statisticamente significativa in entrambi i sessi. Nel 30% dei casi la malattia si presenta con infiltrazione della muscolatura vescicale: circa 1/3 di questi pazienti hanno metastasi non visibili al momento del trattamento del tumore primitivo, mentre circa il 25% di quelli sottoposti a cistectomia radicale presenta metastasi linfonodali al momento del trattamento chirurgico.

Tra i fattori di rischio il fumo è quello sicuramente più riconosciuto: l'incidenza di carcinoma vescicale è direttamente correlata alla durata ed al numero di sigarette fumate. Altri fattori favorevoli risultano agenti chimici occupazionali tra cui i derivati del benzene e le arilamine, sostanze che ora grazie allo sviluppo delle leggi per la tutela dei lavoratori, trovano minor utilizzo nella lavorazione di coloranti, cuoio, gomme, tessuti e vernici.

I tipi istologici più frequenti nel carcinoma vescicale sono il carcinoma a cellule transizionali, l'adenocarcinoma, il carcinoma a cellule squamose e il carcinoma a piccole cellule.

Più del 90% dei tumori uroteliali origina dalla vescica, l'8% dalla pelvi renale e il rimanente 2% prende origine dall'uretere o dall'uretra.

In Occidente la maggior parte dei carcinomi vescicale sono carcinomi a cellule transizionali mentre il carcinoma a cellule squamose e l'adenocarcinoma rappresentano il 5% ed il 2% di questi tumori.

## Indicazione registrata EMA/AIFA

JAVLOR® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino



## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito clinico

Nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente regime contenente cisplatino è raccomandabile l'impiego di vinflunina in seconda linea di terapia?

### Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: vinflunina

Di seguito si riporta l'unico studio disponibile, di fase III, sull'impiego di vinflunina in seconda linea per il trattamento del carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale.

#### Bellmunt J, et al. (JCO 2009)

E' uno studio RCT di fase III, in aperto, che ha randomizzato 370 pazienti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale localmente avanzato o metastatico PS 0-1 a ricevere vinflunina+ best supportive care (VFL+BSC), in rapporto 2:1, oppure BSC da sola. Dopo i primi 10 pazienti fu rilevata importante tossicità ematologica, in particolare in presenza di precedente trattamento radiante sulla pelvi, pertanto il protocollo fu emendato così che i pazienti con PS 0 non sottoposti a precedente trattamento radiante venivano trattati con VFL 320 mg/m<sup>2</sup> + BSC mentre i pazienti con PS 1 o PS 0 ma già sottoposti a radioterapia, iniziavano il trattamento con VFL 280 mg/m<sup>2</sup> + BSC, per poi ricevere VFL 320 mg/m<sup>2</sup>+BSC al secondo ciclo se non si verificava un ritardo di somministrazione per tossicità ematologica. Obiettivo principale era la overall survival (OS) nella popolazione ITT, con valutazione della sopravvivenza globale anche nella popolazione eleggibile (post hoc analysis); obiettivi secondari erano la Progression Free Survival (PFS) ed il Disease Control Rate (DCR) nei due bracci nella popolazione ITT. Era inoltre prevista un'analisi multivariata della sopravvivenza secondo parametri prespecificati tra cui fosfatasi alcalina, emoglobina, presenza di metastasi viscerali e linfonodali, PS, radioterapia pelvica. Erano inoltre valutati la QOL ed il clinical benefit, la durata della risposta e la tossicità. E' stata effettuata una valutazione indipendente dei dati di efficacia, dopo quella degli sperimentatori. L'OS è risultata migliore per i pazienti sottoposti al trattamento sperimentale con un incremento di 2.3 mesi (6.9 vs 4.6 mesi; HR 0.88, 95% CI 0.69-1.12), risultato però non statisticamente significativo (p=.287) che lo diventa quando la valutazione nella popolazione ITT viene aggiustata per i fattori prognostici prespecificati (p=.036). La OS nella popolazione *per protocol* è di 6.9 mesi nel braccio sperimentale confrontata con i 4.3 mesi nel braccio sottoposto alla sola BSC (HR=0.78; 95%CI, 0.61-0.999; p=.040). Gli obiettivi secondari (ORR, DCR e PFS) sono statisticamente migliori nel braccio sperimentale (ORR 8.6% vs 0%; p=.006; DCR 41.1% vs 24.8% p=.002; PFS mediana 3.0 vs 1.5 mesi p=.001). La tossicità ematologica si è verificata con maggiore frequenza nel braccio sperimentale con neutropenia di grado 3 e 4 nel 50% dei pazienti con un 6% di neutropenia febbrile. Fra gli eventi avversi più frequenti, di tipo non ematologico, si sono riscontrati: stipsi, astenia, nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, alopecia e stomatiti. L'11% dei pazienti è deceduto in corso di trattamento o entro 30 giorni dal termine e solo un decesso è stato correlato al farmaco. Nel braccio sperimentale non si è documentato un peggioramento della QOL rispetto all'utilizzo della sola BSC.

**Validità interna:** studio in aperto, ma con rivalutazione indipendente, che non raggiunge l'obiettivo principale se non in una analisi multivariata, comunque prespecificata

**Stime imprecise:** niente da rilevare

**Coerenza tra studi:** niente da rilevare

**Trasferibilità nella pratica clinica:** in seconda linea per i pazienti affetti da ca uroteliale avanzato non si dispone di un trattamento chemioterapico standard, ma a seconda di ciò che è stato utilizzato in prima linea, a scopo palliativo e sintomatico, è pratica clinica utilizzare taxani (docetaxel e paclitaxel), alcaloidi della vinca (vinorelbina, vinblastina), ifosfamide, methotrexate, pemetrexed, pertanto la scelta della sola BSC in pazienti con PS: 0-1 non sembra un comparator idoneo. Inoltre la stessa selezione per PS 0-1 non rappresenta adeguatamente la pratica clinica.

**In conclusione:** la qualità delle evidenze è stata giudicata dal panel **BASSA** per la scelta della BSC come comparator e perché il dato, statisticamente significativo, sulla sopravvivenza globale è stato raggiunto solo nella popolazione *per protocol*. Lo studio, inoltre, ha incluso solo pazienti con PS 0-1, selezione in base alla quale si definisce una popolazione che non rappresenta adeguatamente la comune pratica clinica.

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (9 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea di vinflunina.

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dai membri presenti del panel INCERTO. In particolare 8 membri hanno espresso un giudizio di "incerto" e 1 membro ha espresso un giudizio "favorevole".

*Forza della  
raccomanda-  
zione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. In particolare 6 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 3 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte".

## Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico in progressione dopo un precedente regime contenente cisplatino la vinflunina in seconda linea di terapia non dovrebbe essere utilizzata.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità bassa** ★☆☆☆☆

**rapporto benefici/rischi incerto** 😊

Nell'unico studio disponibile il farmaco sperimentale pur confrontandosi con BSC (non con un farmaco attivo) ottiene un vantaggio in sopravvivenza nell'analisi per protocollo o in quella ITT aggiustata per alcuni fattori prognostici; inoltre la popolazione studiata (PS 0-1) rappresenta una quota di pazienti in progressione. Pur in assenza di uno standard terapeutico sono disponibili, in questo setting di pazienti, trattamenti (ad es.: taxani, vinorelbina) caratterizzati da un profilo di tossicità più favorevole.

## Indicatore di monitoraggio

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso per la vinflunina è intorno al 20-30% dei pazienti con carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico sottoposti a chemioterapia di II linea.

## Bibliografia

- Stenzl A et Al. Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines EurUrol(2011),doi:10.1016/j.eururo.2011.03.023
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder cancer. Version 2. 2011
- Bellmunt J et Al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2011; 22 (S 6): vi45-vi49
- Bellmunt J et Al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2009; 27 (27): 4454-4461
- EMA. Vinflunine ® .Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Disponibile on-line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human\\_med\\_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- EMA. Vinflunine : EPAR - Assessment Report [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human\\_med\\_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta	★★★★★
moderata	★★★★☆
bassa	★★★☆☆
Molto bassa	★★☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto:

favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di vinflunina
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

## Appendice 2 . Tabella delle evidenze GRADE

**Question:** Should vinflunine (320mg/mq)+BSC vs BSC be used in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract?

**Settings:** II line, after platinum based regimen

**Bibliography:** Bellmunt J. et Al. J Clin Oncol 27:4454-4461

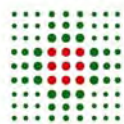
Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Vinflunine (320mg/mq)+BSC	BSC	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Overall survival in ITT population (follow-up median 21.5 months<sup>1</sup>; assessed with: HR)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	204/253 (80.6%)	103/117 (88%)	OR 0.88 (0.69 to 1.12) <sup>4</sup>	14 fewer per 1000 (from 45 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Overall survival adjusted analysis for prespecified prognostic factors (follow-up median 21.5 months; assessed with: hazard ratio)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	202/249 (81.1%)	0%	HR 0.78 (0.61 to 0.99)	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Objective response rate (follow-up median 21.5 months; assessed with: %)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	16/185 (8.6%) <sup>5</sup>	0/85 (0%) <sup>5</sup>	RR 8.6 (0 to 0) <sup>6</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Disease control rate (follow-up median 21.5 months; assessed with: %)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	104/253 (41.1%)	29/117 (24.8%)	RR 1 (0 to 0)	0 fewer per 1000 (from 248 fewer to 248 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Progression free survival (follow-up median 21.5 months; measured with: median months; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	253	117	-	median 1.5 higher (0 to 0 higher) <sup>7</sup>	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>FATIGUE/ASTHENIA grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/256 (18.8%)	21/117 (17.9%)	- <sup>9</sup>	179 fewer per 1000 (from 179 fewer to 179 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Nausea grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/253 (2.4%)	1/117 (0.85%)	- <sup>9</sup>	9 fewer per 1000 (from 9 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Vomiting grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7/253 (2.8%)	0/117 (0%)	- <sup>9</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Stomatitis/mucositis ia grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/253 (1.6%)	0/117 (0%)	- <sup>9</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Abdominal pain ia grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/253 (4%)	7/117 (6%)	- <sup>9</sup>	60 fewer per 1000 (from 60 fewer to 60)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Vinflunine (320mg/mq)+BSC	BSC	Relative (95% CI)	Absolute		
											fewer)	
<b>Constipation grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	40/253 (15.8%)	1/117 (0.85%)	- <sup>9</sup>	9 fewer per 1000 (from 9 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		
<b>Myalgia grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/253 (3.2%)	0/117 (0%)	- <sup>9</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Neuropathy sensory grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/253 (1.2%)	0/117 (0%)	- <sup>9</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Alopecia grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/253 (0%)	0/117 (0%)	- <sup>9</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Infusione site reactions grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/253 (0.4%)	0/117 (0%)	- <sup>9</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
								0%		-		
<b>Anemia grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	47/253 (18.6%)	9/117 (7.7%)	-	77 fewer per 1000 (from 77 fewer to 77 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Neutropenia grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	123/253 (48.6%)	1/117 (0.85%)	- <sup>9</sup>	9 fewer per 1000 (from 9 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Trombocytopenia grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/253 (5.5%)	1/117 (0.85%)	-	9 fewer per 1000 (from 9 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Febrile neutropenia grade 3-4 (assessed with: incidence of events (%))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/253 (5.9%)	0/117 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>drugs discontinuation</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reporting bias <sup>10</sup>	1/0 (0%)	-	- <sup>9</sup>	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>drug related death</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/0 (0%) <sup>11</sup>	-	- <sup>9</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

<sup>1</sup> periodo del gruppo di trattamento; <sup>2</sup> il comparator utilizzato (BSC) risulta poco idoneo. Lo standard di terapia in 2° linea non è noto esistono delle opzioni terapeutiche, sulla base delle terapie usate in prima linea, quali taxani (paclitaxel e docetaxel), alcaloidi della vinca (vincristina e vinblastina), ifosfamide, metotrexato, pemetrexed. La scelta della sola BSC nei paz con PS 0-1, sembra poco adeguata; <sup>3</sup> la selezione dei pazienti con PS 0-1 non sembra rappresentativo della pratica clinica; <sup>4</sup> misura della sopravvivenza in mesi al follow-up finale (6.9 m VNF+BSC vs 4.6m BSC). dato statist. non significativo; <sup>5</sup>misura della risposta parziale; <sup>6</sup> CI 95% not stated; p=0.0063; <sup>7</sup> calculated Mean difference (MD) ; CI 95% not stated; p=0.0012; <sup>8</sup> events number not stated; <sup>9</sup> CI 95% not reported; <sup>10</sup> information not provided, there is one patient who has stopped treatment due to febrile neutropenia in the VNF +BSC arm;

<sup>11</sup> one pancytopenia drug-related death in VFL-BSC arm.





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Aprepitant  
nella prevenzione  
della nausea e del vomito precoci e tardivi***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n.15  
Settembre 2011

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali



## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

## Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.



© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Aprepitant nella prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2011*

## Premessa

Con l'introduzione degli inibitori dei recettori 5HT<sub>3</sub> (dolasetron, ondansetron, granisetron, palonosetron), associati al desametasone, è stato possibile un buon controllo dell'emesi acuta e ritardata indotte da chemioterapia e radioterapia. Lo sviluppo di una ulteriore molecola, l'inibitore del recettore per le neurochinine-1 (aprepitant) ha migliorato ulteriormente il controllo della sintomatologia gastrica.

Le Linee Guida (LG) più aggiornate sull'uso degli antiemetici sono quelle MASCC-ESMO (Roila F. et al. Annals of Oncology 2010), NCCN (v. 3.2011) ed AIOM (dicembre 2010).

Relativamente ad aprepitant la LG MASCC/ESMO 2010 (Consensus Conference Perugia) ne raccomanda l'utilizzo in associazione a un inibitore 5-HT<sub>3</sub> e desametasone per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapia altamente emetizzante e in associazione a desametasone per la prevenzione dell'emesi ritardata (I/A) (la classificazione del rischio emetogeno comprende sostanzialmente una serie di singoli farmaci antineoplastici fra cui il cisplatino, e non sono considerati i potenziali emetogeni dei diversi regimi chemioterapici). Per la sola associazione chemioterapica AC (antracicline e ciclofosfamide), seppure i farmaci singolarmente siano considerati moderatamente emetizzanti, viene raccomandato l'utilizzo di aprepitant in associazione a un inibitore 5-HT<sub>3</sub> e desametasone per la prevenzione dell'emesi acuta (I/A) e in monoterapia per la prevenzione dell'emesi ritardata (II/B).

Anche la Linea Guida AIOM 2010 raccomanda l'uso di aprepitant nella prevenzione dell'emesi acuta (I/A) e ritardata (II/B) da chemioterapia a base di AC/EC.

Le recenti LG, la canadese NCCN 2011 e ASCO 2011 includono la chemioterapia a base di antracicline e ciclofosfamide (AC) fra gli agenti ad alto rischio emetogeno pertanto la raccomandazione sull'utilizzo dell'aprepitant è rivolta anche alla combinazione dei due agenti antineoplastici.

Sulla prevenzione dell'emesi anticipatoria tutte le LG considerate sono concordi che tale tipo di emesi insorge in pazienti (principalmente donne giovani) con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata post-chemioterapia, pertanto la prevenzione migliore dell'emesi anticipatoria è il migliore controllo dell'emesi acuta e ritardata post-chemioterapia (II/B).

## Indicazione registrata EMA/AIFA

- Prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi associati alla chemioterapia altamente emetogena in ambito oncologico a base di cisplatino negli adulti.
- Prevenzione della nausea e del vomito associati alla chemioterapia moderatamente emetogena in ambito oncologico negli adulti

*EMEND® 125mg/80mg viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione*

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante è raccomandabile l'utilizzo di aprepitant, in aggiunta ad un inibitore 5HT<sub>3</sub> e desametasone, per la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi?

### Raccomandazione

**Positiva forte**

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante a base di cisplatino (dose  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) e a regimi fortemente emetizzanti a base di antracicline e ciclofosfamide, aprepitant dovrebbe essere utilizzato (nella maggior parte dei pazienti) in aggiunta ad un inibitore 5HT<sub>3</sub> e desametasone per la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi.

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

- qualità delle evidenze **moderata** ★★☆☆

- rapporto benefici/rischi **favorevole** ☺

L'utilizzo di aprepitant nella prevenzione della nausea e vomito indotta da regimi altamente emetizzanti (studi con cisplatino) ha mostrato un miglioramento della risposta completa sia nell'intero periodo che nelle fasi acuta e ritardata (range di miglioramento assoluto ottenuti negli studi rispettivamente nei periodi di osservazione: 11-20%, 8-14%, 11-21%). Nonostante la non omogeneità dei trattamenti antiemetici di confronto utilizzati per la prevenzione dell'emesi tardiva, tutti gli studi confermano un aumento della protezione completa dal vomito ritardato a favore di aprepitant (11-21%). Saranno necessari studi adeguati in grado di definire la reale efficacia del farmaco sull'emesi tardiva.

### Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di aprepitant è superiore al 70% dei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante a base di cisplatino (dose  $> 70$  mg/m<sup>2</sup>) e a regimi fortemente emetizzanti a base di antracicline e ciclofosfamide.

## Indice

Presentazione	pag. 5
Contesto clinico	pag. 5
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro</b>	pag. 6
Bibliografia	pag. 11
Appendice 1. Metodologia	pag. 12
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di aprepitant	pag. 13
Appendice 3. Tabelle GRADE	pag. 14

## Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di aprepitant nella prevenzione della nausea e del vomito precoci o tardivi, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Contesto clinico

La nausea ed il vomito sono tra gli eventi avversi indotti dalla chemioterapia maggiormente temuti dai pazienti. Questi sintomi non adeguatamente controllati possono ostacolare le loro normali attività, modificare la loro qualità di vita, aumentare l'uso delle risorse sanitarie ed arrivare a compromettere l'aderenza al trattamento.

Nella gestione del paziente oncologico gli episodi di CINV (nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia) sono stati tradizionalmente classificati secondo le modalità di esordio:

- **Acuto**, che si manifesta entro 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia
- **Ritardato**, che si manifesta dopo 24 ore e per diversi giorni dall'inizio della chemioterapia
- **Anticipatorio**, che si osserva in soggetti in cui gli episodi di emesi sono generati da odori, sapori, o ansia secondari ad una storia di scarso controllo con farmaci antiemetici o a una precedente profilassi inadeguata
- **Breakthrough**, che definisce un evento di CINV che insorge nonostante l'esecuzione di un trattamento preventivo ottimale
- **Refrattario**, che definisce un evento di CINV che ricorre in cicli susseguenti di terapia quando tutti i precedenti trattamenti preventivi e di salvataggio sono falliti.

I chemioterapici hanno differenti potenziali emetogeni, di seguito di riporta il potenziale dei singoli agenti chemioterapici:

- **Alto** (>90%) per Cisplatino, Mecloretamina, Streptozotocina, Ciclofosamide >1500mg/m<sup>2</sup>, Carmustina, Dacarbazina;
- **Moderato** (30-90%) per Oxaliplatino, Citarabina >1g/m<sup>2</sup>, Carboplatino, Isofosfamida, Ciclofosamide ≤1500mg/m<sup>2</sup>, **Doxorubicina\***, **Daunorubicina\***, **Epirubicina\***, **Idarubicina\***, Irinotecan;
- **Basso** (10-30%) per Docetaxel, Paclitaxel, Mitoxantrone, Topotecan, Etoposide, Metotrexate, Mitomicina, Gemcitabina, Citarabina ≤100mg/m<sup>2</sup>, 5-Fluorouracile, Cetuximab, Trastuzumab;
- **Minimo** (<10%) per bleomicina, busulfan, 2-clorodeossadenosina, fludarabina, vinorelbina, vincristina, vinblastina, bevacizumab.

**\*le antracicline quando associate a ciclofosamide rientrano fra gli agenti ad alto rischio emetogeno.** La definizione del potenziale emetogeno del regime a base di antracicline e ciclofosamide è basata su studi controllati verso placebo che hanno mostrato, in assenza di profilassi antiemetica, un'incidenza di vomito intorno all'85% dei pazienti .

Si riporta di seguito l'algoritmo per la definizione del rischio emetogeno relativo alle combinazioni chemioterapiche (Hesketh et al. JCO 97) e i dati, per alcune combinazioni di agenti chemioterapici, sulla frequenza dell'emesi osservata rispetto al potenziale emetogeno previsto.

**Table 4. Algorithm for Defining the Emetogenicity of Combination Chemotherapy**

1. Identify the most emetogenic agent in the combination.
2. Assess the relative contribution of other agents to the emetogenicity of the combination. When considering other agents, the following rules apply:
  - (a) Level one agents do not contribute to the emetogenicity of a given regimen.
  - (b) Adding one or more level 2 agents increases the emetogenicity of the combination by 1 level greater than the most emetogenic agent in the combination.
  - (c) Adding level 3 or 4 agents increases the emetogenicity of the combination by 1 level per agent.

Da Hesketh et al. JCO 97

**Table 6. Algorithm for Predicting Antiemetic Outcome: Predicted Versus Observed**

Chemotherapy	Emetogenic Level Single Agent	Combination	Predicted Frequency of Emesis (%)	Observed Frequency of Emesis	
				No.	%
C (< 750 mg/m <sup>2</sup> )	3				
M (≤ 50 mg/m <sup>2</sup> )	1	4	60-90	60/75	80
F (< 1,000 mg/m <sup>2</sup> )	2				
C (< 750 mg/m <sup>2</sup> )	3				
A (20-60 mg/m <sup>2</sup> ) ± V	3 1	4	60-90	36/44	82
C (750-1,500 mg/m <sup>2</sup> )	4				
A (20-60 mg/m <sup>2</sup> ) ± V or E	3 1/2	5	> 90	8/8	100
C (< 750 mg/m <sup>2</sup> )	3				
A (20-60 mg/m <sup>2</sup> )	3	5	> 90	62/64	97
F (< 1,000 mg/m <sup>2</sup> )	2				

Abbreviations: C, cyclophosphamide; M, methotrexate; F, fluorouracil; A, doxorubicin; V, vincristine; E, etoposide.

Da Hesketh et al. JCO 97

### Nausea e vomito anticipatorio

La nausea e il vomito anticipatorio compaiono in una percentuale di pazienti che raggiunge anche il 20% entro il quarto ciclo di trattamento (MASCC/ESMO 2010). Studi più recenti registrano un tasso di nausea e vomito anticipatorio più basso rispetto a quello osservato negli studi più datati in quanto l'efficacia della profilassi antiemetica è migliorata negli anni. Ad oggi il tasso di nausea anticipatoria è intorno al 10% e quello di vomito anticipatorio intorno al 2%, e comunque tende ad aumentare con l'aumentare del numero di ciclo effettuati: una volta instaurati sono difficili da trattare e possono persistere per 1 anno (Hughson 86, Saito 2009). Altri fattori sembrano influenzare la comparsa dell'emesi anticipatoria tra cui l'età (<50 aa), l'ansia, l'aspettativa di un trattamento antiemetico post-chemioterapia, la sudorazione dopo il primo trattamento chemioterapico.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito clinico

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante è raccomandabile l'utilizzo di aprepitant, in aggiunta ad un inibitore 5HT3 e desametasone, per la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi?

### Evidenze disponibili: aprepitant

Di seguito si riporta la sintesi dei tre studi di fase III disponibili per aprepitant nella prevenzione di nausea e vomito da chemioterapia altamente emetizzante.

Studio	Popolazione	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Hesketh PJ et al J Clin Oncol 2003	530 pz , I=264, C=266 (in USA e Europa) con tumore solido confermato, Karn. score $\geq 60$ , trattati con alte dosi di cisplatino ( $\geq 70$ mg/m <sup>2</sup> ), non preced. trattati con chemio altamente/moderatamente emetizzante	<b>Giorno 1:</b> aprepitant 125 mg x os ondansetron 32 mg e.v. DMX 12 mg (xos) <b>Giorni 2 e 3:</b> aprepitant 80 mg x os DMX 8 mg (xos) <b>Giorno 4:</b> DMX 8 mg (xos)	<b>Giorno 1:</b> placebo+ ondansetron 32 mg e.v. DMX 20 mg (xos) <b>Giorni 2 e 3:</b> placebo DMX 8 mg x2/die (xos) <b>Giorno 4:</b> DMX 8 mg x2/die (xos)	Proporzio- ne di pz con <b>risposta completa</b> (no episodi di emesi e non assunzio- ne di rescue dose) nell'intero periodo (gg 1-5)	-no emesi -no rescue dose - protezione com- pleta (no episodi di emesi e non assunzione di rescue dose, e non nausea punt VAS < 25 mm) - controllo totale (no episodi di emesi e non as- sunzione di rescue dose, e non nausea punt VAS < 5 mm) - FLIE score -no nausea signi- ficativa (VAS < 25 mm) - no nausea (VAS < 5 mm) <b>Misurati:</b> <b>al gg 1 (fase acuta)</b> <b>gg 2-5 (fase ritar- data)</b> <b>gg 1-5 (intero periodo)</b>
Poli-Bigelli S. et al. Cancer 2003	569 Pz, I= 283; C=286, sud ameri- cani, caratteristiche cliniche simili allo studio Hesketh				
Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2006	489 pz (Europa, nord america, sud america, Corea); I= 244; C=245 caratteristiche clini- che simili allo studio Hesketh	<b>Giorno 1:</b> aprepitant 125 mg x os ondansetron 32 mg e.v. DMX 12 mg (xos) <b>Giorni 2 e 3:</b> aprepitant 80 mg x os DMX 8 mg (xos) +placebo <b>Giorno 4:</b> DMX 8 mg (xos)	<b>Giorno 1:</b> ondansetron 32 mg e.v. DMX 20 mg (xos) <b>Giorni 2 e 3:</b> ondansetron 8 mgx 2/die per os DMX 8 mg x2/die (xos) <b>Giorno 4:</b> ondansetron 8 mgx 2/die per os DMX 8 mg x2/die (xos)	Proporzio- ne di pz con risposta completa nella fase ritardata (2°-5° gg) No emesi nell'in- tero periodo No emesi nella fase ritardata	

Note:

DMX: desametasone

Le tabelle delle evidenze GRADE con la sintesi dei risultati degli studi sono riportate in appendice

Nell'ambito della chemioterapia altamente emetizzante, sono disponibili in letteratura 3 studi randomizzati e controllati, di fase III, con disegno molto simile tra loro, condotti complessivamente su circa 1600 pazienti e sponsorizzati dal produttore del farmaco.

Tutti e tre gli studi hanno coinvolto pazienti con diagnosi confermata di tumore solido, non precedentemente trattati con chemioterapia a base di cisplatino, con un indice di Karnofsky > 60 e candidati a chemioterapia a base di cisplatino > 70 mg/kg (dose media utilizzata negli studi circa 80 mg/m<sup>2</sup>, da 70 a 82 mg/m<sup>2</sup>).

I pazienti randomizzati ad aprepitant hanno seguito lo stesso schema di trattamento in tutti e tre gli studi ovvero giorno 1: aprepitant 125 mg/die per os + ondansertrone 32 mg ev + desametasone 12 mg/die per os; giorni 2-3: aprepitant 80 mg/die per os + desametasone 8 mg/die; giorno 4: desametasone 8 mg/die.

I gruppi di controllo invece sono stati trattati, nello studio di Hesketh (condotto in USA ed Europa su 530 pazienti) e in quello di Poli-Bigelli (condotto in Sud America su 569 pazienti) il giorno 1 con ondansertrone 32 mg ev + desametasone 20 mg/die per os ed i giorni 2-4 con desametasone 8 mg \* 2/die mentre nello studio di Schmoll (condotto in Europa, Americhe e Corea su 489 pazienti) con il giorno 1 con ondansertrone 32 mg ev + desametasone 20 mg/die per os ed i giorni 2-4 con ondansertrone 8mg\*2/die + desametasone 8 mg \* 2/die.

L'esito primario era costituito dalla percentuale di pazienti con risposta completa (intesa come assenza di vomito e mancato ricorso a farmaci antiemetici) nell'intero periodo di osservazione (giorni 1-4); analisi secondarie hanno indagato anche l'efficacia nella fase acuta (giorno 1) e tardiva (giorni 2-4).

I risultati hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore dello schema di trattamento contenente aprepitant nella percentuale di pazienti con risposta completa nell'intero periodo (esito primario dello studio) e anche nelle fasi acute e ritardate considerate singolarmente secondo i valori riportati di seguito.

Studio	% pazienti con risposta completa		
	Intero periodo (0-120 ore) (esito primario)	Fase acuta (0-24 ore)	Fase ritardata (24-120 ore)
Hesketh PJ et al J Clin Oncol 2003	<b>72,7 vs 52,3</b> <b>Δ=20.4%</b> p < .001	<b>89,2 vs 78,1</b> <b>Δ=11,1%</b> p < .001	<b>75,4 vs 55,8</b> <b>Δ= 19.6%</b> p < .001
Poli-Bigelli S et al. Cancer 2003	<b>62,7 vs 43,3</b> <b>Δ=19%</b> p < .001	<b>82,8 vs 68,4</b> <b>Δ=14.4%</b> p < .001	<b>67,7 vs 46,8</b> <b>Δ= 20.9</b> p < .001
Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2006	<b>72 vs 60,6</b> <b>Δ=11,4%</b> p .003	<b>87,7 vs 79,3</b> <b>Δ=8,4%</b> p .005	<b>74,1 vs 63,1</b> <b>Δ=11%</b> p .004

Da tutti e tre gli studi non sono emerse differenze statisticamente significative relativamente al profilo di sicurezza dei due schemi di trattamento.

Sono inoltre stati pubblicati i risultati di uno studio (Herrington 2008) in cui 75 pazienti che ricevevano chemioterapia altamente emetizzante (che includeva cis-pt > 50 mg/kg oppure schemi di trattamento per il tumore della mammella a base di antracicline e ciclofosfamide) sono stati randomizzati ad un trattamento breve o più prolungato con aprepitant: nel primo gruppo i (27) pazienti ricevevano aprepitant solo il primo giorno (125 mg) associato a palonosetron (25 mg ev il giorno 1) e desametasone (nei giorni 1-4); nel secondo gruppo (28 pazienti) invece il trattamento con aprepitant veniva prolungato fino al 3° giorno (giorno 1: 125 mg/die, giorni 2-3: 80 mg/die). Un terzo braccio (16 pazienti) trattato solo con palonosetron è stato prematuramente interrotto per mancanza di efficacia.

In questo caso l'esito primario di efficacia era costituito dalla percentuale di pazienti con emesi nelle fasi acute e ritardate dopo la chemioterapia. I risultati dello studio non hanno evidenziato alcuna differenza di efficacia tra i pazienti trattati con i due schemi di trattamento (circa il 93% di pazienti non hanno avuto episodi di vomito nel periodo complessivo di trattamento).

## Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili

### Studio Poli Bigelli Cancer 2003

**Risk of bias:** è uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo in aggiunta alla terapia standard, che si pone come obiettivo principale la valutazione della risposta completa. Lo schema posologico del utilizzato nel gruppo di controllo, ondansetron + desametasone, sembra non rappresentare pienamente lo standard terapeutico attuale, in quanto l'ondansetron viene somministrato soltanto al giorno 1 e non nei successivi 4 giorni come da pratica clinica.

**Stime imprecise:** non è riportata la significatività statistica per gli eventi avversi

**Coerenza tra studi:** niente da rilevare

**Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare.

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

*La qualità dello studio è stata considerata MODERATA, downgrade di un punto per motivi legati alla validità interna, in quanto lo schema posologico del comparator utilizzato non rappresenta la migliore terapia attualmente disponibile.*

### Studio Hesketh JCO 2003

**Risk of bias:** è uno studio di fase III, molto simile per disegno e caratteristiche dei pazienti allo studio precedentemente descritto (Poli Bigelli 2003). Anche in questo caso il comparator utilizzato ondansetron + desametasone sembra non rappresentare pienamente lo standard terapeutico attuale, in quanto l'ondansetron viene somministrato soltanto al giorno 1 e non nei successivi 4 giorni come da pratica clinica.

**Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare

**Stime imprecise:** niente da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

*La qualità dello studio è stata considerata MODERATA, downgrade di un punto per motivi legati alla validità interna, in quanto lo schema posologico del comparator utilizzato non rappresenta la migliore terapia attualmente disponibile.*

### Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2006

**Risk of bias:** studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III, controllato verso placebo in aggiunta alla terapia standard con ondansetron (utilizzato anche al 2° e 3° giorno) e desametasone che ha come endpoint principale la risposta completa nell'intero periodo (giorni 1-5). L'analisi di efficacia è stata condotta su una popolazione ITT modificata (pz randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento in studio e almeno una valutazione). Lo schema terapeutico del braccio di controllo risulta adeguato.

**Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare

**Stime imprecise:** niente da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

*La qualità dello studio è stata definita ALTA, non sono presenti limitazioni importanti nel disegno e nella conduzione dello studio.*

### Coerenza tra gli studi disponibili

Le stime dell'effetto del trattamento nei tre studi disponibili vanno nella stessa direzione in termini di risposta completa, l'aggiunta di aprepitant alla terapia standard con ondansetron e desametasone apporta un aumento nella percentuale di pazienti con risposta completa nell'intero periodo (1-5 gg), rispettivamente nei tre studi di 20,4% (Hesketh PJ et al J Clin Oncol 2003), 19% (Hesketh PJ et al J Clin Oncol 2003) e 11,4% (Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2006). Nello studio di Schmoll, in cui la profilassi dell'emesi tardiva effettuata nel gruppo di controllo risulta più adeguata (ondansetron per un periodo più prolungato: anche 2° e 3° giorno), si ottiene un miglioramento più limitato della risposta completa nell'intero periodo e nella fase ritardata (circa 11% in entrambi i periodi) rispetto a quello osservato nei due precedenti studi.



### In conclusione:

La qualità delle evidenze è stata considerata **MODERATA**: il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli esiti degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato **di 1 punto per** motivi di validità interna, in quanto il trattamento del gruppo di controllo di due dei tre studi considerati potrebbe non corrispondere alla migliore terapia disponibile nella profilassi dell'emesi tardiva, evidenziando dei limiti nella trasferibilità dei risultati.

### Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (8 votanti presenti) in merito al bilancio tra i benefici e i rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo di aprepitant nella prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia altamente emetogena.

*Bilancio  
benefici rischi  
FAVOREVOLE*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato all'unanimità dagli 8 membri presenti del panel FAVOREVOLE.

*Forza della  
raccomandazione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. In particolare 7 membri hanno espresso un giudizio di "positiva forte" e 1 membro ha espresso un giudizio di "positiva debole".

### Raccomandazione

**Positiva  
forte**

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante a base di cisplatino (dose  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) e a regimi fortemente emetizzanti a base di antracicline e ciclofosfamide, aprepitant dovrebbe essere utilizzato (nella maggior parte dei pazienti) in aggiunta ad un inibitore 5HT3 e desametasone per la prevenzione della nausea e del vomito precoci e tardivi.

Raccomandazione formulata sulla base di: ★★☆☆

- qualità delle evidenze **moderata**

- rapporto benefici/rischi **favorevole** 😊

L'utilizzo di aprepitant nella prevenzione della nausea e vomito indotta da regimi altamente emetizzanti (studi con cisplatino) ha mostrato un miglioramento della risposta completa sia nell'intero periodo che nelle fasi acuta e ritardata (range di miglioramento assoluto ottenuti negli studi rispettivamente nei tre periodi di osservazione: 11-20%, 8-14%, 11-21%). Nonostante la non omogeneità dei trattamenti antiemetici di confronto utilizzati per la prevenzione dell'emesi tardiva, tutti gli studi confermano un aumento della protezione completa dal vomito ritardato a favore di aprepitant (11-21%). Saranno necessari studi adeguati in grado di definire la reale efficacia del farmaco sull'emesi tardiva.

### Indicatore di monitoraggio

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di aprepitant è superiore al 70% dei pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetizzante a base di cisplatino (dose  $> 70$  mg/m<sup>2</sup>) e a regimi fortemente emetizzanti a base di antracicline e ciclofosfamide.

## Bibliografia

- Gralla RJ, Roila F, Tonato M, Herrstedt J. for the Multinational Association of Supportive MASCC-ESMO Antiemetic Guideline 2011
- Roila F et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology*. 2010; 21 (S5): v232–v243
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis (v. 3.2011). Disponibili on-line all'indirizzo: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (ultimo accesso settembre 2011)
- Basch E et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1-8
- Linee Guida AIOM. Terapia antiemetica. Dicembre 2010. Disponibili on-line all'indirizzo: <http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/Archivio+2010/Terapia+antiemetica/1,4751,0>, (ultimo accesso settembre 2011)
- Hesketh PJ et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J clin Oncol*. 1997; 15:103-109
- Kris M.G. et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J clin Oncol*. 2006; 24: 2932-2947
- Hesketh PJ et al. The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin—The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4112-4119.
- Poli-Bigelli S et al. Addition of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant to Standard Antiemetic Therapy Improves Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97:3090–8.
- Schmoll HJ et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006; 17: 1000-06.

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆☆
bassa	★★☆☆☆
Molto bassa	★☆☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

☺	favorevole
☹	incerto
☹	sfavorevole

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazione con esplicitazione dei risultati (rapporto:

favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di aprepitant
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

## Appendice 2.

### Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di aprepitant

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la mediana delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

<b>Esiti di beneficio</b>	<b>mediana</b>	<b>importanza</b>
Sopravvivenza globale (overall survival)	2	Non importante
Risposta completa (assenza di emesi o di terapia di salvataggio o nausea con VAS massima <25 mm)	8,5	Critico
Risposta completa per la fase acuta (0-24 h)	8	Critico
Risposta completa per la fase ritardata (24-120 h)	8	Critico
Risposta completa per l'intero periodo (0-120 h)	8	Critico
Risposta totale (assenza di emesi o di terapia di salvataggio o nausea con VAS massima <5 mm)	7	Critico
Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso di terapia di salvataggio)	7	Critico
Nessuna assunzione di terapia di salvataggio	7	Critico
Qualità della vita	6	Importante
<b>Esiti di tossicità generale e specifica</b>	<b>mediana</b>	<b>importanza</b>
Mortalità correlabile al trattamento	4,5	Importante
Interruzione del trattamento per EA	7	Critico
Tossicità di grado III o IV	6	Importante
Neutropenia febbrile	1	Non importante
Neutropenia di grado III-IV	1	Non importante
Nausea e vomito (solo se verificatisi in ospedale)	6,5	Importante
Singhiozzo	5	Importante
Astenia	5	Importante

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

## Appendice 3. Tabelle delle evidenze GRADE

**Tabella 1**

**Question:** Should Aprepitant+ondansetron+dexamethasone vs ondansetron+dexamethasone be used in ondansetron+dexamethasone+placebo?

**Settings:** emetogenic chemotherapy

**Bibliography:** Heskett P.J. et Al. J clin Oncol. 2003; Poli-Bigelli S. et Al. Cancer 2003

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+dexamethasone	Ondansetron+dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>proportion of patients with complete response in overall phase- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients with complete response)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	163/260 (62.7%)	114/263 (43.3%)	<sup>-2</sup>	433 fewer per 1000 (from 433 fewer to 433 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>proportion of patients with complete response in overall phase-Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients with complete response)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	189/260 (72.7%)	136/260 (52.3%)	<sup>-2</sup>	523 fewer per 1000 (from 523 fewer to 523 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>proportion of patients with complete response in acute phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	216/261 (82.8%)	180/263 (68.4%)	<sup>-2</sup>	684 fewer per 1000 (from 684 fewer to 684 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>proportion of patients with complete response in acute phase-Heskett 2003 (follow-up 5 days)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	231/259 (89.2%)	203/260 (78.1%)	<sup>-2</sup>	781 fewer per 1000 (from 781 fewer to 781 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>proportion of patients with complete response in delayed phase - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients with complete response)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	196/260 (75.4%)	145/260 (55.8%)	<sup>-2</sup>	558 fewer per 1000 (from 558 fewer to 558 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>proportion of patients with complete response in delayed phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients with complete response)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	176/260 (67.7%)	123/263 (46.8%)	<sup>-2</sup>	468 fewer per 1000 (from 468 fewer to 468 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>no vomiting overall phase -Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	202/260 (77.7%)	143/260 (55%)	<sup>-3</sup>	550 fewer per 1000 (from 550 fewer to 550 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>no vomiting overall phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	172/260 (66.2%)	114/263 (43.3%)	<sup>-3</sup>	433 fewer per 1000 (from 433 fewer to 433 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>no vomiting in acute phase - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	210/260 (80.8%)	153/260 (58.8%)	<sup>-3</sup>	588 fewer per 1000 (from 588 fewer to 588 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

continua

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+dexamethasone	Ondansetron+dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>no vomiting in acute phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	220/261 (84.3%)	182/263 (69.2%)	<sup>-3</sup>	692 fewer per 1000 (from 692 fewer to 692 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>no vomiting in deleyed phase - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	202/260 (77.7%)	143/260 (55%)	<sup>-3</sup>	550 fewer per 1000 (from 550 fewer to 550 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>no vomiting in deleyed phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	188/260 (72.3%)	127/263 (48.3%)	<sup>-3</sup>	483 fewer per 1000 (from 483 fewer to 483 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>No use of rescue therapy overall phase- Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	210/260 (80.8%)	184/260 (70.8%)	<sup>-3</sup>	708 fewer per 1000 (from 708 fewer to 708 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>No use of rescue therapy overall phase- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	214/260 (82.3%)	192/263 (73%)	<sup>-3</sup>	730 fewer per 1000 (from 730 fewer to 730 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>No use of rescue therapy acute phase - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	245/260 (94.2%)	231/260 (88.8%)	<sup>-4</sup>	888 fewer per 1000 (from 888 fewer to 888 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>No use of rescue therapy acute phase- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	251/261 (96.2%)	237/263 (90.1%)	<sup>-3</sup>	901 fewer per 1000 (from 901 fewer to 901 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>total control overall phase - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	118/260 (45.4%)	104/260 (40%)	<sup>-5</sup>	400 fewer per 1000 (from 400 fewer to 400 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL <sup>6</sup>
<b>total control overall phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	115/260 (44.2%)	85/263 (32.3%)	<sup>-3</sup>	323 fewer per 1000 (from 323 fewer to 323 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL <sup>6</sup>
<b>total control acute phase - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	184/260 (70.8%)	167/260 (64.2%)	<sup>-5</sup>	642 fewer per 1000 (from 642 fewer to 642 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL <sup>6</sup>

continua

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+ dexamethasone	Ondansetron+ dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>total control acute phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	167/261 (64%)	150/263 (57%)	- <sup>5</sup>	570 fewer per 1000 (from 570 fewer to 570 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL <sup>6</sup>
<b>No use of rescue therapy deleyed phase - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	211/260 (81.2%)	191/260 (73.5%)	- <sup>4</sup>	735 fewer per 1000 (from 735 fewer to 735 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>No use of rescue therapy deleyed phase- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	216/260 (83.1%)	195/263 (74.1%)	- <sup>4</sup>	741 fewer per 1000 (from 741 fewer to 741 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>total control deleyed phase - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	128/260 (49.2%)	111/260 (42.7%)	- <sup>5</sup>	427 fewer per 1000 (from 427 fewer to 427 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL <sup>6</sup>
<b>total control deleyed phase - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	130/260 (50%)	90/263 (34.2%)	- <sup>3</sup>	342 fewer per 1000 (from 342 fewer to 342 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL <sup>6</sup>
<b>Drug related mortality - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patient dead ..)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/261 (0%) <sup>7</sup>	0/264 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT <sup>8</sup>
<b>Drug related mortality - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patient dead ..)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/282 (0%) <sup>7</sup>	0/285 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT <sup>8</sup>
<b>nausea Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/261 (10.7%)	23/264 (8.7%)	-	87 fewer per 1000 (from 87 fewer to 87 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Treatment discontinuation due to adverse events - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/261 (8%)	14/264 (5.3%)	-	53 fewer per 1000 (from 53 fewer to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL <sup>9</sup>
<b>Treatment discontinuation due to adverse events - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20/282 (7.1%)	15/285 (5.3%)	-	53 fewer per 1000 (from 53 fewer to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL <sup>9</sup>
<b>nausea Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	41/282 (14.5%)	41/285 (14.4%)	-	144 fewer per 1000 (from 144 fewer to 144 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+dexamethasone	Ondansetron+dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>vomiting- Heskett 2003 (follow-up 5 days)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/261 (0%) <sup>10</sup>	0/264 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>vomiting- Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/282 (8.9%) <sup>10</sup>	36/285 (12.6%)	-	126 fewer per 1000 (from 126 fewer to 126 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Serious adverse events (III/ IV) Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	42/261 (16.1%)	45/264 (17%)	-	170 fewer per 1000 (from 170 fewer to 170 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT <sup>1</sup>
<b>Serious adverse events (III / IV) Poli-Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	31/282 (11%)	28/285 (9.8%)	-	98 fewer per 1000 (from 98 fewer to 98 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT <sup>1</sup>
<b>Fatigue - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/261 (17.2%)	25/264 (9.5%)	-	95 fewer per 1000 (from 95 fewer to 95 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Fatigue - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	52/282 (18.4%)	40/285 (14%)	-	140 fewer per 1000 (from 140 fewer to 140 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Hiccups - Heskett 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/261 (13.8%)	18/263 (6.8%)	- <sup>12</sup>	68 fewer per 1000 (from 68 fewer to 68 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Hiccups - Poli Bigelli 2003 (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/282 (0%) <sup>10</sup>	0/285 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT <sup>0</sup>

## Note

<sup>1</sup> the comparator (ondansetron + dexamethasone) is not used at the best available dose; it is administrated only in the first day not in the following four days.

<sup>2</sup> OR not reported; p<0.001

<sup>3</sup> OR not reported; p<0.01

<sup>4</sup> OR not reported; p<0.05

<sup>5</sup> OR not reported. Statistically not significant

<sup>6</sup> total control: no emesis, no rescue btherapy, nausea measured by VAS score <5 mm

<sup>7</sup> none drug related

<sup>8</sup> no death was considered drug related by the investigator

<sup>9</sup> the incidence of discontinuations due to adverse events was similar between two groups (p>0.005)

<sup>10</sup> events of hiccups not reported

<sup>11</sup> the incidence of serious adverse events was similar between two groups (p>0.005)

<sup>12</sup> the incidence of hiccups was similar between two groups



**Tabella 2**

**Question:** Should aprepitant+ondansetron+dexamethasone vs be used in ondansetron+dexamethasone?

**Settings:** emetogenic chemotherapy

**Bibliography:** Schmoll HJ et al. Annals of Oncology 2006; 17:1000-1006

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+dexamethasone	Ondansetron+dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Proportion of patients with complete response in overall phase (follow-up 5 days; assessed with: % of patients with complete response)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	175/243 (72%)	146/241 (60.6%)	OR 1.8 (1.21 to 2.66)	129 more per 1000 (from 44 more to 198 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Proportion of patients with complete response in acute phase</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	213/243 (87.7%)	191/241 (79.3%)	OR 2.10 (1.25 to 3.52)	97 more per 1000 (from 34 more to 138 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>proportion of patients with complete response in delayed phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients with complete response)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	180/243 (74.1%)	152/241 (63.1%)	OR 1.78 (1.2 to 2.65)	122 more per 1000 (from 41 more to 188 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>no vomiting overall phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	186/243 (76.5%)	150/241 (62.2%)	OR 2.14 (1.43 to 3.22)	157 more per 1000 (from 80 more to 219 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>no vomiting in acute phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	216/243 (88.9%)	194/241 (80.5%)	OR 2.17 (1.27 to 3.69)	95 more per 1000 (from 35 more to 133 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>no vomiting in delayed phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	192/243 (79%)	155/241 (64.3%)	OR 2.17 (1.27 to 3.69)	153 more per 1000 (from 53 more to 226 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>No use of rescue therapy overall phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	200/243 (82.3%)	192/241 (79.7%)	OR 1.23 (0.78 to 1.96)	31 more per 1000 (from 43 fewer to 88 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>No use of rescue therapy acute phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	229/243 (94.2%)	224/241 (92.9%)	OR 1.32 (0.63 to 2.77)	16 more per 1000 (from 37 fewer to 44 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>No use of rescue therapy delayed phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	203/243 (83.5%)	197/241 (81.7%)	OR 1.17 (0.73 to 1.88)	22 more per 1000 (from 52 fewer to 76 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

continua

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+dexamethasone	Ondansetron+dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>No significant nausea overall phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	178/243 (73.3%)	168/241 (69.7%)	OR 1.24 (0.83 to 1.87)	43 more per 1000 (from 41 fewer to 114 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>No significant nausea acute phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	224/243 (92.2%)	216/241 (89.6%)	OR 1.45 (0.77 to 2.76)	30 more per 1000 (from 27 fewer to 63 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>No significant nausea delayed phase (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	184/243 (75.7%)	174/241 (72.2%)	OR 1.28 (0.84 to 1.94)	47 more per 1000 (from 36 fewer to 112 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Drug related mortality (follow-up 5 days; assessed with: % of patient dead ..)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	- <sup>1</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Treatment discontinuation due to adverse events (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/243 (0%)	4/244 (1.6%)	- <sup>2</sup>	16 fewer per 1000 (from 16 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Serious adverse events (III/IV) (follow-up 5 days; assessed with: % patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	33/243 (13.6%)	37/244 (15.2%)	- <sup>3</sup>	152 fewer per 1000 (from 152 fewer to 152 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Febrile neutropenia (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/243 (0.41%)	3/244 (1.2%)	- <sup>4</sup>	12 fewer per 1000 (from 12 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	NOT IMPORTANT
<b>Hiccups (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	24/243 (9.9%)	24/244 (9.8%)	- <sup>5</sup>	98 fewer per 1000 (from 98 fewer to 98 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Fatigue (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22/243 (9.1%)	15/244 (6.1%)	- <sup>6</sup>	61 fewer per 1000 (from 61 fewer to 61 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Stomatitis (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/243 (4.9%)	3/244 (1.2%)	difference 0 (0.7 to 7.4)	12 fewer per 1000 (from 4 fewer to 79 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

segue

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aprepitant+ondansetron+dexamethasone	Ondansetron+dexamethasone	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Peripheral oedema (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/243 (0.41%)	9/244 (3.7%)	difference 0 (0 to -1)	37 fewer per 1000 (from 37 fewer to 74 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
<b>Urinary tract infection (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	9/243 (3.7%)	2/244 (0.82%)	difference 0 (0.3 to 6.2)	8 fewer per 1000 (from 6 fewer to 43 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
<b>Drug related laboratory adverse events (follow-up 5 days; assessed with: % of patients)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/243 (6.2%)	5/244 (2%)	- <sup>7</sup>	20 fewer per 1000 (from 20 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

**Note**

- <sup>1</sup> no death was considered drug related by the investigator
- <sup>2</sup> the incidence of discontinuations due to adverse events were similar between two groups (p>0.005)
- <sup>3</sup> the incidence of serious adverse events was similar between two groups (p>0.005)
- <sup>4</sup> the incidence of febrile neutropenia was similar between two groups
- <sup>5</sup> the incidence of hiccups was similar between two groups
- <sup>6</sup> the incidence of fatigue was similar between two groups
- <sup>7</sup> p=0.023



## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490 dell'11 aprile 2011)

*Documento relativo a:*

DOCETAXEL

Settembre 2011

## Docetaxel

### Indicazioni registrate

Il docetaxel ha ricevuto la seguente estensione delle indicazioni terapeutiche: <sup>1</sup>

#### Tumore della mammella

*TAXOTERE in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo.*

*Nei pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo, il trattamento adiuvante deve essere limitato ai pazienti candidati alla chemioterapia secondo i criteri internazionali per il trattamento primario del tumore della mammella nelle fasi iniziali.*

### Trattamento di riferimento disponibile

La chemioterapia di riferimento utilizzata per il trattamento adiuvante della neoplasia mammaria operata linfonodo negativo (pN-) ad elevato rischio, si basa sulle associazioni tra antracicline ± taxani ± ciclofosfamide. <sup>2-4</sup>

### Meccanismo d'azione

L'antineoplastico docetaxel, appartenente alla categoria dei taxani, esercita un'azione citotossica poiché blocca i processi di replicazione cellulare. Infatti, tale principio attivo favorisce l'aggregazione di tubulina in microtubuli stabili e ne inibisce la disaggregazione; ciò determina una notevole diminuzione di tubulina libera con conseguente arresto della mitosi cellulare.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici a supporto dell'estensione delle indicazioni terapeutiche provengono da uno studio di fase III multicentrico randomizzato non in cieco (studio GEICAM 9805).<sup>1</sup>

Sono state coinvolte 1060 pazienti rispondenti a determinati criteri di inclusione, tra i quali l'assenza di interessamento linfonodale alla diagnosi (pN-) ed elevato rischio di recidiva sulla base dei criteri della *Consensus Conference di St. Gallen 1998*, cioè la presenza di uno o più fattori di alto rischio: <sup>5-6</sup>

- dimensione del tumore > 2 cm;
- *estrogen receptor/progesterone receptor* (ER/PR) negativo/negativi;
- Grado istologico o nucleare (G) 2-3;
- età < 35 anni.

Le pazienti sono state suddivise in due bracci di trattamento:

- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> in associazione a doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (TAC, n= 539);
- 5-fluorouracile 500 mg/m<sup>2</sup> in associazione a doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup> (FAC, n= 521).

A seguito del trattamento delle prime 230 pazienti, è stata inserita nel protocollo una profilassi obbligatoria per le sole pazienti del braccio TAC, a causa di un aumento importante degli episodi di neutropenia, neutropenia febbrile ed infezione neutropenica G4. La profilassi a base dei Fattori di Stimolazione delle Colonie di Granulociti (G-CSF) ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'incidenza degli episodi di neutropenia, neutropenia febbrile e infezione in neutropenia G4 (p=0,0001).

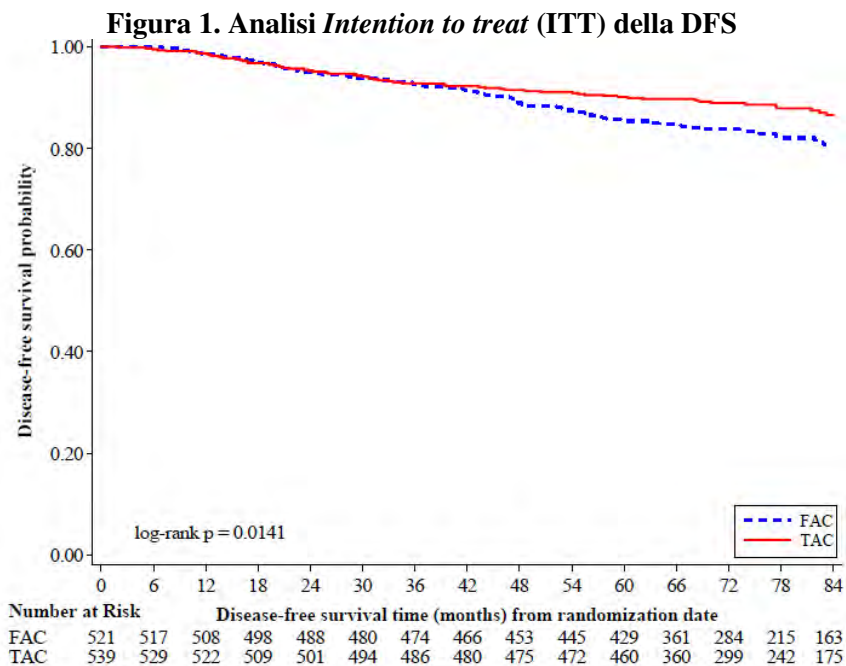
Tutte le pazienti sono state osservate per 6 cicli di chemioterapia, seguiti, laddove stabilito in base allo stato recettoriale delle pazienti, da altri 5 anni di trattamento ormonale. Inoltre, qualora indicato, le pazienti sono state trattate con terapia radiante complementare.

L'endpoint primario era rappresentato dal *Disease-free survival* (DFS) definito come l'intervallo di tempo che intercorre dalla data di randomizzazione alla data di recidiva locale, regionale o metastatica, o la data di un secondo tumore primario, o morte per qualsiasi causa (a seconda di quale opzione si è verificata prima);

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

tra gli endpoint secondari è stato valutato l'Overall Survival (OS, intervallo di tempo tra la data di randomizzazione e la data di morte per qualsiasi causa).

Alla valutazione dell'endpoint primario, la terapia a base di TAC ha registrato una DFS maggiore rispetto a FAC con un OR=0,68 (IC: 0,49 – 0,93; p=0,014; vedere figura 1). D'altra parte, non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa per l'endpoint secondario, per il quale si è registrato un OR=0,76 (IC: 0,45 – 1,26; p=0,29).



Da un'analisi per sottogruppi, secondo le raccomandazioni di St.Gallen 2009 relative all'indicazione in esame, si confermano i risultati precedenti:

- il trattamento chemioterapico con TAC risulta più efficace del FAC in modo statisticamente significativo per il DSF con un OR=0,61 (IC: 0,42 – 0,88; p=0,0072);
- i due trattamenti non mostrano alcuna differenza statisticamente significativa per l'OS con un OR=0,73 (IC: 0,41 – 1,29; p=0,2775).

### Sicurezza

I dati di sicurezza si riferiscono ai pazienti che hanno concluso lo studio: TAC (n=532) e FAC (n=519).

Si è registrato un maggior numero di persone in terapia con TAC rispetto a FAC che ha manifestato almeno un grave *Treatment-emergent Adverse Event* (TEAE, 22,4% vs 4,2% rispettivamente); così come le interruzioni di trattamento legate ai TEAE sono state più frequenti nel braccio del docetaxel che del 5-fluorouracile (4,7% vs 0,8%).

Per tutti i gradi di severità, i tassi di incidenza delle TEAE sono stati più elevati ( $\geq 10\%$ ) nel braccio trattato con TAC rispetto al braccio trattato con FAC:

- astenia: 71,4% vs 57,8%
- diarrea: 26,3% vs 12,1%
- mialgia: 19,4% vs 2,1%
- neutropenia febbrile: 17,9% vs 4,0%
- artralgia: 16,4% vs 4,2%
- edema periferico: 16,4% vs 2,9%.

Il tasso di incidenza della neuropatia sensoriale periferica è stato più del doppio nel gruppo trattato con il docetaxel che con il 5-fluorouracile (14,7% vs 6,4% rispettivamente).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Infine, l'incidenza media della neutropenia, neutropenia febbrile ed infezione neutropenica G4 resta più elevata nel braccio in trattamento con TAC che con FAC, nonostante la profilassi a base di G-CSF (44,9% vs 13,3%; 9,6% vs 2,3% e 6,6% vs 2,7% rispettivamente).

### Costo\*

La confezione di 20 mg/ml di docetaxel ha un prezzo di 210,96 €. Alla posologia di 75 mg/m<sup>2</sup>, per una paziente media (altezza 170 cm e peso 60 kg) sono necessari per una somministrazione 126,75 mg equivalenti a 7 confezioni. Quindi, il prezzo totale giornaliero è di 1476,3 € con uno spreco di 139,79 €, corrispondenti a 13,25 mg.

La confezione di 5 fiale da 500 mg di 5-fluorouracile ha un prezzo di 12,82 €. Alla posologia di 500 mg/m<sup>2</sup>, per una paziente media (altezza 170 cm e peso 60 kg) sono necessari per una somministrazione 845 mg equivalenti a 2 fiale. Quindi, il prezzo totale giornaliero è di 5,13 € con uno spreco di 0,80 €, corrispondenti a 155 mg.

### Conclusioni

La CRF, pur riconoscendo i limiti dello studio clinico GEICAM 9805 portato a supporto dell'estensione di indicazione, esprime parere favorevole all'inserimento del docetaxel come adiuvante nel trattamento di pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo ad alto rischio di recidiva (St. Gallen 2011) in associazione a doxorubicina e ciclofosfamide, previa profilassi con il G-CSF dato l'alto rischio di neutropenia febbrile osservato negli studi registrativi.

### Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Taxotere. Procedure Doc.Ref.:EMA/CHMP/355802/2010.
2. Gnant M., Harbeck N., Thomssen C. St Gallen 2011: Summary of the consensus discussion. *Breast Care* 2011; 6: 136-141.
3. NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2011. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (accesso del 03.10.2011).
4. AAVV, Linee Guida AIOM. Neoplasia della Mammella. Settembre 2009. <http://www.aiom.it/UrlRewriting/RewritingEngine.asp?RWdescrizione=Attivit%c3%a0+Scientifica/Linee+guida/Neoplasie+della+mammella&RWid=350&RWpage=0&RWtype=1&RWURL=1> (accesso del 20.09.2011).
5. Goldhirs A. et al. Strategies for subtyper-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011 Aug; 22(8):1736-47.
6. Martin M. et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Eng J Med* 2010; 363: 2200-2210.

Documento approvato nella seduta della CRF del 22 settembre 2011

---

\* prezzi al pubblico



## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490 dell'11 aprile 2011)

*Documento relativo a:*

LAPATINIB

Settembre 2011

## Lapatinib

### Indicazioni registrate

Il lapatinib ha ricevuto la seguente estensione delle indicazioni terapeutiche:<sup>1</sup>

#### Tumore della mammella

*Tyverb è indicato nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErB2):*

- *In associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia. Le pazienti nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi.*

### Trattamento di riferimento disponibile

La terapia di riferimento utilizzata per il trattamento della neoplasia mammaria in pazienti metastatici, con malattia ormonosensibile che iperesprime ErbB2 (HER2), si basa sull'associazione tra inibitori dell'aromatasi e il trastuzumab.

### Meccanismo d'azione

Il lapatinib (appartenente alla classe delle 4-anilinochinazoline) è un inibitore di entrambi i recettori, EGFR (ErbB1) e HER2 (ErbB2), della tirosin chinasi cellulare. Dissociandosi lentamente dai recettori, il lapatinib inibisce la crescita Erb-indotta delle cellule tumorali.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici a supporto dell'estensione delle indicazioni terapeutiche provengono da uno studio di fase III multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (studio EGF30008).<sup>1,2</sup>

Sono state coinvolte 1286 pazienti in post-menopausa con:

- tumore al seno avanzato o metastatico non precedentemente pretrattato
- positività recettoriale HER2
- *estrogen receptor* (ER) e/o *progesterone receptor* (PR) positivo e/o positivi
- frazione di eiezione cardiaca nella norma
- nessuna restrizione di età.

Le pazienti sono state suddivise in 2 sottogruppi:

- pazienti che iperesprimono HER2 (n=219)
- pazienti che non iperesprimono HER2 (n=952).

Per le restanti pazienti (n=115) non si è potuto classificare lo status HER2 a causa del materiale tumorale insufficiente.

Per entrambi i sottogruppi, la popolazione è stata divisa in due bracci di trattamento:

- lapatinib 1500 mg/die + letrozolo 2,5 mg/die
- placebo + letrozolo 2,5 mg/die.

L'endpoint primario era rappresentato dalla valutazione della *Progression-free Survival* (PFS) definita come il tempo che intercorre dalla randomizzazione alla progressione della malattia o la morte, a seconda di quale evento si è verificato per primo; mentre tra gli endpoint secondari è stata valutata l'*Overall Response Rate* (ORR).

È stata eseguita un'analisi per sottogruppi e per *Intention to Treat* (ITT).<sup>2</sup> Nelle tabelle sottostanti sono riportati i dati che è stato possibile reperire in letteratura.

Pazienti che iperesprimono HER2<sup>1</sup>

L'associazione lapatinib + letrozolo ha determinato un aumento statisticamente significativo sia del PFS mediano sia dell'ORR. Infatti, nel braccio trattato con letrozolo + placebo si registra una PFS di 3,0 mesi vs 8,2 mesi del braccio trattato con lapatinib + placebo; analogamente, l'ORR registrato è migliorato in modo statisticamente significativo dal 14,8% al 27,9% (placebo + letrozolo vs lapatinib + letrozolo rispettivamente; vedere tabella 1).

**Tabella 1. Endpoint primario e secondario nelle pazienti con iperespressione di HER2**

	lapatinib 1500 mg + letrozolo 2,5 mg	placebo + letrozolo 2,5 mg	Hazard Ratio	Odds Ratio
PFS mediano (settimane)	35,4 (24,1 – 39,4)	13,0 (12,0 – 23,7)	0,71 (IC: 0,53 – 0,96) p= 0,019	-
ORR	27,9% (19,8 – 37,2)	14,8% (8,7 – 22,9)	-	0,4 (IC: 0,2 – 0,9) p= 0,021

Pazienti che non iperesprimono HER2<sup>2</sup>

I dati precedenti non sono stati, invece, confermati nella popolazione di pazienti che non iperesprimevano HER2 (vedere tabella 2).

**Tabella 2. Endpoint primario e secondario nelle pazienti senza iperespressione di HER2**

	lapatinib 1500 mg + letrozolo 2,5 mg	placebo + letrozolo 2,5 mg	Hazard Ratio
PFS mediano (settimane)	59,7 (48,6 – 69,7)	58,3 (47,9 – 62,0)	0,90 (IC: 0,77 – 1,05) p= 0,188
ORR	32,6%	31,6%	-

Analisi ITT<sup>2</sup>

Complessivamente, il dato può essere riassunto come nella tabella 3 di seguito:

**Tabella 3. Analisi endpoint primario e secondario ITT**

	lapatinib 1500 mg + letrozolo 2,5 mg	placebo + letrozolo 2,5 mg	Hazard Ratio
PFS mediano (settimane)	47,6	43,2	0,86 (IC: 0,76 – 0,98) p= 0,026
ORR	33%	32%	-

**Sicurezza**

I dati di sicurezza si riferiscono ai pazienti che hanno ricevuto almeno un trattamento: 654 per il braccio trattato con lapatinib + letrozolo e 624 pazienti per il braccio trattato con placebo + letrozolo.

Una maggiore incidenza di eventi avversi è stata registrata per il gruppo trattato con l'associazione lapatinib + letrozolo rispetto al gruppo in monoterapia con il letrozolo (96% vs 86% rispettivamente).

Gli eventi avversi di maggior rilievo, che in alcuni casi si sono verificati con una incidenza tripla per l'associazione del lapatinib rispetto alla monoterapia (diarrea: 64% vs 20%; rash: 50% vs 15%), sono elencati nella tabella 2 sottostante:

**Tabella 2. Incidenza delle principali reazioni avverse**

Evento avverso	Numero (%) dei soggetti	
	lapatinib 1500 mg + letrozolo 2,5 mg (n=654)	placebo + letrozolo 2,5 mg (n= 624)
diarrea	419 (64)	124 (20)
rash cutaneo	328 (50)	93 (15)
epatotossicità	98 (15)	50 (8)
alterazioni delle unghie	73 (11)	6 (<1)
riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra	32 (5)	15 (2)
eventi polmonari	1 (<1)	0
<b>totale</b>	<b>533 (81)</b>	<b>228 (37)</b>

Inoltre, dall'analisi emerge che queste reazioni avverse sono correlate alle terapie poiché legate all'inibizione di EGFR o HER2 (ad es. diarrea e rash si manifestano per inibizione di EGFR; gli eventi cardiaci per inibizione di HER2).

Infine, il tasso totale di morte è uguale nei due trattamenti a confronto (37% ciascuno); analogamente, la prima causa di morte è stata per entrambi i bracci la progressione della malattia, che si è verificata nel 35% dei casi in ambo i gruppi.<sup>2-4</sup>

#### Costo\*

Una confezione di lapatinib contenente 70 compresse da 250 mg ha un prezzo di 1105,56 €.

Per l'indicazione in esame, la scheda tecnica del lapatinib prevede la somministrazione di 1500mg/die (6 compresse) del principio attivo. Il costo di un ciclo di terapia (21 giorni) con lapatinib è pari a 1989,54 €.

Una confezione di trastuzumab contenente 1 fiala da 150 mg ha un prezzo di 608,39 €.

Per l'indicazione in esame, la scheda tecnica del trastuzumab indica due possibili regimi terapeutici:

1. dose di carico di 8 mg/kg seguita da dose di mantenimento di 6 mg/kg ogni 3 settimane;
2. dose di carico di 4 mg/kg seguita da dose di mantenimento di 2 mg/kg ogni settimana.

Un ciclo di 21 giorni di trattamento con il trastuzumab, per una paziente di 70 kg, prevede la spesa di:

1. 2273,6 € per la dose di carico (con uno spreco di 40 mg pari a 162,4 €) + 1705,2 € per una dose di mantenimento al 21° giorno (con uno spreco di 30 mg pari a 121,8 €);
2. 1136,8 € per la dose di carico (con uno spreco di 20 mg pari a 81,2 €) + 1705,2 € per 3 dosi di mantenimento al 21° giorno (con uno spreco totale per le tre somministrazioni di 30 mg pari a 121,8 €)<sup>†</sup>.

#### Conclusioni

Nonostante i limiti dello studio clinico EGF30008, tra cui il mancato confronto con il trastuzumab, farmaco autorizzato per la medesima indicazione, la qualità delle evidenze a supporto del lapatinib appare moderata con un rapporto beneficio/rischio accettabile.

La CRF decide di recepire la nuova indicazione del lapatinib come farmaco di I linea in associazione a inibitori dell'aromatasi in donne in post-menopausa con malattia metastatica che iperesprime HER2, ER e/o PR positivo, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia.

\* Prezzo ex factory senza gli sconti obbligatori previsti.

<sup>†</sup> Nell'analisi dei costi non è stato considerata la terapia in associazione a base di inibitore dell'aromatasi in quanto prevista per entrambi i principi attivi al medesimo schema posologico.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

**Bibliografia**

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Tyverb. Procedure Doc.Ref.:EMA/CHMP/125079/2010.
2. Johnston S. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538-5546.
3. Curran MP. Lapatinib in postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-positive metastatic breast cancer. *Drugs* 2010; 70(11): 1411-1422.
4. Sherril B. et al. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in comparison with lapatinib. *Oncologist* 2010; 15(9): 944-953.

Documento approvato nella seduta della CRF del 22 settembre 2011



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490 dell'11 aprile 2011)

*Documento relativo a:*

OFATUMUMAB

Settembre 2011

## Ofatumumab

### Indicazioni registrate

Ofatumumab è indicato nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) nei pazienti refrattari a fludarabina e alemtuzumab.

Il trattamento prevede 8 somministrazioni e.v. settimanali seguito da 4 somministrazioni mensili. La prima dose è di 300 mg, le successive dosi (dosi 2-12) sono di 2000 mg. E' raccomandata la premedicazione con antiistaminici, paracetamolo e steroidi.

### Trattamento di riferimento disponibile

L'aggiunta di un anticorpo monoclonale anti CD20 (rituximab) alla migliore combinazione chemioterapica disponibile (fludarabina e ciclofosfamide) aumenta significativamente la percentuale di risposta e la progressione libera da malattia sia in prima linea che in seconda linea. L'aggiunta di rituximab a fludarabina e ciclofosfamide in prima linea produce un miglioramento della sopravvivenza rispetto a fludarabina e ciclofosfamide da sole.

Nonostante la LLC risponda alla terapia di prima linea nel 60-90% dei casi, virtualmente tutti i pazienti ricadono, divengono refrattari al trattamento di seconda e di terza linea e soccombono alla progressione di malattia o alle infezioni che insorgono in seguito ad un profondo stato immunodepressivo.

La disponibilità di anticorpi monoclonali efficaci e poco tossici può rappresentare un'opportunità terapeutica in pazienti in fase avanzata di malattia.

#### a) Resistenza a fludarabina

L'anticorpo anti-CD52 alemtuzumab produce risposte nel 30-50% dei casi resistenti e recidivati dopo terapia con regimi contenenti fludarabina<sup>1</sup>. L'anticorpo monoclonale rituximab da solo non ha significativa attività clinica alle dosi di comune impiego, mentre a dosi più alte può produrre risposte in un 20% dei casi.<sup>2</sup> La combinazione di alte dosi di prednisone associate a rituximab ha prodotto un 78% di risposte in 37 pazienti.<sup>3</sup>

#### b) Resistenza a fludarabina e ad alemtuzumab (FA-ref)

Non vi è un trattamento standard per i pazienti FA-ref, in quanto si tratta di pazienti a prognosi severa e quasi sempre profondamente immunodepressi. I trattamenti impiegati in questi pazienti sono i più vari; in uno studio monocentrico è stata analizzata una casistica di 99 pazienti trattati con anticorpi monoclonali, agenti citostatici in monoterapia, regimi di combinazione includenti analoghi delle purine, regimi di combinazione intensivi (i.e. CHOP-like o regimi contenenti platino) e trapianto di midollo allogenico. Questi trattamenti hanno prodotto risposte nel 20-30% dei casi, un *time to treatment failure* mediano di 2-3 mesi e una sopravvivenza mediana di 9 mesi, con frequenti eventi avversi severi, tra i quali spiccano le infezioni gravi, osservate nel 54% dei casi. Sono state registrate morti precoci (entro due mesi dall'inizio del trattamento) nel 13% dei casi.<sup>4</sup>

### Meccanismo d'azione

Ofatumumab è un anticorpo anti CD20 che si lega ad un epitopo diverso rispetto a rituximab e induce una lisi complemento mediata più efficiente in vitro. Altri meccanismi d'azione sono rappresentati dalla *antibody-dependent cell-cytotoxicity* (ADCC) e, in misura minore, da lisi cellulare diretta.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

In uno studio di fase I/II, ofatumumab utilizzato alle dosi per le quali è stata poi ottenuta la registrazione ha indotto una risposta nel 50% dei pazienti con LLC recidivata o refrattaria.<sup>5</sup> In questo studio sono state registrate infezioni nel 51% dei pazienti, in larga prevalenza (88%) di grado 1-2.

In un successivo studio multicentrico internazionale<sup>6</sup> sono stati trattati 59 pazienti FA-ref aventi le caratteristiche riportate di seguito:

- età compresa tra 41-86 anni, mediana 64
- refrattarietà a fludarabina (almeno due cicli) e ad alemtuzumab (almeno 12 dosi)
- malattia progressiva secondo i criteri NCI

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- aspettativa di vita di almeno 6 mesi
- performance status ECOG compreso tra 0 e 2
- stadio avanzato (Rai III-IV) nel 54% dei casi
- linee di trattamento precedenti: 1-14 linee (mediana 5 linee).

I criteri di esclusione considerati sono stati:

- ECOG 3-4
- infezione attiva
- sierologia positiva per epatite B
- sindrome di Richter
- coinvolgimento del SNC
- cardiomiopatia sintomatica
- terapia anti LLC nelle 4 settimane precedenti o trapianto di midollo.

I dati di efficacia nei 59 pazienti sono riassumibili come di seguito:

- il 93% dei pazienti ha ricevuto almeno 8 somministrazioni, il 54% dei pazienti ha ricevuto tutte le 12 infusioni previste;
- risposte globali (complete + parziali), mantenute per almeno due mesi, nel 58% dei pazienti; il 31% dei pazienti ha avuto malattia stabile;
- le risposte erano indipendenti dall'età, dallo stadio, dal sottogruppo citogenetico, incluso il 17p- che includeva 17 pazienti, dalla precedente terapia con rituximab e con regimi contenenti fludarabina;
- tempo mediano alla risposta di 1,8 mesi;
- la risposta al trattamento si osservava entro 2 mesi nell'80% dei pazienti;
- i sintomi costituzionali scomparivano per almeno due mesi nel 48% dei pazienti, l'anemia e la piastrinopenia miglioravano nel 50% dei pazienti;
- la durata mediana della risposta misurata dal momento della comparsa della risposta stessa era di 7,1 mesi (95% CI, 3,7 a 7,6 mesi);
- la PFS (misurata dalla prima somministrazione di Ofatumumab) era di 5,7 mesi (95% CI 4,5 – 8,0 mesi);
- sopravvivenza mediana di 13,7 mesi. Sopravvivenza significativamente maggiore nei pazienti che avevano risposto al trattamento (mediana alla *landmark analysis* alla dodicesima settimana non raggiunta nei responder vs 9,8 mesi nei non responder, P=0,0424).

I dati di tossicità sono indicati qui di seguito:

- reazioni infusionali sono state osservate nel 64% dei pazienti, in prevalenza in occasione della prima e seconda infusione, <5% di queste era di grado 3-4,
- infezioni nel 20% dei pazienti; di grado 3-4 nel 12% dei pazienti;
- neutropenia nel 19% dei pazienti; di grado 3-4 nel 14% dei pazienti;
- tosse, diarrea, dispnea, rash cutaneo, febbre, nell'8% dei casi ciascuno, quasi sempre di grado 1-2
- astenia e nausea nel 5% dei pazienti, sempre di grado 1-2;
- anemia nel 3% dei pazienti, sempre di grado 1-2;
- cinque pazienti sono deceduti per infezione entro 30 giorni dalla sospensione del trattamento;
- altri 3 pazienti su 79 del gruppo bulky-fluda refractory, non incluso in questa valutazione, sono deceduti per infezione dopo 30 giorni dalla sospensione del trattamento;
- in tutto i decessi per infezione dei due gruppi (FA-ref e BF ref) erano 8/138 pazienti.

### *Considerazioni generali*

L'impiego di ofatumumab è registrato in un sottogruppo di pazienti affetti da LLC refrattaria ad almeno un regime contenente fludarabina e ad almeno un regime contenente alemtuzumab.



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

I pazienti aventi queste caratteristiche hanno ad oggi una bassa probabilità di ottenere una risposta con le terapie alternative disponibili e hanno una elevatissima probabilità di sviluppare infezioni severe. I livelli di linfociti CD4 circolanti dopo alemtuzumab rimangono bassi per 6-12 mesi dopo il termine del trattamento e, in genere, la PFS indotta da alemtuzumab in seconda linea nei pazienti refrattari a fludarabina è di pochi mesi. Quindi il paziente che progredisce e richiede terapia dopo aver sviluppato resistenza a fludarabina e ad alemtuzumab è profondamente immunodepresso.

### Costo

La scheda tecnica di ofatumumab indica di somministrare 300 mg come dose di carico e 2000 mg come dose di mantenimento. Lo schema infusionale prevede 8 infusioni settimanali consecutive, seguite 4-5 settimane dopo, da 4 infusioni mensili consecutive (ovvero ogni 4 settimane).

Il prezzo ex-factory<sup>a</sup> di una fiala contenente 100 mg è di 217,50 €; quindi, la dose di carico costa 652,51 € e ogni dose di mantenimento 4350,07 €.

### Conclusioni

La CRF, riconoscendo che studi randomizzati sono molto difficili da condurre in questo sottogruppo di pazienti ad alto rischio e per i quali non vi è una terapia standard, esprime parere favorevole all'inserimento di ofatumumab nel Prontuario Terapeutico Regionale, con la duplice raccomandazione di:

- a) offrire questa terapia ai pazienti che soddisfino i criteri di inclusione dello studio pubblicato da Wierda et al. su *J Clin Oncol* 2010; 28:1749-1755, riassunti nella tabella 1 di questo elaborato;
- b) monitorare la risposta dopo 2 mesi di trattamento per verificare l'opportunità della prosecuzione della terapia.

### Bibliografia

1. Stilgenbauer S et al. *J Clin Oncol* 2009; 27:3994-4001.
2. O'Brien S. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2165-2170.
3. Bowen DA et al, *Leuk Lymphoma* 2007; 48:2412-7.
4. Tam C et al; *Leuk Lymphoma* 2007; 48:1931-9.
5. Coiffier B et al. *Blood* 2008; 111: 1094.
6. Wierda et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:1749-1755.

Documento approvato nella seduta della CRF del 22 settembre 2011

---

<sup>a</sup> Senza lo sconto obbligatorio previsto per le strutture pubbliche.

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490/2011)

*Documento relativo a:*

INIBITORE UMANO DELLA C1-ESTERASI E ICATIBANT

Settembre 2011

## Inibitore umano della C1-esterasi e icatibant

### Indicazioni registrate

L'inibitore umano della C1-esterasi (C1-INH) e icatibant sono indicati per il trattamento degli episodi acuti di angioedema ereditario (AEE) tipo I e II.

- *C1-INH è indicato per il trattamento degli episodi acuti di angioedema ereditario di tipo I e II (hereditary angioedema, HAE).*
- *Icatibant è indicato per la terapia sintomatica degli attacchi acuti di angioedema ereditario (HAE) negli adulti (con carenza di inibitore esterasi C1).*

### Trattamento di riferimento disponibile

I farmaci C1-INH e icatibant sono impiegati nell'angioedema ereditario (AEE), malattia rara con una prevalenza stimata di 1:10.000 - 50.000, presente in tre differenti forme (tipo I, II e III). Le forme I e II sono causate da una mutazione del gene che codifica per il C1-INH, con conseguenti deficit quantitativi e/o funzionali di tale proteina. Il C1-INH è coinvolto in un processo a cascata che sopprime la produzione di callicreina e conseguentemente di bradichinina, sostanza vasoattiva che aumenta la permeabilità vascolare. La carenza quantitativa e/o funzionale di C1-INH porta a un'incontrollata permeabilità vascolare con attacchi ricorrenti e imprevedibili di angioedema che interessano in genere le estremità, il tratto gastrointestinale, gli organi genitali, il viso, l'orofaringe e la laringe.<sup>1</sup> L'edema laringeo può avere esito fatale.<sup>2</sup>

L'obiettivo della terapia farmacologica consiste nel trattamento degli attacchi acuti di AEE e nella riduzione dalla loro quantità e gravità.

I farmaci utilizzati per il trattamento degli attacchi acuti di AEE sono antistaminici, corticosteroidi o adrenalina, i cui benefici clinici sono ritenuti scarsi. È stato, inoltre, utilizzato plasma fresco congelato con un discreto successo.

Gli androgeni sintetici (ad es. danazolo) e gli antifibrinolitici (ad es. acido tranexamico) vengono invece impiegati, al di fuori delle indicazioni autorizzate, nella prevenzione degli attacchi, poiché impiegano diversi giorni per determinare il loro effetto.

### Meccanismo d'azione

Il trattamento dell'angioedema ereditario prevede un apporto esogeno del C1-INH carente e/o non correttamente funzionante, oppure, la riduzione dell'attività della bradichinina prodotta in eccesso, al fine di contrastare l'incontrollata permeabilità vascolare e l'angioedema.

Il C1-INH è una proteina del plasma antiangioedema che regola il sistema del complemento e della via di attivazione da contatto (via intrinseca), tramite l'inibizione della C1 esterasi.

L'icatibant è un antagonista selettivo e competitivo del recettore di tipo 2 (B2) della bradichinina, mediatore chiave nella patogenesi della sintomatologia clinica. Si tratta di un decapeptide sintetico con una struttura simile a quella della bradichinina, ma con 5 aminoacidi non-proteinogenici. Nell'AEE le aumentate concentrazioni di bradichinina rappresentano il mediatore chiave nella patogenesi della sintomatologia clinica.

### Evidenze disponibili per i farmaci in oggetto e loro trasferibilità

#### C1-INH

I dati clinici a supporto della registrazione provengono da 1 studio di fase III multicentrico randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 2 anni (studio IMPACT).<sup>3,4</sup> Sono stati coinvolti 125 pazienti con AEE di tipo I (87,1%) o II (12,9%) di età > 6 anni suddivisi in 3 bracci di trattamento: placebo (n=42), C1-INH 10U/kg (n=39) e C1-INH 20 U/kg (n=43).

Tutti i pazienti sono stati osservati per un minimo di 4 ore dal trattamento dell'attacco acuto di angioedema. Dopo le 4 ore, i pazienti senza miglioramento hanno ricevuto una seconda dose in doppio cieco: C1-INH 20 U/kg per i pazienti nel braccio del placebo, C-1 INH 10 U/kg per chi era già stato trattato con C1-INH 10 U/kg e placebo per i pazienti nel braccio del C1-INH 20 U/kg. La percentuale di soggetti che ha necessitato

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

della seconda dose è risultata pari al 57,1% per il gruppo placebo, 33,3% per il C-1 INH 10 U/kg e 18,6% per il C1-INH 20 U/kg.

L'endpoint primario era rappresentato dal tempo necessario, a partire dall'inizio del trattamento, per raggiungere il sollievo dai sintomi. Il sollievo dei sintomi era valutato a intervalli regolari, entro le 24 ore, tramite una scala analogica visiva (VAS). Gli endpoint secondari erano i seguenti: (a) tempo necessario alla completa risoluzione di tutti i sintomi; (b) proporzione di pazienti con un peggioramento di almeno 1 sintomo, entro le 2 e le 4 ore dall'inizio del trattamento, rispetto alle condizioni di partenza; (c) numero degli episodi di vomito entro le prime 4 ore dal trattamento.

Il braccio trattato con C1-INH 20 U/kg ha fatto registrare un tempo mediano di sollievo dai sintomi (endpoint primario) più breve rispetto al placebo (0,5 vs 1,5 ore;  $p=0,0025$ ). La percentuale di pazienti che ha riportato un sollievo dei sintomi a un'ora dal trattamento, è stata del 75% per il gruppo C1-INH 20 U/kg e del 40% per il gruppo placebo. Differenziando per la gravità dell'attacco (grave o moderato), sebbene non ci sia differenza statisticamente significativa tra le due tipologie, nel gruppo trattato con C1-INH 20 U/kg il tempo per raggiungere il sollievo era di 0,5 ore per gli attacchi gravi e 0,8 per quelli moderati, mentre nel gruppo placebo 13,5 e 1,3 rispettivamente.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, il tempo mediano per la risoluzione completa dei sintomi dell'angioedema è stato di 4,9 ore per il C1-INH 20 U/kg contro 7,8 ore del placebo ( $p=0,0237$ ). La proporzione di pazienti con un peggioramento di almeno 1 sintomo, entro 2-4 ore dall'inizio del trattamento, rispetto alle condizioni di partenza è stata molto più bassa con il C1-INH 20 U/kg (4,7%) che con il placebo (31%;  $p=0,0014$ ). Analogamente, il numero medio degli episodi di vomito verificatosi entro le prime 4 ore è stato di 0,1 con C1-INH 20 U/kg vs 0,8 con il placebo ( $p=0,0329$ ).

Il trattamento con il dosaggio più basso di C1-INH (10 U/kg), diversamente da quello 20 U/kg, non ha mostrato differenze statisticamente significative rispetto al placebo per l'endpoint primario (1,2 vs 1,5 ore;  $p=0,2731$ ).

### Icatibant

I dati clinici a supporto della registrazione provengono da 1 studio di fase II (JE049-2101), in aperto non controllato, che ha coinvolto 15 pazienti. Il farmaco è stato somministrato endovena (0,4 o 0,8 mg/kg) oppure sottocute (30 o 45 mg) a varie velocità. Lo studio ha mostrato che la somministrazione sc è meglio tollerata rispetto a quella ev. Inoltre, entrambi i dosaggi sc. hanno presentato risultati simili per tutti gli endpoint considerati (es. tempo mediano di inizio sollievo dei sintomi = 0,35 sec per 30 mg sc. vs 0,27 sec per 45 mg sc.).

Ai fini registrativi sono stati presentati anche 2 studi di fase III multicentrici randomizzati in doppio cieco, *double dummy*, a gruppi paralleli: studio JE049-2102 (FAST-2) e JE049-2103 (FAST-1).

Lo studio JE049-2102 ha coinvolto 74 pazienti suddivisi in 2 bracci di trattamento: icatibant 30 mg sc. (n=36) e acido tranexamico 3 g/die per 2 giorni per os. (n=38).

Lo studio JE049-2103 ha coinvolto 56 pazienti suddivisi in 2 bracci di trattamento: icatibant 30 mg sc. (n=27) e placebo (n=29).

L'endpoint primario in entrambi gli studi era il tempo mediano intercorso tra la somministrazione del farmaco e l'inizio del sollievo clinicamente significativo, definito come una riduzione dei sintomi pari al 30%. La valutazione è stata effettuata utilizzando una scala analogica visiva (VAS). Entrambi gli studi hanno valutato gli attacchi gravi e moderati a carico della cute, dell'addome e/o della laringe, considerando per ciascun paziente il sintomo principale.

Alla valutazione dell'endpoint primario icatibant è risultato più efficace dell'acido tranexamico (2 vs 12 ore;  $p<0,001$ ), ma non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa rispetto al placebo (2,5 vs 4,6 ore;  $p=0,142$ ).

Per quanto riguarda gli endpoint secondari comprendenti il miglioramento dei sintomi a 4 ore dalla somministrazione, la valutazione globale di tutti i sintomi da parte del medico e il tempo necessario per la completa risoluzione dell'attacco di AEE, icatibant si è dimostrato più efficace sia dell'acido tranexamico sia

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

del placebo. Tuttavia, la dose di acido tranexamico utilizzata come riferimento (3 g/die) non corrisponde alla dose massima autorizzata per questo farmaco (4,5 g/die).

D'altra parte, più pazienti appartenenti al gruppo placebo, rispetto a quelli trattati con icatibant, hanno avuto un ulteriore trattamento di emergenza entro 12 ore dal precedente attacco acuto non risolto (11 vs 3).<sup>5-7</sup>

### **Sicurezza**

#### C1-INH

I dati di sicurezza si riferiscono ai seguenti gruppi di pazienti: placebo (n=41), C1-INH 10 U/kg (n=39) e C1-INH 20 U/kg (n=46).

Gli eventi avversi più comuni sono stati: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e spasmi muscolari. In generale, la percentuale dei pazienti che ha manifestato una qualsiasi reazione avversa, entro 4 ore dall'inizio del trattamento, è stata molto più bassa con il C1-INH 20 U/kg (19,6%) rispetto al C1-INH 10 U/kg (25,6%) e al placebo (43,9%).

Non è stato segnalato nessun caso di trasmissione di virus (ad es. HIV, epatite).<sup>3,4</sup>

#### Icatibant

La maggior parte delle reazioni avverse osservate ha interessato il sito d'iniezione (eritema, edema, sensazione di calore o bruciore, prurito e/o dolore cutaneo). Queste reazioni sono state di lieve gravità, transitorie e si sono risolte spontaneamente.

Sebbene siano stati riportati 5 eventi di dolore toracico, non è stato evidenziato alcun nesso causale tra icatibant ed eventi cardiovascolari, e in caso di risomministrazione del farmaco (*rechallenge*) non sono stati registrati sintomi analoghi.<sup>5-7</sup>

Teoricamente, in condizioni di ischemia, un antagonista come icatibant potrebbe ridurre l'effetto protettivo della bradichinina e causare un deterioramento della funzione cardiaca e una riduzione del flusso ematico coronarico.<sup>5</sup> Per tale motivo, i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare sono stati esclusi dagli studi e la scheda tecnica del farmaco raccomanda "prudenza" nella somministrazione del farmaco nei pazienti con cardiopatia ischemica o angina pectoris instabile.<sup>8</sup>

### **Confezione e somministrazione**

#### C1-INH

Ogni fiala contiene 500 UI di un concentrato plasmatico pasteurizzato e liofilizzato, proveniente da un pool di plasma di donatori umani, da ricostituire prima della lenta infusione o iniezione endovenosa (4 ml/min). Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili, il prodotto contiene 50 U/ml di C1-INH. La conservazione del liofilizzato non deve essere a temperatura superiore ai 25 °C.<sup>8</sup>

Il farmaco deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico con esperienza di trattamenti con l'uso di C1-INH. (Classe di rimborsabilità: A; regime di fornitura: RR)

#### Icatibant

Ogni siringa pre-riempita contiene 30 mg di principio attivo in 3 ml di soluzione e deve essere somministrata lentamente per via sottocutanea nell'area addominale. La dose da somministrare è pari a 30 mg e può essere ripetuta dopo 6 ore in caso di ridotta efficacia. Non si possono somministrare più di 3 dosi di icatibant in 24 ore. La conservazione delle siringhe non deve essere a temperatura superiore ai 25 °C.<sup>8</sup>

L'icatibant deve essere somministrato da un professionista sanitario oppure può essere autosomministrato o essere somministrato dalla persona che si prende cura del paziente solo dopo essere stati addestrati nella tecnica di iniezione sottocutanea da parte di un professionista sanitario. La decisione di dare avvio all'autosomministrazione di icatibant può essere presa solo da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'AEE. (Classe di rimborsabilità: H; regime di fornitura: RR)

### **Costo**

#### C1-INH

La confezione disponibile in commercio di C1-INH contiene 500 UI e ha un prezzo al pubblico di 924,23 €. Alla posologia raccomandata di 20 UI/kg, per un paziente di 70 kg sono necessarie 3 confezioni per un totale di 1500 UI al costo di 2772,69 €. La dose massima è di 2000 UI (3696,92 €).<sup>8</sup>

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

### Icatibant

La confezione di icatibant disponibile in commercio contiene 30 mg, pari alla dose prevista dalla posologia, per un prezzo al pubblico di 2524,70 € La dose massima è di 90 mg (7574.10 €).<sup>8</sup>

### **Conclusioni**

I risultati degli studi registrativi di entrambi i farmaci si riferiscono a endpoint surrogati. Tuttavia, l'endpoint primario impiegato in tutti gli studi di fase III (tempo tra la somministrazione del farmaco e l'inizio del sollievo dai sintomi valutato tramite la VAS) è una misura validata per l'AEE.<sup>5,9</sup> Occorre precisare che in nessuno degli studi clinici dell'icatibant è stato scelto come confronto il C1-INH, farmaco già disponibile e impiegato per l'AEE.

I dati di sicurezza, ad oggi disponibili per entrambi i farmaci, sono limitati. Un'importante differenza in termini di sicurezza, è rappresentata dal fatto che per C1-INH vi è il potenziale rischio di infezioni virali, in quanto si tratta di concentrato plasmatico proveniente da donatori umani. D'altra parte, l'icatibant deve essere usato con cautela in soggetti con patologie cardiache, a causa delle temute influenze sulla funzione cardiaca. Inoltre, il C1-INH è prescrivibile anche a pazienti <18 anni a differenza dell'icatibant.

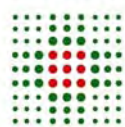
Nel confronto dei costi delle due terapie, l'icatibant, a dosi standard, presenta un costo di circa 250 € inferiore rispetto al C1-INH.

Nonostante i limiti degli studi clinici e le scarse informazioni sulla sicurezza, la CRF ritiene opportuno mantenere in PTR il C1-INH e inserire icatibant. Come già previsto per il C1-INH, anche la prescrizione di icatibant è vincolata a un Piano Terapeutico redatto su modello standard e riservato a Centri autorizzati per prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia dell'AEE (Codice malattia: RC0190).

### **Bibliografia**

1. The Medical Letter – n.20 del 15 ottobre 2010.
2. Klobus Breda A. Angioedema ereditario. Database malattie rare Mario Negri.
3. Public Assessment Report Berinert. DE/H/0481/001MR.
4. Timothy J. Craig et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Oct;124(4):801-8.
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Firazyr. Procedure Doc.Ref.:EMA/CHMP/350457/2008.
6. Informazioni sui farmaci 2009.
7. Dialogo sui farmaci n.2/2010.
8. Compendio Farmaceutico Farmadati – aggiornato al n.78 del 28.04.2011.
9. John E. Gallagher et al. Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Of Emerg Med* 2002 Jul;20(4):287-90.

Documento approvato nella seduta della CRF del 22 settembre 2011



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Romiplostim  
Eltrombopag***

***Nella porpora trombocitopenica immunitaria  
(PTI) idiopatica***

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazioni d'uso n. 12  
Settembre 2011

**Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali**

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Baccarani Michele - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi*  
Torelli Giuseppe - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Policlinico di Modena*  
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova – Az. Osp. Reggio Emilia*  
Rizzoli Vittorio - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*  
Mangoni Marcellina - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*  
Zaccaria Alfonso - *Ematologia, Ospedale di Ravenna - Az. USL Ravenna*  
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S.Anna Az. Osp. - Univ. di Ferrara*  
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*  
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modèa, Polclinico.*  
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizia - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Milandri Carlo - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Hospice Seràgnoli, Bologna*  
Viani Nilla - *Farmacista, Area Vasta Emilia Nord (AVEN)*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

## Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Romiplostim Eltrombopag. Porpora trombocitopenica immunitaria (PTI) idiopatica. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, settembre 2011*



## Premessa

Il trattamento della Porpora Trombocitopenica Idiopatica prevede l'impiego di corticosteroidi ed Immunoglobuline (IVIg) ed anti-D in prima linea. I trattamenti di seconda linea prevedono l'impiego di una moltitudine di approcci terapeutici: splenectomia che produce lunghe remissioni 60-80% a 5-6 anni (Schwartz J et Al. Am J Hematol 2003;72:94-98), azatioprina, ciclosporina, rituximab (attualmente incluso nella Legge 648 per questa indicazione), danazolo, dapsone oltre a romiplostim e ad eltrombopag.

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

### Romiplostim

Nplate® è indicato in pazienti adulti affetti da porpora **trombocitopenica immunitaria (idiopatica)** cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline).

Nplate® può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti **non splenectomizzati** per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

### Eltrombopag

Revolade® è indicato in pazienti adulti affetti da **porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica)** cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono **refrattari ad altri trattamenti** (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline).

Revolade® può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti **non splenectomizzati** precedentemente trattati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

Entrambi designati da EMA come farmaci orfani

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito Clinico 1

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline), è raccomandabile l'impiego di **romiplostim**?

### Raccomandazione

Negativa  
debole

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati**, refrattari ad altri trattamenti, il romiplostim, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

*evidenze considerate di qualità molto bassa* ★☆☆☆

*rapporto benefici/rischi incerto* 😊

### Quesito Clinico 2

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, è raccomandabile l'impiego di **romiplostim**?

### Raccomandazione

Negativa\*

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, il romiplostim, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

*evidenze considerate di qualità molto bassa* ★☆☆☆

*rapporto benefici/rischi incerto* 😊

\* Il panel si è diviso equamente fra negativa debole e negativa forte

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito Clinico 3

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline), è raccomandabile l'impiego di **eltrombopag**?

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti, eltrombopag, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità bassa** ★★☆☆☆

**rapporto benefici/rischi incerto** 😊

### Quesito Clinico 4

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, è raccomandabile l'impiego di **eltrombopag**?

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, eltrombopag, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità bassa** ★★☆☆☆

**rapporto benefici/rischi incerto** 😊

### Indicatore di monitoraggio:

La malattia ha una prevalenza di 10 – 20 casi ogni 100.000/abitanti con un'incidenza di 1 – 4 casi ogni 100.000/abitanti anno.

La percentuale attesa di pazienti candidabili al trattamento con i fattori di crescita piastrinica (romiplostim o eltrombopag) in Regione Emilia-Romagna è al di sotto del 20% dei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica).

## Indice

Presentazione	pag. 6
Contesto clinico	pag. 6
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro</b>	pag. 7
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	pag. 10
Bibliografia	pag. 13
Appendice 1. Metodologia	pag. 10
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	pag. 15
Appendice 3. Tabelle delle evidenze	pag. 16

## Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo dei fattori di crescita piastrinica romiplostim ed eltrombopag, nella porpora trombocitopenica immunitaria idiopatica, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci onco-ematologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Contesto clinico

Il trattamento della Porpora Trombocitopenica Idiopatica prevede l'impiego di corticosteroidi ed Immunoglobuline (IVIg) ed anti-D in prima linea. I trattamenti di seconda linea prevedono l'impiego di una moltitudine di approcci terapeutici: splenectomia che produce lunghe remissioni 60-80% a 5-6 anni (Schwartz J et Al. Am J Hematol 2003;72:94-98), azatioprina, ciclosporina, rituximab (attualmente incluso nella Legge 648 per questa indicazione), danazolo, dapsone oltre a romiplostim e ad eltrombopag.

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

### Romiplostim

Nplate® è indicato in pazienti adulti affetti da porpora **trombocitopenica immunitaria (idiopatica)** cronca (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline).

Nplate® può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti **non splenectomizzati** per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

### Eltrombopag

Revolade® è indicato in pazienti adulti affetti da **porpora trombocitopenica immunitaria** (idiopatica) cronca (PTI) **splenectomizzati** che sono **refrattari ad altri trattamenti** (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline).

Revolade® può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti **non splenectomizzati** precedentemente trattati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

**Quesito Clinico 1** Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corti-costeroidi, immunoglobuline), è raccomandabile l'impiego di **romiplostim**?

**Quesito Clinico 2** Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, è raccomandabile l'impiego di **romiplostim**?

### Evidenze disponibili: Romiplostim

Gli studi randomizzati e controllati, di fase III, disponibili per romiplostim sono 3 di cui due riportati in una pubblicazione unica data la similitudine del disegno di studio e della popolazione studiata (Kuter, *Lancet* 2008 e Kuter, *N Eng J Med* 2010).

#### Kuter DJ et Al. (*Lancet* 2008)

I due studi in doppio cieco, double dummy, valutano l'efficacia e la sicurezza di romiplostim (1 mcg/kg/sett. per via sottocutanea fino a raggiungimento di una conta piastrinica da  $5$  a  $200 \times 10^9/L$ ) rispetto a placebo in due popolazioni di pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica: splenectomizzati e non splenectomizzati per un totale di 125 pazienti. Entrambi gli studi hanno come esito principale la risposta piastrinica duratura (mantenimento della conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9 /L$ ) per almeno 6 settimane). L'esito è stato raggiunto nel 38% dei pazienti splenectomizzati trattati con romiplostim rispetto a nessun effetto nel gruppo placebo; anche fra i pazienti non splenectomizzati l'effetto è stato raggiunto per 25% nel gruppo romiplostim e per un 5% nel gruppo placebo. Gli eventi avversi, presentati in modo cumulativo tra i due studi, sono risultati sovrapponibili nei due bracci di trattamento.

#### Kuter DJ et Al. (*N Eng J Med* 2010)

Il terzo e più recente studio è uno studio in aperto che valuta l'efficacia e la sicurezza di romiplostim (3 mcg/kg/sett. per via sottocutanea fino a raggiungimento di una conta piastrinica da  $5$  a  $200 \times 10^9/L$ ) rispetto alla terapia convenzionale su una popolazione di pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica non splenectomizzati (234 pazienti). Lo studio mostra a 52 settimane un'incidenza di fallimento di terapia più bassa nel gruppo di trattamento con romiplostim rispetto alla terapia convenzionale, rispettivamente 11% vs 30% (OR= 0.31; 95%CI: 0.15-0.61) e un'incidenza di splenectomia rispettivamente del 9% vs 36% (OR= 0.17; 95%CI: 0.08-0.35), esiti co-primari. Gli eventi avversi riportati nel corso dello studio evidenziano una minore incidenza di eventi emorragici a favore del gruppo di trattamento con romiplostim e complessivamente un minor numero di eventi avversi gravi nel gruppo di intervento rispetto a quello con terapia convenzionale.

Romiplostim				
Ref.	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
<i>Kuter et al, Lancet 2008</i>	Romiplostim s.c. 1 mcg/kg/sett (42 pz splenectomizzati; 41pz NON splenectomizzati)	Placebo (21 pz splenectomizzati; 21 pz NON splenectomizzati)	Risposta piastrinica duratura	-Risposta piastrinica transitoria; -Frequenza di risposta piastrinica (duratura+ transitoria); -Num di risposte settimanali; - Proporzione di paz che necessitano terapia rescue; -Frequenza e durata di risposta piastrinica con dose stabile di farmaco
<i>Kuter et al, NEJM 2010</i>	Romiplostim s.c. 3 mcg/kg/sett (solo pz NON splenectomizzati n. 157)	Standard of care (solo pz NON splenectomizzati n. 77)	- Incidenza di fallimento terapia - Incidenza di splenectomia	-Tempo alla splenectomia - Conta piastrinica, risposta piastrinica ( $>50 \times 10^9$ a un controllo) -Qualità di vita -Safety end points: sanguinamenti, trasfusioni, esami di laboratorio

**Quesito  
Clinico 3**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline), è raccomandabile l'impiego di **eltrombopag**?

**Quesito  
Clinico 4**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, è raccomandabile l'impiego di **eltrombopag**?

**Evidenze disponibili: eltrombopag**

Gli studi randomizzati controllati disponibili per eltrombopag, molecola ad uso orale, agonista non peptidico del recettore per la trombopoietina, sono tre.

**Busse, N Eng J Med 2007**

E' uno studio di fase II, dose finding, che mostra l'incremento piastrinico con l'utilizzo di eltrombopag a 50 e 75 mg/die e un profilo di sicurezza favorevole.

**Busse, Lancet 2009**

Studio di fase III, randomizzato (2:1), in doppio cieco, in cui eltrombopag alla dose di 50 mg/die viene confrontato verso placebo in aggiunta alla terapia standard, per sei settimane. Sono stati randomizzati 114 pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica da almeno 6 mesi e che avevano effettuato in precedenza almeno un trattamento e con una conta piastrinica inferiore a 30.000 per  $\mu\text{L}$ ; circa il 39% dei pazienti era splenectomizzato al basale. La risposta piastrinica ovvero la proporzione di pazienti che ha raggiunto una conta piastrinica  $> 50.000$  piastrine per  $\mu\text{L}$  al 43° giorno è stata raggiunta nel 59% dei pazienti trattati con eltrombopag e nel 16% dei pazienti trattati con placebo (OR= 9.61; 95%CI: 3,31-27,86). Gli eventi emorragici si sono verificati con minore frequenza nel gruppo eltrombopag che nel gruppo placebo sia al 43° giorno (39% vs 60% OR= 0.27; 95% CI: 0.09-0.88) che in tutto il periodo dello studio, 61% vs 49% (OR=0,49; 95% CI: 0,26-0,89). La frequenza degli eventi avversi registrati nel corso dello studio e il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi sono risultati sovrapponibili nei due bracci.

<b>Eltrombopag</b>				
<b>Ref.</b>	<b>Intervento</b>	<b>Controllo</b>	<b>Esito principale</b>	<b>Esiti secondari</b>
<i>Busse et Al, NEJM 2007; dose-finding</i>	Eltrombopag 30 mg (30 pz) Eltrombopag 50 mg (30 pz) Eltrombopag 75 mg (28 pz)	Placebo (29 pz)	Conta piastrinica $\geq 50.000$ per $\text{mm}^3$ al 43°gg	- Sangunamenti - Livelli di trombopoietina sierica - QoL
<i>Busse et Al, Lancet 2009;</i>	Eltrombopag 50 mg (76 pz, di cui 34 passati successivamente a 75 mg)	Placebo (38 pz)	Proporzione pz con conta piastrinica $\geq 50.000$ per $\text{mL}$ al 43° gg	- Conta piastrinica - Probabilità di rispondere durante la 2°-6° settimana - Proporzione pz con conta piastrinica $\geq 50.000$ per $\text{mL}$ al 43° gg e almeno doppio rispetto al vaselina - Incidenza di sanguinamenti - Sicurezza e tollerabilità
<i>Cheng G, Lancet 2011</i>	Eltrombopag 50 mg (135 pz)	Placebo (106 pz)	probabilità di risposta a eltrombopag vs placebo	- Conta piastrinica mediana - Proporzione pz che rispondono al 75% delle valutazioni - N. medio di settimane di risposta - N. massimo di settimane di risposta continua - Sanguinamenti - Riduzione dei trattamenti per la PTI rispetto al vaselina - Uso di terapia di salvataggio

### Cheng, Lancet 2011

E' un RCT di fase III, in doppio cieco, in cui 197 pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica, diagnosticata da almeno 6 mesi e già precedentemente trattati per la stessa, vengono randomizzati, in rapporto 2:1, a ricevere eltrombopag 50 mg/die per os o placebo per un periodo di 6 mesi. Circa il 50% dei pazienti inclusi nello studio avevano ricevuto terapie concomitanti per la PTI (per 80% più di due trattamenti) ed erano splenectomizzati per circa il 35%. L'esito principale, l'odds di risposta a 6 mesi ovvero la proporzione di pazienti che a 6 mesi raggiungeva una conta piastrinica fra 50.000 e 400.000 per  $\mu\text{L}$ , è stato raggiunto per il 79% nel gruppo eltrombopag rispetto ad un 28% del gruppo placebo (OR= 8,2; 99% CI: 3.59-18.73). Tale risultato era indipendente dallo stato di splenectomia, dalla conta piastrinica basale o dai farmaci utilizzati al basale. Inoltre nei pazienti in trattamento con eltrombopag si è osservata una minore frequenza degli eventi emorragici clinicamente rilevanti (grado 2-4 della scala WHO) rispetto al braccio placebo (OR=0.35; 95%CI: 0.19-0.64). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i pazienti in trattamento con eltrombopag hanno riportato rispetto al gruppo placebo una maggiore incidenza di eventi tromboembolici (2% vs 0%), di aumento di ALT (7% vs 3%), di nausea (12% vs 7%) e vomito (7% vs 2%); mentre gli eventi emorragici gravi, sia in corso di trattamento che nel periodo post trattamento, si sono presentati in percentuale maggiore nel braccio placebo (eltrombopag <1% e 1%, placebo 7% e 2%).

### Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili secondo i criteri GRADE: romiplostim ed eltrombopag

#### Risk of bias

Gli studi clinici di entrambi i farmaci non hanno come end-point primario la riduzione delle manifestazioni emorragiche che è l'obiettivo terapeutico fondamentale del trattamento della Porpora Trombocitopenica Immune. Solo eltrombopag ha studi con le manifestazioni emorragiche come end point secondario. Negli studi di Romiplostim i sanguinamenti sono considerati nell'ambito della safety e non come end point di efficacia.

#### Trasferibilità nella pratica clinica:

Nella pratica clinica i pazienti non responders a corticosteroidi ed immunoglobuline vengono trattati con immunosoppressori (rituximab, azatioprina, ciclosporina ecc.) prima di ipotizzare un trattamento con fattori di crescita piastrinici (eltrombopag e romiplostim).

**Coerenza fra studi:** niente da rilevare

**Stime imprecise:** niente da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

#### In conclusione:

Il Panel ha esaminato gli studi disponibili giudicando la qualità delle evidenze di **romiplostim MOLTO BASSA**. Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato di 3 punti:

- **2 punti** per mancanza del vero obiettivo del trattamento di questa patologia (rappresentato dalla riduzione degli eventi emorragici) tra gli end-point primari e secondari degli studi registrati;

- **1 punto** per problemi di trasferibilità alla pratica clinica in quanto gli studi registrativi contro placebo non consentono un confronto rispetto alle numerose opzioni disponibili, attualmente preferibili.

La qualità delle evidenze è stata giudicata **per eltrombopag BASSA**. Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato di 2 punti:

**1 punto** per mancanza del vero obiettivo del trattamento di questa patologia (rappresentato dalla riduzione degli eventi emorragici) tra gli end point primari (presente solo tra quelli secondari);

**1 punto** per problemi di trasferibilità alla pratica clinica in quanto gli studi registrati contro placebo non consentono un confronto rispetto alle numerose opzioni disponibili, attualmente preferibili.

**In conclusione gli studi su romiplostim sono stati considerati di qualità molto bassa, mentre quelli su eltrombopag di qualità bassa.**

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

### Quesito 1

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **romiplostim nei pazienti splenectomizzati**

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dalla maggior parte dei membri presenti del panel INCERTO (12 membri incerto e 2 sfavorevole).

*Forza della  
raccomanda-  
zione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** 11 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 3 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte".

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati**, refrattari ad altri trattamenti, il romiplostim, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità molto bassa** ★☆☆☆☆

**rapporto benefici/rischi incerto** 😊

### Quesito 2

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **romiplostim nei pazienti NON splenectomizzati**

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato all'unanimità dai 14 membri del panel presenti INCERTO

*Forza della  
raccomanda-  
zione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA**. I membri sono si sono equamente divisi fra il giudizio di "negativa debole" e di "negativa forte".

### Raccomandazione

**Negativa\***

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, il romiplostim, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità molto bassa** ★☆☆☆☆

**rapporto benefici/rischi incerto** 😊



### Quesito 3

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **eltrombopag nei pazienti splenectomizzati**

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dalla maggior parte dei membri presenti del panel INCERTO (10 membri incerto e 4 sfavorevole).

*Forza della  
raccomanda-  
zione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. 13 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 1 membro ha espresso un giudizio di "negativa forte".

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti, eltrombopag, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

*evidenze considerate di qualità bassa* ★★☆☆

*rapporto benefici/rischi incerto* 😊

### Quesito 4

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **eltrombopag nei pazienti NON splenectomizzati**

*Bilancio  
Benefici rischi  
INCERTO*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato dalla maggior parte dei 14 membri del panel presenti INCERTO (12 membri incerto e 2 sfavorevole).

*Forza della  
raccomanda-  
zione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. 8 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 5 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte".

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, eltrombopag, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

*evidenze considerate di qualità bassa* ★★☆☆

*rapporto benefici/rischi incerto* 😊

### Motivazione e commenti/considerazioni del Panel:

Il panel ha valutato i due nuovi fattori di crescita piastrinica (romiplostim e eltrombopag) considerando i limiti metodologici degli studi (contro placebo e di breve durata) nonché la carenza di dati sugli eventi emorragici (qualità delle evidenze complessivamente molto bassa) ha giudicato il rapporto benefici/rischi come incerto e ha formulato una raccomandazione negativa riservandoli ai pazienti che non hanno risposto agli altri trattamenti disponibili (in particolare, steroidi e immunoglobuline e immunosoppressori (azatioprina, ciclosporina e rituximab)).

Il Panel ha inoltre evidenziato il fatto che si tratta di una patologia a lungo decorso e sottoposta a trattamenti cronici e prolungati: pertanto il ruolo in terapia dei fattori di crescita piastrinici resta da definirsi.

Per tutte queste ragioni il panel ha ritenuto che questi farmaci siano da utilizzarsi dopo aver impiegato i numerosi trattamenti di uso consolidato e di documentata efficacia disponibili. (Blood, Jan 2010, vol 115, n° 2)

I due farmaci, pur avendo un meccanismo d'azione simile, presentano piccole differenze:

- **Eltrombopag** è somministrabile per via orale, **romiplostim** per via parenterale;
- Negli studi su eltrombopag le manifestazioni emorragiche sono considerate tra gli end point secondari; negli studi sul romiplostim le manifestazioni emorragiche sono considerate nell'ambito della sicurezza del farmaco e non nell'ambito dell'efficacia come invece li ha considerate il panel.

### Indicatori di monitoraggio:

La malattia ha una prevalenza di 10 – 20 casi ogni 100.000/abitanti con un'incidenza di 1 – 4 casi ogni 100.000/abitanti anno.

La percentuale attesa di pazienti candidabili al trattamento con i fattori di crescita piastrinica (romiplostim o eltrombopag) in Regione Emilia-Romagna è al di sotto del 20% dei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica).

## Bibliografia

EMA – Romiplostim scientific discussion  
Doc.Ref.: EMEA/654269/2008

EMA – Eltrombopag scientific discussion  
Doc.Ref.: EMA/CHMP/279276/2010

Schwartz J. et Al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003;72:94-98

Neunert C, et Al. the American Society of Hematology 2011 evidence based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190-4207

Kuter D.J.et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395–403

Kuter D.J.et al. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune

Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-99.

Bussel JB et Al. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2007;357:2237-47.

Bussel JB et Al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641–48

Cheng G. et Al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393–402

*Blood, Jan 2010, vol 115, n° 2*

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta ★★★★★

moderata ★★★★★

bassa ★★★★★

Molto bassa ★★★★★

#### Valutazione benefici/rischi:

😊 favorevole

😐 incerto

☹ sfavorevole

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di romiplostim ed eltrombopag
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

## Appendice 2.

### Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di romiplostim ed eltrombopag

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante (1-3)/importante (4-6) /critico o essenziale (7-9). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

<b>Esiti di beneficio</b>	<b>mediana</b>	<b>importanza</b>
Manifestazioni emorragiche maggiori	8	Critico
Risposta piastrinica duratura ( $\geq$ 6 settimane)	7	Critico
Sopravvivenza globale (overall survival)	6	Importante
Manifestazioni emorragiche minori	6	Importante
Conta piastrinica	6	Importante
Qualità della vita	6	Importante
<b>Esiti di tossicità generale e specifica</b>	<b>mediana</b>	<b>importanza</b>
Mortalità correlabile al trattamento	8	Critico
Tossicità di grado III o IV	7	Critico
Eventi trombo-embolici	7	Critico
Interruzione del trattamento per EA ematologici	6	Importante
Aumento della reticolina nel midollo osseo	6	Importante

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

## Appendice 3. Tabelle delle evidenze

Tabella 1:

sintesi dei benefici di **romiplostim** in pazienti **splenectomizzati e non**. Kuter et Al. *Lancet* 2008

Ref. Kuter D. et Al. <i>Lancet</i> 2008;371:395-403 EPAR→ 20030105 E 20030212					
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio		Controllo	Intervento	durata
2 RCT fase III , doppio cieco (double dummy);  Rapporto di randomizzazione 2:1	<b>Pazienti ITP splenectomizzati refrattari</b>	<b>Pazienti ITP non splenectomizzati</b>	n=21 (pz splenectomizzati)	n=42 (pz splenectomizzati)	36 settimane o conta piastrinica inferiore a $50 \times 10^9/L$
	63 pazienti affetti da ITP, splenectomizzati, refrattari ad altri trattamenti, con una conta piastrinica media inferiore a $30 \times 10^9/L$ .	62 pazienti affetti da ITP non splenectomizzati con una conta piastrinica media inferiore a $30 \times 10^9 /L$ .	n=21 (pz non splenectomizzati)	n=41 (pz non splenectomizzati)	
	<b>Età:</b> 56 (26-72),51(27-88) <b>Donne:</b> 11(52%)27 (64%) <b>Gruppo etnico:</b> Caucasici→19 (91%),34 (81%) Afro-Americani→2 (10%),3 (7%) Latino-Americani→0,3 (7%) Altro→0,2 (5%) <b>Peso (kg):</b> 89 (57-169), 77(45-138)aa <b>Durata dell'ITP(dalla diagnosi):</b> 8,50 (1.1-31.4),7.75(0.6-44.8) aa <b>≥ 3 trattamenti precedenti:</b> 20 (95%),39 (93%) <b>Conta piastrinica (<math>10^9 /L</math>):</b> 15(2-28),14(3-29) <b>Concentrazione trombopoietina (pg/mL):</b> 124 (31-744),113 (31-586) <b>Pazienti che ricevono terapia ITP concomitante:</b> 6(29%),12(29%)	<b>Età:</b> 46 (23-88),52(21-80) <b>Donne:</b> 16 (76%)27 (66%) <b>Gruppo etnico:</b> Caucasici→18 (86%),31 (76%) Afro-Americani→1 (5%),3 (7%) Latino-Americani→2 (10%),3 (7%) Altro→0, 4 (10%) <b>Peso (kg):</b> 71(52-123), 78 (44-134)aa <b>Durata dell'ITP (dalla diagnosi):</b> 1.6 (0.1-16.2), 2.20 (0.1-31.6)aa <b>≥ 3 trattamenti precedenti:</b> 5 (24%), 15 (37%) <b>Conta piastrinica (<math>10^9 /L</math>):</b> 19(5-31),19 (2-29) <b>Concentrazione trombopoietina (pg/mL):</b> 81(31-1848),94 (31-1228) <b>Pazienti che ricevono terapia ITP concomitante:</b> 10 (48%), 11 (27%)	Placebo	<b>Romiplostim</b> 1µg/kg 1 volta a settimana s.c. fino a raggiungimento conta piastrinica di da $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$	

ESITI	PAZIENTI SPLENECTOMIZZATI REFRATTARI			PAZIENTI NON SPLENECTOMIZZATI			TUTTA LA POPOLAZIONE (SPLENECTOMIZZATI E NON)		
	Controllo n=21 n (%)	Intervento n=42 n (%)	P (IC 95%)	Controllo n=21 n (%)	Intervento n=41 n (%)	P (IC 95%)	Controllo n=42 n (%)	Intervento n=83 n (%)	P (IC 95%)
Risposta duratura della conta piastrinica (Esito primario) ( $\geq 50 \times 10^9 /L$ per almeno 6 mesi)	0 (0%)	16 (38%)	0.0013 (23.4-52.8)	1 (5%)	25 (61.0%)	N.R.	1 (2%)	41 (49%)	N.D.
<b>Esiti secondari</b>									
Risposta piastrinica completa	0 (0%)	33 (78.6%)	< 0.0001	3 (14.3%)	36 (87.8%)	< 0.0001	3 (7.1%)	69 (83.1%)	< 0.0001
	n. settimane	n. settimane		n. settimane	n. settimane		n. settimane	n. settimane	
Num medio di sett. con risposta piastrinica completa	0.2	12.3	< 0.0001	1.3	15.2	< 0.0001	0.8	13.8	< 0.0001
Pazienti che ricevono terapie rescue (Esito secondario)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Tutti i pazienti	12 (57.1%)	11 (26.2%)	0.0175	13 (61.9%)	7 (17.1%)	= 0.0004	25 (59.5%)	18 (21.7%)	< 0.0001

Note:NR= Non riportato

Tabella 2:

sintesi dei rischi associati a **romiplostim in pazienti splenectomizzati e non**. Kuter et Al. *Lancet* 2008

	Tutti i pazienti affetti da ITP (splenectomizzati refrattari e non splenectomizzati)	
<b>Rischi/Eventi avversi con frequenza &gt; 10%</b>	<b>Placebo (n=41)</b>	<b>Romiplostim (n=84)</b>
Mal di testa	13 (32%)	29 (35%)
Astenia	12 (29%)	28 (33%)
Epistassi	10 (24%)	27 (32%)
Artralgia	8 (20%)	22 (26%)
Contusioni	10 (24%)	21 (25%)
Petecchie	9 (22%)	14 (17%)
Diarrea	6 (15%)	14 (17%)
Infezioni delle alte vie aeree	5 (12%)	14 (17%)
Vertigini	0	14 (17%)
Insonnia	3 (7%)	13 (16%)
Mialgia	1 (2%)	12 (14%)
Mal di schiena	4 (10%)	11 (13%)
Nausea	4 (10%)	11 (13%)
Dolore alle estremità	2 (5%)	11 (13%)
Tosse	7 (17%)	10 (12%)
Ansia	5 (12%)	9 (11%)
Sanguinamento gengivale	5 (12%)	9 (11%)
Dolore addominale	0	9 (11%)
Nasofaringite	7 (17%)	7 (8%)
Ecchimosi	6 (15%)	6 (7%)
<b>Altri</b>		
Eventi emorragici importanti	5 (12%)	6 (7%)
EA correlati al trattamento	2*	

\* 1 caso di aumento della reticolina midollare e un caso di malattia vascolare periferica e fibrillazione atriale

Tabella 3:

sintesi dei benefici e dei rischi associati a romiplostim in pazienti non splenectomizzati. Kuter et Al. *N Eng J Med* 2010

Ref. Kuter D.J. et al. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. <i>N Engl J Med</i> 2010;363:1899-99.				
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Intervento	Controllo	Durata dello studio: 52 settimane
RCT di fase III, randomizzato (2:1) in aperto, multicentrico internazionale.	234 pazienti con Porpora trombocitopenica immunitaria Non splenectomizzati  Età mediana → 57 aa Sesso: femmine → 56% Origine etnica: Caucasici → 88% Afro-Americani → <3% ispanici → 6% Altro → 3%  Durata della PTI (dalla diagnosi): media → 2,1 aa Conta piastrinica: mediana → 29 x10 <sup>9</sup> /L	N =157          <b>Romiplostim s.c.</b> (3 mcg/Kg a sett. Per raggiungere una conta piastrinica da 50 a 200x 10 <sup>9</sup> /L)	N =77          <b>Terapia Standard</b>	<b>Criteri GRADE</b> (valutazione qualitativa):  <ul style="list-style-type: none"> <li>⊖ problemi di validità interna</li> <li>⊖ problemi di trasferibilità</li> <li>⊖ problemi di coerenza tra studi</li> <li>⊖ problemi di stime imprecise</li> <li>⊖ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo</li> <li>⊖ problemi legati alla mancata pubblicazione</li> </ul>
<b>BENEFICI</b>				
Incidenza del fallimento di terapia (co-primario)		Intervento n =157 pz	Controllo n = 77 pz	OR (IC 95%)  P value
		n. pz (%)	n. pz (%)	
Popolazione ITT		18 (11%)	23 (30%)	0.31 (0.15-0.61) P<0.001
Incidenza della splenectomia (co-primario)		n. pz (%)	n. pz (%)	
Popolazione ITT		14 (9%)	28(36%)	0.17 (0.08-0.35) P<0.001
tempo al fallimento di terapia (esito secondario)		Intervento n =157 pz	Controllo n = 77 pz	OR P value
		Sett.	Sett.	
Popolazione ITT		Più lungo per romiplostim -	-	- 0.02
tempo alla splenectomia (esito secondario)		Sett.	Sett.	OR P value
Popolazione ITT		Più lungo per romiplostim -	-	- P<0.001
risposta piastrinica (>50x10 <sup>9</sup> ad ogni visita di controllo) (esito secondario)		% di pz con risposta piastrinica (range nelle settimane 2-52)		Probabilità di avere una risposta piastrinica P value
Popolazione ITT		71%-92%	26%-51%	2.3 volte maggiore per romiplostim; (CI 95%; 2-2.6) P<0.001

<b>Rischi/Eventi avversi</b>		
	Intervento n=154	Controllo n=75
Eventi Avversi seri	n. pazienti (%)	n. pazienti (%)
Qualsiasi evento avverso	35(23%)	28 (37%)
<b>Disordini del sangue e del sistema linfatico</b>		
Trombocitopenia	5 (3%)	9 (12%)
Eventi emorragici grado 2*	20 (13%)	13 (17%)
Eventi emorragici grado 3	5 (3%)	5 (7%)
Eventi trombotici**	6 (4%)	2 (3%)
Neoplasie ematologiche o SMD	0	2
altro		

\* differenza tra i due gruppi statisticamente significativa

\*\* differenza statisticamente non significativa



Tabella 4:  
sintesi dei benefici associati a **eltrombopag** (Bussel et Al. *Lancet* 2009)

Ref. Bussel et Al. <i>Lancet</i> 2009; 373: 641-48. EPAR → TRA 100773B				Criteri GRADE (valutazione qualitativa):	
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Controllo	Intervento		
RCT in doppio cieco, di fase III, controllato verso placebo (rapporto 2:1) Analisi ITT  Fattori di stratificazione: - conta piastrinica al baseline $\leq$ di 15000 unità/ $\mu$ L, - concomitante terapia per ITP in atto - splenectomia	114 pazienti adulti con diagnosi di porpora trombocitopenica idiopatica da almeno 6 mesi, con conta piastrinica $<$ 30.000 unità/ $\mu$ L, che avevano ricevuto 1 o più precedenti trattamenti per ITP, o ancora in trattamento a una dose stabile da almeno 4 settimane, e che avevano completato un trattamento con immunoglobuline, immunomodulatori, rituximab o ciclofosfamide da almeno due settimane.	n = 38	n = 76	✓ problemi di validità interna <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione	Pazienti non responders: conta piastrinica = 50000 unità/ $\mu$ L.  Durata dello studio: 6 settimane
	Età mediana: 48 aa Sesso: Femmine → 61% Etnia: Caucasici → 74% Afroamericani → $<$ 1% Altro → 25% Conta piastrinica al basale $<$ 15.000 piastrine/ $\mu$ L: 48% Splenectomia: 39% Precedenti trattamenti per ITP: $\geq 1 \rightarrow$ 100%, 100% $\geq 2 \rightarrow$ 72% $\geq 3 \rightarrow$ 51% $\geq 4 \rightarrow$ 34% $\geq 5 \rightarrow$ 20% (Le precedenti terapie includevano: corticosteroidi, immunoglobuline ev, rituximab)	Placebo (+ terapia di mantenimento*)	Eltrombopag 50 mg/die per os (+ terapia di mantenimento*)  Dopo 3 settimane di trattamento, dose aumentata a 75 mg/die per i pazienti non responders		
<b>BENEFICI</b>					
Proporzione di pazienti con conta piastrinica $>$ 50000 unità/ $\mu$ L al gg 43 (esito primario)		Placebo N=38	Eltrombopag N=74	OR (IC 95%)	P
		%	%		
Tutti i pazienti (dopo 6 settimane)		16	59	9,61 (3,31-27,86)	$<$ 0,0001
Tasso di risposta nelle 6 settimane (esito secondario)		%	%	OR (IC 95%)	P
Tutti i pazienti		----	----	8,79 (3,54-21,86)	$<$ 0,0001
% pazienti che raggiunge una conta piastrinica di 30.000 per $\mu$ L		24%	66%	-	-
% pazienti che raggiunge una conta piastrinica $>$ 200.000 per $\mu$ L		3%	25%	-	-
Tasso di sanguinamenti di qualunque grado – WHO scale (esito secondario)		%	%	OR (IC 95%)	P
Tutti i pazienti al giorno 43		39%	60%	0,27 (0,09-0,88)	0,029
Tutti i pazienti e in qualsiasi momento dello studio		61%	79%	0,49 (0,26-0,89)	p= 0,021

Tabella 5:  
sintesi dei rischi associati a **eltrombopag** (Bussel et Al. *Lancet* 2009)

Rischi/Eventi avversi (E.A.)	Placebo (n.38)	Eltrombopag (n. 76)
	%	%
EA di grado 3-4	3	3
Interruzione del trattamento per E.A.	5	4
Sanguinamenti	13	9
Mal di testa	11	8
Nasofaringite	8	7
Nausea	0	8
Diarrea	3	5
Aumento proteine totali	3	4
Vomito	0	5
Atralgia	3	3
Fatica	0	4
Mialgia	0	4
Distensione addominale	3	1
Aumento alanina aminotransferasi	0	3
Anemia	0	3
Costipazione	0	3
Parestesia	3	1
Faringite	3	1
Dolore faringolaringeo	3	1
Sinusite	3	1
Infezioni delle alte vie aeree	0	3
Infezioni del tratto urinario	0	3
Vertigini	0	3

Tabella 6:

sintesi dei benefici associati a **eltrombopag** (Cheng et Al. Lancet 2011)

Ref. Cheng G et Al. Lancet 2011; 377: 393-402 EPAR → TRA 102537 (RAISE)				Criteri GRADE (valutazione qualitativa):	
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Controllo	Intervento		
RCT in doppio cieco, di fase III, controllato verso placebo (rapporto 2:1) Analisi ITT <b>Fattori di stratificazione:</b> - conta piastrinica ≤ 15000/μl - trattamento concomitanti per ITP - splenectomia	197 pazienti adulti con diagnosi di porpora trombocitopenica idiopatica da almeno 6 mesi, con conta piastrinica <30.000/μL, che avevano risposto ad 1 o più precedenti trattamenti per ITP, o ancora in trattamento a una dose stabile da almeno 4 settimane, e che avevano completato un trattamento con immunoglobuline da almeno una settimana.  <b>Età mediana:</b> 52,5-47 aa <b>Conta piastrinica media (piastrine/μl) :</b> 16000-16000 <b>Sanguinamenti clinicamente rilevanti:</b> 28% - 22%  <b>Precedenti trattamenti per ITP:</b> ≥2 → 81%,78% ≥3 → 52%, 56% ≥4 → 32%,38% ≥5 → 18%,26%	n =62	n= 135	✓ problemi di validità interna □ problemi di trasferibilità □ problemi di coerenza tra studi □ problemi di stime imprecise □ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo □ problemi legati alla mancata pubblicazione  Durata del trattamento: 6 mesi	
<b>BENEFICI</b>					
<b>Odds di risposta dopo 6 mesi di trattamento (Risposta al trattamento: definita come conta piastrinica ≥ 50.000/μL e &lt; 400.000/μL (esito primario))</b>		<b>Placebo</b>	<b>Eltrombopag</b>	<b>OR</b> (IC 99%)	<b>P</b>
Tutti i pazienti		%	%	<b>8,2</b> (3,59-18,73)	p<0,001
<b>Pazienti che rispondono almeno al 75% (esito secondario)</b>		%	%	<b>OR</b> (IC 95%)	<b>P</b>
Tutti i pazienti		7%	38%	<b>10,53</b> (3,48-31,91)	p<0,0001
<b>Tasso di sanguinamenti clinicamente rilevanti (WHO 2-4) (esito secondario)</b>		%	%	<b>OR</b> (IC 95%)	<b>P</b>
Tutti i pazienti		-	65%	<b>0,24</b> (IC 95% 0,16-0,38)	p<0,0001
<b>Riduzione d'uso delle terapie di base (esito secondario)</b>		<b>Placebo</b> (n.31pz)	<b>Eltrombopag</b> (n. 63 pz)	<b>OR</b> (IC 95%)	<b>P</b>
Su 94 pz		%	%	<b>3,10</b> (IC 95% 1,24-7,75)	p=0,02
<b>Ricorso alla terapia di salvataggio</b>		%	%		
Tutti i pazienti		40%	18%	<b>0,33</b> (IC 95%0,16-0,64)	P=0,001

Tabella 7:

sintesi dei rischi associati a **eltrombopag** (Cheng et Al Lancet 2011)

Rischi/Eventi avversi	Placebo	Eltrombopag
	%	%
Eventi Avversi grado 3-4	11	15
Tutti gli eventi avversi con frequenza >5%	87	92
Mortalità	2	0
Sanguinamenti gravi in corso di trattamento	7	<1
Sanguinamenti gravi pot-trattamento	2	1
Eventi tromboembolici	0	2
ALT (3 volte superiore la norma)	3	7
Bilirubina totale (1,5 volte superiore la norma)	0	4
Cataratta	10	8
Malattia maligna	2	<1
Ricorrenza di trombocitopenia	7	7
Iperglicemia ≥ 7,22 mmol/l	50	31
Nausea	7	12
Vomito	2	7



Linee guida terapeutiche /2

# Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

*Il posto in terapia  
di certolizumab  
e golimumab*

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare  
sui Farmaci Biologici in reumatologia  
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia RER

### Reumatologi

A. Corvetta (Azienda USL di Rimini)  
C. Ferri (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)  
M. Fusconi (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
M. Govoni (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)  
N. Malavolta (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
M.T. Mascia (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)  
C. Salvarani (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
M. Sebastiani (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena),

### Metodologia e coordinamento

A.M. Marata (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
N. Magrini (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
R. De Palma (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)  
S. Trombetti (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

### Farmacisti

E. Pasi (Azienda USL di Bologna)

### Direzione Sanitaria

M. Miselli (Azienda Ospedaliera di Modena)

### Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

L. Martelli (Servizio Politica del Farmaco)  
D. Carati (Servizio Politica del Farmaco)  
E. Sangiorgi (Servizio Politica del Farmaco)

---

Aggiornamenti delle Linee guida terapeutiche n.2 - marzo 2010 effettuato nel Giugno 2011

© Regione Emilia-Romagna 2011

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento della linea guida: Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto. Il posto in terapia del certolizumab e golimumab. Linee guida terapeutiche n.2. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, Giugno 2011.*

## Quesito 13 Quale il posto in terapia per il certolizumab?

### RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali **indicazioni registrate**: “ *Certolizumab, in combinazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs), incluso il metotressato, sia risultata inadeguata.*

*Certolizumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando un trattamento continuativo con metotressato sia inappropriato.*

*Certolizumab ha mostrato di ridurre la velocità di progressione del danno articolare valutato radiograficamente e di migliorare la funzione fisica quando somministrato in combinazione con metotressato.”*

Dopo un'analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli anti TNF alfa, rituximab, abatacept e tocilizumab il **gruppo di lavoro concorda** che un trattamento con certolizumab potrà essere considerato, in combinazione col mtx, in presenza di entrambe le condizioni elencate di seguito:

1. fallimento di almeno un trattamento (assunto per almeno 3-6 mesi) con MTX somministrato da solo o in associazione, alle dosi terapeutiche massime tollerate. In caso di fallimento di un 1° trattamento con altro DMARDs (leflunomide, sulfasalazina, ciclosporina, sali d'oro) l'utilizzo dell'anti TNF è giustificato solo dopo aver valutato la risposta ad un trattamento con MTX.
2. AR in fase attiva o con danno strutturale progressivo definite come:
  - AR in fase attiva: [DAS28 >5,1 o DAS28 >3,2 + dipendenza dai corticosteroidi] + evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione.
  - danno strutturale progressivo: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari fra una valutazione e la successiva.

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili il **gruppo di lavoro NON RACCOMANDA** il certolizumab nei pz. naive, in monoterapia o in caso di non risposta ad un altro anti TNF alfa.

#### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Certolizumab (CTZ) è un frammento Fab' di anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ) espresso in *Escherichia Coli* e coniugato con polietilenglicole (PEG); la pegilazione rende il t<sub>1/2</sub> di questo farmaco di circa 14 gg. È disponibile in siringhe preriempite per uso sottocutaneo, l'unico dosaggio disponibile è di 200 mg in 1 ml.

Il farmaco è sottoposto a monitoraggio AIFA con obbligo di compilazione della scheda AIFA on line (<http://aifa-reuma.agenziafarmaco.it/>); è inoltre pre-

sente nell'elenco dei farmaci a monitoraggio intensivo ovvero per i quali devono essere segnalate tutte le reazioni avverse (anche quelle non gravi ed attese).

I **principali studi** attualmente disponibili sono rappresentati da 2 RCT di fase II, 2 RCT di fase III registrativi (Keystone E 2008, Smolen J 2009), 2 RCT di supporto (Fleischmann R. 2009, Epar EMA 2011)

#### Benefici e rischi del trattamento

##### Descrizione degli studi disponibili

Gli studi che ne valutano l'efficacia sono 2: RAPID 1 (Keystone E. 2008), RAPID 2 (Smolen J. 2009) .

## Studio RAPID I

È un RCT della durata di 52 settimane verso placebo in doppio cieco di **982 pazienti con risposta inadeguata a MTX** (mediamente hanno assunto 1,3 DMARDs oltre il MTX) con una durata media di malattia di circa 6 anni e con DAS<sub>28</sub> di circa 7 (i valori medi dei tre bracci erano compresi tra 4,4 e 9,1). Era criterio di esclusione aver assunto un farmaco biologico. I pazienti hanno assunto per tutta la durata dello studio MTX (dosaggio medio 13 mg/sett.) e sono stati randomizzati in 3 gruppi:

- CTZ sc 400 mg/sett alle settimane 0, 2 e 4 poi 200 mg/2 settimane (393 pz.)
- CTZ sc 400 mg/sett alle settimane 0, 2 e 4 poi 400 mg/2 settimane (390 pz.)
- Placebo (199 pz.).

Il CTZ era in una forma farmaceutica **liofilizzata** da ricostituire al momento.

Gli esiti primari dello studio erano 2:

1. risposta in termini di ACR<sub>20</sub> alla sett. 24
2. Progressione RX alla 52° sett. rispetto al baseline (Total Sharp score: mTSS)

Dalla 16° settimana era previsto il ritiro dallo studio in caso di non raggiungimento dell'ACR<sub>20</sub>.

A tutti i pazienti usciti dallo studio e a quelli che lo hanno terminato con successo è stato offerto di entrare in uno studio in aperto della durata di 2 anni in cui il CTZ era somministrato alla dose di 400 mg/2 settimane.

## Risultati

Hanno terminato le 52 settimane dello studio:

- il 64,9% (255/393 pz.) del braccio CTZ 200 mg/2 sett.
- il 70,3% (274/390 pz.) di braccio CTZ 400 mg/2 sett.
- il 21% (43 su 199 pz.) del braccio placebo.

Alla 16° sett. avevano abbandonato lo studio il 62,8% dei pz. in placebo, il 21,1% dei pz. del gruppo CTZ 200mg/2 sett e il 17,4% dei pz. del gruppo CTZ 400mg/2sett.

Alla settimana 24 l'esito primario (percentuale di pz. con risposta ACR<sub>20</sub>) è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con CTZ 400 mg/2 sett. e CTZ 200 mg/2 sett. rispetto ai pazienti assegnati al

placebo e tale differenza risulta statisticamente significativa (rispettivamente: 60,8%, 58,8% e 13,6% con  $p < 0,001$ ). Non si evidenziano invece differenze statisticamente significative fra i 2 dosaggi di CTZ.

La risposta clinica si è manifestata rapidamente, era infatti già evidente dopo la 1° somministrazione, per raggiungere l'acme alla 12° settimana per poi mantenersi fino alla 52°. Le risposte ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> sono minori (rispettivamente 37-39% e circa 21%) con analogo andamento temporale.

L'evoluzione radiologica alla 52° settimana mostra un risultato favorevole e statisticamente significativo a favore di CTZ 400 mg/2 sett. e CTZ 200 mg/2 sett. rispetto ai pazienti assegnati al placebo (mTSS rispettivamente: 0,2 0,4 e 2,8). Tale risultato era già evidente alla 24° sett.

I dati radiografici mancanti o relativi a pazienti che hanno sospeso il trattamento prima del termine dello studio sono stati estrapolati a 52 settimane se il paziente disponeva di una valutazione radiologica al baseline e di almeno una valutazione radiologica alla 24° sett. o al momento della sospensione del trattamento.

Il DAS<sub>28</sub> (esito secondario) alla 52° sett. si era ridotto di -3,4, -3,3 e -2,4 rispettivamente con 400 mg/2 sett, 200mg/2sett e placebo. Le differenze rispetto al placebo sono statisticamente significative.

## Studio RAPID II

È un RCT della durata di 24 settimane verso placebo in doppio cieco di **619 pazienti con risposta inadeguata a MTX** (mediamente hanno assunto 1,2 DMARDs oltre il MTX) con una durata media di malattia di circa 6 anni e con un DAS<sub>28</sub> di circa 6,8.

Era criterio di esclusione aver assunto un farmaco biologico. I pazienti hanno assunto per tutta la durata dello studio MTX (dosaggio medio di circa 12 mg/sett.) e sono stati randomizzati in 3 gruppi:

- CTZ sc 400 mg/sett. alle settimane 0, 2 e 4 poi 200 mg/2 settimane (246 pz.)
- CTZ sc 400 mg/sett. alle settimane 0, 2 e 4 poi 400 mg/2 settimane (246 pz.)
- Placebo (127 pz.).

Rispetto allo studio RAPID I il CTZ era in una forma farmaceutica **solubile** pronta all'uso.

L' esito primario dello studio era: la risposta in termini di ACR<sub>20</sub> alla sett. 24

Dalla 16° settimana era prevista il ritiro dallo studio in caso di non raggiungimento dell'ACR<sub>20</sub>. A tutti i pazienti usciti dallo studio e a quelli che lo hanno terminato con successo è stato offerto di entrare in uno studio in aperto della durata di 2 anni in cui il CTZ era somministrato alla dose di 400 mg/2 settimane.

### Risultati

Hanno terminato le 24 settimane dello studio:

- il 70,7% (174/246 pz.) del braccio CTZ 200 mg/2 sett.
- il 73,6% (181/246 pz.) di braccio CTZ 400 mg/2 sett.
- il 13,4% (17 su 127 pz.) del braccio placebo.

Alla 16° sett. avevano abbandonato lo studio il 79,5% dei pz. in placebo, il 19,9% dei pz. del gruppo CTZ 200mg/2 sett e il 18,7% dei pz. del gruppo CTZ 400mg/2sett.

Alla 24° settimana l'esito primario (percentuale di pz. con risposta ACR<sub>20</sub>) è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con CTZ 400 mg/2 sett. e CTZ 200 mg/2 sett. rispetto ai pz. assegnati al placebo e tale differenza risulta statisticamente significativa (rispettivamente: 57,6%, 57,3% e 8,7% con  $p < 0,001$ ). Non si evidenziano invece differenze statisticamente significative fra i 2 dosaggi di CTZ. La risposta clinica si è manifestata rapidamente, era infatti già evidente dopo la 1° somministrazione, per raggiungere l'acme alla 12° settimana per poi mantenersi fino alla 24°. Le risposte ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> sono minori (rispettivamente 32-33% e circa 11-16%) con analogo andamento temporale.

Il DAS<sub>28</sub> (esito secondario) alla 24° sett. si era ridotto di -2,46, -2,27 e -0,50 rispettivamente con CTZ 400 mg/2 sett, 200mg/2sett e placebo. Le differenze rispetto al placebo sono statisticamente significative.

L'evoluzione radiologica a 24 settimane (mTSS), esito secondario, mostra un risultato favorevole e statisticamente significativo a favore di CTZ 400 mg/2 sett. e CTZ 200 mg/2 sett. rispetto ai

pazienti assegnati al placebo (mTSS rispettivamente -0,4, 0,2 e 1,2).

### ALTRI STUDI

Ci sono altri 2 piccoli studi di fase III di supporto agli studi registrativi (Studio FAST4WARD e studio CDP870-014) rispettivamente di 220 e 247 pz. Si tratta di RCT della durata di 24 settimane su pz. con AR attiva che non hanno risposto ad almeno un trattamento con DMARDs. I pz. sono stati randomizzati a CTZ 400 mg/4 sett. o placebo, nel primo studio in monoterapia, nel secondo associato a MTX. Nel primo caso (Fleischmann R. 2009) hanno completato lo studio 28 dei 109 pz. (25,7%) del gruppo placebo e 76 dei 111 pz. (68,8%) del gruppo CTZ di cui 21,6% per inefficacia. Alla 24° sett. CTZ si è dimostrato superiore al placebo sull'esito primario. In un'analisi *intention to treat* modificata (mITT) la percentuale di pz. che hanno raggiunto l'ACR<sub>20</sub> è stata del 45,5% col farmaco e del 9,5% col placebo.

I risultati dello studio CDP870-014 (EMA 2011) mai pubblicato sono visibili sull'EPAR e mostrano che la percentuale di pz. che raggiungono ACR<sub>20</sub> è del 45,9% col farmaco e del 22,9% col placebo. I risultati di tale studio sono stati giudicati nell'EPAR di rilevanza clinica discutibile.

### Alcune considerazioni sugli studi:

- sono solo studi vs placebo;
- i pz. sono tutti non responder a MTX, non ci sono quindi pz. Naive;
- non ci sono pz. non responder ai biologici;
- le percentuali di sospensione del trattamento nel gruppo di controllo con placebo arriva, in uno studio, all'80%;
- l'indicazione monoterapia è supportata solo da un piccolo studio di fase III vs placebo (FAST4WORD).

### Revisioni sistematiche, Linee Guida e/o Health Technology Assessment, documenti di consenso.

#### Revisione sistematica Cochrane

La revisione (Ruiz Garcia V. 2011) ha l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di CTZ in pazienti



adulti con RA non responder alla terapia con DMARDs compreso MTX; ha valutato RCT che hanno confrontato CTZ ± MTX vs altri trattamenti compreso placebo o MTX. Gli esiti principali valutati sono stati: la percentuale di pz. che raggiungevano ACR<sub>50</sub>, la frequenza di eventi avversi (EA) e la qualità della vita. Sono stati identificati 4 studi di fase III (RAPID I e II, FAST4WARD e CDP870-014) e 1 studio di fase II. La formulazione utilizzata era in 4 studi su 5 quella liofilizzata.

I risultati ottenuti sono i seguenti:

- CTZ (200 e 400 mg)+ MTX è risultato superiore a P + MTX nel raggiungere ACR<sub>50</sub> a 24 sett.
- CTZ (200 e 400 mg)+ MTX è risultato superiore a P + MTX in termini di progressione radiologica della malattia (Sharp score)
- Il trattamento con CTZ ha indotto un miglioramento della qualità della vita in ogni valutazione di follow-up.
- Gli eventi avversi gravi sono risultati più frequenti nel gruppo CTZ rispetto al P. Gli eventi avversi più frequenti sono stati: infezioni delle vie aeree superiori e ipertensione arteriosa.

#### **Revisione sistematica di Salliot et al.**

La revisione sistematica (Salliot C. 2011) è stata già descritta nel quesito 9 (Linee guida terapeutiche n.2. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, marzo 2010).

#### **Health Technology Assessment del NICE**

Nel 2010 è stato pubblicato un documento di TA del NICE (NICE 2010) che definiva il seguente posto in terapia per il Certolizumab: " Certolizumab è una opzione terapeutica nel trattamento dell'AR solo se:

- usato con le modalità di adalimumab, etanercept e infliximab.
- il produttore fornisce gratuitamente le prime 12 settimane di trattamento.

Il TA del NICE afferma che non ci sono dati per poter raccomandare questo farmaco nei non responder ai farmaci biologici.

#### **Linee Guida e documenti di consenso**

Le LG che definiscono il posto in terapia del CTZ sono 2: quella della British Reumatoid Society (Deighton C 2010) e quella dell'EULAR (Smolen J.2010); entrambe affermano che tutti gli anti TNF alfa sono da utilizzare alla pari.

#### **Rischi**

Il profilo di rischio di tale farmaco si può attualmente ricavare dai risultati degli studi clinici e di una metanalisi Cochrane che raccoglie gli eventi avversi di tutti i farmaci biologici; non esistono ancora dati da registri.

#### **Revisione Cochrane sugli eventi avversi di tutti i farmaci biologici**

La revisione (Singh JA 2011) ha l'obiettivo di confrontare gli eventi avversi (EA) (limitandoli alla riacensione della tubercolosi, ai linfomi e allo scompenso cardiaco congestizio) dei farmaci biologici disponibili: etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab, anakinra, tocilizumab, abatacept e rituximab utilizzati per ogni indicazione con l'esclusione dell' HIV/AIDS.

La revisione ha incluso 163 RCT (50.010 pz.) e 46 studi di estensione (11.954 pz.)

I principali risultati della metanalisi sono i seguenti:

- i farmaci biologici sono associati ad un aumento degli eventi avversi, delle sospensioni del trattamento per eventi avversi e delle riattivazioni della tubercolosi rispetto ai controlli.
- la frequenza di eventi avversi gravi, di infezioni gravi, di linfomi e di scompenso cardiaco congestizio per i biologici (considerati insieme) non è superiore al controllo.
- il CTZ è associato ad un aumentato rischio di infezioni gravi rispetto al controllo (NNH: 17); gli autori della metanalisi invitano però ad una valutazione prudente dei risultati.

#### **Risultati degli studi clinici**

Per quanto riguarda gli studi clinici è possibile avere un dato riassuntivo, che raccoglie i risultati di tutti gli studi registrativi e loro estensioni, attraverso l'EPAR (EMA 2011) dove si afferma che, a causa

dell'elevato numero di sospensioni nei gruppi placebo, non si raggiunge una numerosità sufficiente per aderire alle raccomandazioni dell'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Riassuntivamente, per quanto riguarda gli eventi avversi gravi (SAE), il profilo del CTZ è sovrapponibile a quello degli altri anti TNF alfa; i SAE più frequenti riguardano le infezioni. Globalmente la frequenza di SAE è del 10,7% con CTZ e del 6,6% con placebo; i SAE sono stati più frequenti con la dose di CTZ di 400 mg/4sett. Tale rilievo non è stato osservato per le complicanze infettive.

In tutti gli studi sono stati osservati 32 episodi di infezione tubercolare (su 30 pz.) c'è però da rilevare che gli studi clinici sono stati condotti anche in paesi ad alta frequenza di infezione tubercolare. Negli studi sul lungo termine (studi di estensione) i casi di tubercolosi sono stati 29 di cui 2 nei paesi a bassa incidenza di tubercolosi e 27 in paesi ad alta incidenza. Le principali controindicazioni o avvertenze d'uso presenti in scheda tecnica sono elencate nella tabella 1.

**In particolare CTZ è controindicato in caso di tubercolosi attiva. I pazienti in terapia con CTZ, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento.**

**Inoltre, in tutti i candidati al trattamento con CTZ, deve essere valutata la presenza di infezione tubercolare latente.**

Rispetto alla diagnosi e al trattamento dell'infezione tubercolare latente si dovranno seguire le raccomandazioni già presentate nella linea guida regionale n. 2. (Linee guida terapeutiche n.2. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, marzo 2010).

### Costi

Il costo di un anno di trattamento con CTZ è pari a 12.887,84 euro per il primo anno di terapia, e di 11.046,72 per gli anni successivi (prezzo ex factory). Attualmente viene applicato dalla ditta produttrice uno sconto del 25,8% sul prezzo ex factory. Il primo

**Tabella 1.** Certolizumab (CTZ): controindicazioni assolute e precauzioni d'uso presenti in scheda tecnica.

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infezioni attive clinicamente significative come tubercolosi, sepsi, infezione opportunistica. La somministrazione del CTZ deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano un'infezione grave, fino a quando questa non risulti controllata.</li> <li>- Insuff. cardiaca da moderata a grave (cl. NYHA II-IV)</li> </ul>
Precauzioni d'impiego
<p>I pz. devono essere tenuti sotto stretto controllo per i segni e i sintomi d'infezioni, inclusa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con CTZ. Poiché la sua eliminazione può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve essere mantenuto per tutto questo periodo di tempo.</p> <p><b>Tubercolosi</b> Prima di iniziare la terapia i pazienti devono essere sottoposti a screening per escludere una inf. Tubercolare (TB) latente. I pz. con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicrobica standard prima di assumere CTZ.</p> <p><b>Riattivazione virale</b> Poiché l'infezione da HBV è stata riportata anche con CTZ, pz. a rischio di inf. da HBV devono essere valutati per una precedente evidenza di inf. da HBV prima di iniziare il trattamento. Non sono disponibili dati adeguati sul trattamento di portatori di HBV con anti TNF<math>\alpha</math>, in associazione con terapia antivirale, per la prevenzione della riattivazione di tale virus. Pz. portatori di HBV, che richiedano un trattamento con anti TNF<math>\alpha</math>, devono essere mantenuti sotto stretto controllo.</p> <p><b>Complicanze ematologiche</b> Casi di pancitopenia, inclusa l'anemia aplastica, si sono verificati raramente con gli anti TNF<math>\alpha</math>. Reazioni avverse a carico del sistema ematologico, compresa citopenia clinicamente significativa (es. leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia) sono state riportate con CTZ.</p> <p><b>Neoplasie</b> Cautela deve essere esercitata nel considerare un trattamento con anti TNF<math>\alpha</math> in pz. con precedenti neoplasie maligne o quando si consideri di continuare il trattamento in pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.</p> <p><b>Eventi neurologici</b> L'utilizzo di anti TNF<math>\alpha</math> è stato associato a rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze strumentali di malattie demielinizzanti tra cui la sclerosi multipla. In pz. con malattie demielinizzanti considerare i benefici e i rischi del trattamento prima di iniziare la terapia con CTZ.</p> <p><b>Procedure chirurgiche</b> L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in pz. trattati con CTZ è limitata. Il t<math>_{1/2}</math> di 14 gg di CTZ deve essere tenuta in considerazione se si pianifica un intervento chir.</p> <p><b>Gravidanza e allattamento</b> Durante il trattamento con CTZ, nelle donne in età fertile si raccomanda di adottare una adeguata contraccezione che dovrà essere prolungato per 6 mesi dopo la sospensione. Non ci sono dati sulla eseczione di CRZ nel latte materno.</p> <p><b>Vaccini vivi e vivi attenuati</b> non devono essere somministrati in concomitanza con CTZ poiché non ne è stata stabilita la sicurezza clinica.</p>

**Tabella 1.** (continua) *Reazioni avverse ed esami raccomandati (presenti in scheda tecnica) prima di iniziare il trattamento con Certolizumab.*

Reazioni avverse
<p><b>Comuni</b> (fra &lt;1/10 e ≥1/100): infezioni batteriche/virali, leucopenia, cefalea, ipertensione, epatite, aumento degli enzimi epatici, rash cutanei, disturbi uretrali, febbre, dolore, astenia, prurito, reazioni al sito di iniezione,</p> <p><b>Non comuni</b> (fra &lt; 1/100 e ≥ 1/1000): sepsi, tubercolosi, infezioni fungine, neoplasie maligne solide o ematologiche, anemia, trombocitopenia, trombocitosi, vasculite, LES, disturbi allergici, variazioni ponderali, ansia e disturbi dell'umore, neuropatie periferiche, vertigini, tremore, disturbi visivi, cardiomiopatia, aritmie, emorragie o sanguinamenti, ipercoagulazione, asma, tosse, ascite, ulcera, perforazione gastro-intestinale, dispepsia, distensione addominale, colestasi, alopecia, insorgenza o peggioramento della psoriasi, disturbi muscolari, insuff. renale, ematuria, disturbi del ciclo mestruale, brividi, malattia simil influenzale, sudorazioni notturne, vampate di calore, lesioni cutanee, guarigione incompleta</p> <p>Squilibrio elettrolitico, dislipidemia, iperbilirubinemia, aumento di CPK, aumento della fosfatasi alcalina, prolungamento del tempo di coagulazione.</p>
Esami raccomandati prima di iniziare il trattamento
<p>Emocromo con formula leucocitaria, enzimi epatici, PCR, ANA, anti-DNA e Ac. anti-fosfolipidi, creatinemia, sedimento urinario, test di gravidanza, HBV/ HCV, HIV, screening per la tubercolosi con Rx torace e test alla tubercolina e/o dosaggio ematico di interferone gamma.</p>
Esami raccomandati nel corso del trattamento
<p>Eeguire ogni mese per i primi 3 mesi di terapia, poi ogni 2-3 mesi i seguenti esami: emocromo con piastrine, AST, ALT, γGT, bilirubina totale, creatinemia, es. urine completo.</p>

anno di terapia verrà quindi a costare 9.904 € e 8.880 € gli anni successivi.

#### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Numero e % di pz. in trattamento con CTZ;
- Numero e % di pz. che assumono il farmaco e che presentano AR attiva (definita dai criteri a pag. 3)
- Numero e % di pz. che assumono il farmaco e che presentano un danno strutturale progressivo definito dai criteri a pag. 3 del presente documento)

Parametri da rilevare periodicamente per valutare efficacia e tollerabilità del trattamento:

- DAS<sub>28</sub> (ogni 3 mesi);
- HAQ (ogni 6 mesi);
- danno strutturale (ogni 6-12 mesi per il primo anno di trattamento poi ogni 12-24 mesi);
- eventi avversi.

#### Bibliografia

- Deighton C et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology* (Oxford). 2010 Jun;49(6):1197-9
- EMA (European Medicines Agency *evaluation of medicines for human use*): *assessment report for Cimzia*: International Nonproprietary Name: certolizumab pegol Procedure No. EMEA/H/C/001037. Doc.Ref: EMEA/664021/2009 *disponibile al seguente indirizzo*: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001037/WC500069735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001037/WC500069735.pdf) scaricato nell'aprile 2011.
- Fleischmann R. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the **FAST4WARD study**. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 805–811
- Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.2. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, marzo 2010.
- Keystone E. et al. Certolizumab Pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis **RAPID 1 study**. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58 (11): 3319–3329
- NICE TA (February 2010) Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance 186: [http://www.nice.org.uk/nicemedia live/12808/47544/47544.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12808/47544/47544.pdf)
- Singh JA et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- Smolen J. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the **RAPID 2 study**. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:797–804.
- Smolen J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75
- Ruiz Garcia R. et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD007649. DOI:10.1002/14651858.CD007649.pub2.

## Quesito 14 Quale il posto in terapia per il golimumab?

### RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali **indicazioni registrate**: "Golimumab, in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD), incluso MTX, sia stata inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.

Golimumab, in associazione con MTX, ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica".

Dopo un'analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli anti TNF alfa, rituximab, abatacept e tocilizumab il **gruppo di lavoro concorda** che un trattamento con golimumab potrà essere considerato, in combinazione col mtx, in presenza di entrambe le condizioni elencate di seguito:

1. fallimento di almeno un trattamento (assunto per almeno 3-6 mesi) con MTX somministrato da solo o in associazione, alle dosi terapeutiche massime tollerate. In caso di fallimento di un 1° trattamento con altro DMARDs (leflunomide, sulfasalazina, ciclosporina, sali d'oro) l'utilizzo dell'anti TNF è giustificato solo dopo aver valutato la risposta ad un trattamento con MTX
2. AR in fase attiva o con danno strutturale progressivo definite come:
  - AR in fase attiva: [DAS28 >5,1 o DAS28 >3,2 + dipendenza dai corticosteroidi] + evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione.
  - danno strutturale progressivo: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari fra una valutazione e la successiva.

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili il **gruppo di lavoro NON RACCOMANDA** il golimumab nei pz. naive e in monoterapia.

Il gruppo di lavoro inoltre, dopo aver esaminato le prove di efficacia ed il profilo di sicurezza del golimumab attualmente disponibili, non ritiene di raccomandarne l'uso in caso di fallimento terapeutico di adalimumab, etanercept, infliximab o certolizumab.

#### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Golimumab (GLM) è un anticorpo monoclonale umano prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ). È disponibile in siringhe preimpilate o in penne per uso sottocutaneo, l'unico dosaggio disponibile è di 50 mg in 0,5 ml.

Il farmaco è presente nell'elenco dei farmaci a monitoraggio intensivo ovvero per i quali devono essere segnalate tutte le reazioni avverse (anche quelle non gravi ed attese).

I **principali studi** attualmente disponibili sono rap-

presentati da 1 RCT di fase IIb, 3 RCT di fase III registrativi (Emery P. 2009, Smolen J.S. 2009, Keystone E. C. 2009).

#### Benefici e rischi del trattamento

##### Descrizione degli studi disponibili

Gli studi che ne valutano l'efficacia e che hanno portato alla registrazione sono 3:

GO BEFORE (Emery P. 2009), GO AFTER (Smolen J.S. 2009), GO FORWARD (Keystone E. C. 2009) .

##### Studio **GO BEFORE**

È un RCT della durata di 52 settimane verso placebo in doppio cieco su **637 pazienti con AR attiva naive**

a **MTX** (al massimo 3 dosi settimanali) con una durata media di malattia dai 2,9 a 4,1 anni e con DAS<sub>28</sub> di circa 6. Era criterio di esclusione aver assunto un farmaco biologico. I pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi:

1. Placebo (P) + MTX (160 pz.)
2. GLM SC 100mg/4 sett. + P (159 pz.)
3. GLM SC 50 mg/4 sett. + MTX (159 pz.)
4. GLM SC 100 mg/4 sett. + MTX (159 pz.)

La dose iniziale del MTX era 10 mg/sett., la dose massima raggiungibile era di 20 mg/sett..

Alla 16° sett. i pz. che non raggiungevano ACR<sub>20</sub> passavano:

- da P a GLM 50 mg oppure
- da GLM 50 mg a GLM 100 mg

Lo studio è continuato in aperto per coloro che desideravano proseguire il trattamento attivo per la durata di 5 aa.

Gli esiti primari dello studio erano:

1. risposta in termini di ACR<sub>50</sub> alla sett. 24 dei gruppi GLM 50 mg/4 sett. sc + MTX e GLM 100 mg/4 sett. sc + MTX (da soli o associati) vs P + MTX
2. progressione radiologica alla 52° sett. rispetto al baseline (Total Sharp score: mTSS). In realtà tale esito non è stato presentato nello studio.

Nella bozza del TA del NICE (NICE 2011) e nell'aggiornamento dell'EPAR (EMA 2011) si può osservare che è stata dimostrata una riduzione della progressione radiologica (VdHs score) già visibile alla 28° settimana con GLM 100 mg. A 52 settimane è visibile solo un ulteriore modesto risultato nel gruppo GLM 50 mg.

## Risultati

Hanno terminato le 24 settimane dello studio oltre il 90% dei pz randomizzati con i seguenti risultati:

- GLM 50 /100 mg + MTX (Gruppi 3 + 4) vs P + MTX (Gruppo 1): differenza ai limiti della significatività statistica.
- GLM 100 mg + MTX (Gruppo 4) vs P + MTX (Gruppo 1): differenza non statisticamente significativa
- GLM 50 mg + MTX (Gruppo 3): più efficace di P + MTX (differenza assoluta 10,9%)

- GLM 100 mg da solo è non inferiore a P + MTX nel (Analisi ITT modificata; differenza: 3,7%, limite inferiore dell'IC 95% pari a -5,2%, margine di non inferiorità -10%)

## Altri esiti valutati:

ACR<sub>20</sub> a 24 sett.:

GLM 50 mg e 100 mg significativamente più efficace di Placebo (differenza: 12,2% per entrambi i dosaggi)

ACR<sub>70</sub> a 24 sett.:

differenza non significativa tra GLM 50 mg o 100 mg e Placebo

ACR<sub>90</sub> a 24 sett.:

GLM 50 mg significativamente più efficace di P (diff. 6,3%)

## Studio **GO AFTER**

È un RCT della durata di 24 settimane verso placebo in doppio cieco su **461 pazienti con AR attiva già trattati con almeno 1 anti TNFalfa** (il 25% con 2 e il 9% con 3) con una durata media di malattia dagli 8,7 ai 9,8 anni e con DAS<sub>28</sub> di circa 6.

I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi:

1. Placebo (P) (155 pz.)
2. GLM 50 mg/4 sett (153 pz.)
3. GLM 100 mg/4 sett sc (153 pz.)

L'associazione con un DMARDs era tollerata, ma non richiesta, doveva comunque essere stabile da 4 settimane prima dell'inizio dello studio (il 66% dei pz. in realtà ha associato MTX).

L'esito primario era la frequenza di raggiungimento dell'ACR<sub>20</sub> a 14° sett.

Se i pz trattati con Placebo o GLM 50 mg/ ogni 4 sett. non raggiungevano ACR<sub>20</sub> dopo 16 sett., passavano a terapia rescue con GLM 50 o 100 mg rispettivamente

## Risultati

La percentuale di pazienti che raggiunge ACR<sub>20</sub> a 14 sett. è simile nei due gruppi di trattamento attivo (35 % e 38% con GLM 50 e 100 mg) e superiore rispetto a Placebo (18%).

## Altri esiti

ACR<sub>20</sub> a 24 sett., ACR<sub>50</sub>, ACR<sub>70</sub>, DAS<sub>28</sub> (EULAR) e

HAQ-DI a 14 e 24 sett. risultano significativamente superiori nei gruppi di trattamento attivo (GLM 50 e 100 mg) rispetto a Placebo.

#### Studio **GO FORWARD**

È un RCT della durata di 52 settimane verso placebo in doppio cieco su **444 pazienti con risposta inadeguata a MTX** (mediamente hanno assunto 15 mg/sett, in oltre il 40% dei casi da più di 3 anni) con una durata media di malattia da 4,5 a 6,7 anni e con DAS<sub>28</sub> di circa 5. Era criterio di esclusione aver assunto un farmaco biologico.

I pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi con rapporto 3:3:2:2 nei seguenti gruppi:

1. Placebo (P) + MTX (133 pz.)
2. GLM 100mg/4 sett sc + P (133 pz.)
3. GLM 50 mg/4 sett sc+ MTX (89 pz.)
4. GLM 100 mg/4 sett sc+ MTX (89 pz.)

Gli esiti primari dello studio erano:

1. raggiungimento di ACR<sub>20</sub> a 14 settimane;
2. miglioramento funzionalità fisica (HAQ-DI score) a 24 sett.

Se i pz trattati con P non raggiungevano ACR<sub>20</sub> dopo 16 sett., passavano a GLM 50; se assumevano GLM 100 mg/4 sett + P aggiungevano MTX; se assumevano GLM 50 mg/ ogni 4 sett + MTX passavano alla terapia rescue con 100 mg + MTX ; se assumevano 100 mg mg/ ogni 4 sett + MTX continuavano la terapia in corso.

Nel TA del NICE (NICE 2011) e nell'aggiornamento dell'EPAR (EMA 2011) si afferma che i risultati non mostrano alcuna differenza nella evoluzione radiologica (score vdH-S) fra GLM 50 mg e placebo.

#### **Risultati**

- La terapia di associazione GLM 50 o 100 mg + MTX si è dimostrata più efficace di MTX nel raggiungere ACR<sub>20</sub> a 14 sett.
- non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa nel raggiungere ACR<sub>20</sub> a 14 sett. fra GLM in monoterapia e MTX.
- la qualità della vita (HAQ a 24 sett.) è risultata statisticamente superiore nei pz. trattati con GLM 50 o

100 mg + MTX vs MTX.

- nessuna differenza statisticamente significativa è emersa nel miglioramento della funzionalità fra GLM in monoterapia e MTX.

#### **Alcune considerazioni sugli studi:**

- Lo studio nei pazienti naive a MTX (GO BEFORE) ha risultati solo molto parzialmente positivi, solo in seguito a successive elaborazioni dei dati originali pubblicati, l'EMA nel dicembre 2010 ha esteso l'indicazione ai pz. Naive a MTX.
- Per quanto riguarda l'evoluzione radiologica i risultati dello studio GO FORWARD sono negativi e quelli dello studio GO BEFORE rianalizzati e rielaborati successivamente dall'EMA presentano risultati variabili per le dosi da 50 e 100 mg. Gli studi GO AFTER, GO FORWARD non prevedevano l'esito radiologico né fra gli esiti primari, né fra gli esiti secondari e tali dati non sono ricavabili dagli studi pubblicati.
- Non ci sono studi di confronto con altri biologici.
- Nei non responder a biologico il GLM è più efficace del placebo ma è somministrato senza MTX almeno nel 33% dei pz.

#### **Revisioni sistematiche, Linee Guida e/o Health Technology Assessment, documenti di consenso.**

##### **Revisione sistematica Cochrane**

La revisione (Singh J.A. 2010) ha l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di GLM in pazienti adulti con RA; ha valutato RCT o quasi-RCT della durata compresa fra le 24 e le 52 settimane, che hanno confrontato GLM ± DMARDs o biologici vs altri trattamenti, compreso placebo. Gli esiti principali valutati sono stati:

1. la percentuale di pz. che ottenevano ACR<sub>50</sub>,
2. la frequenza e il tipo di eventi avversi (EA) e di EA gravi
3. la frequenza di ritiri dagli studi per AE o per inefficacia,
4. la frequenza di decessi.

Altri esiti valutati: ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, punteggio DAS, qualità di vita, progressione radiografica, percentuale

di pz. che raggiungono uno stato di benessere. Sono stati selezionati 3 RCT di fase III ( GO AFTER, GO BEFORE, GO FORWARD) e 1 quasi- RCT di fase III per un totale di 1231 pz. trattati con GLM e 483 con placebo

I risultati ottenuti sono i seguenti:

- GLM 50 mg + MTX è risultato superiore a P + MTX nel raggiungere ACR<sub>50</sub> a 14-24 sett.
- GLM 50 mg + MTX è risultato superiore a P + MTX nel raggiungere ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub> e DAS<sub>28</sub> a 14-24 sett.
- non si sono osservate differenze statisticamente significative fra GLM 50 mg+ MTX e P + MTX nella frequenza di EA e di EA gravi, nella frequenza di interruzioni per EA/inefficacia nel periodo compreso fra le 16-24 settimane di trattamento, né per il numero di decessi nel periodo compreso fra le 24 e 52 settimane di trattamento.

### Tecnology Assessment del NICE

Il NICE ha appena pubblicato un TA (NICE 2011) per il GLM in cui si afferma che:

1. GLM associato a MTX è raccomandato come alternativa terapeutica nel trattamento dell'AR dell'adulto che non ha risposto a un DMARDs incluso MTX se:

- utilizzato secondo i criteri già applicati per adalimumab, etanercept o infliximab
- il produttore fornisce la confezione da 100 mg allo stesso prezzo di quella da 50 mg.

2. GLM associato a MTX è raccomandato come alternativa terapeutica nel trattamento dell'AR dell'adulto che non ha risposto a un anti TNF alfa se:

- utilizzato secondo i criteri già applicati per adalimumab, etanercept o infliximab e
- il produttore fornisce la confezione da 100 mg allo stesso prezzo di quella da 50 mg.

### Linee Guida e documenti di consenso

Le LG che definiscono il posto in terapia del GLM sono 2: quella della British Rheumatoid Society (Deighton C. 2010) e quella dell'EULAR (Smolen J. 2010); entrambe affermano che tutti gli anti TNF sono da utilizzare alla pari.

**Tabella 2. Golimumab (GLM): controindicazioni assolute e precauzioni d'uso presenti in scheda tecnica.**

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tuberculosis in fase attiva o altre infezioni gravi quali sepsi, infezioni da HBV e infezioni opportunistiche. La somministrazione di GLM deve essere interrotta nel caso si sviluppi una nuova infezione grave o una sepsi.</li> <li>- pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a grave (Classe III/IV NYHA)</li> </ul>
Precauzioni d'impiego
<p>Prima, durante e dopo la terapia con GLM, i pz. devono essere monitorati per le infezioni tra cui la TB. Poiché l'eliminazione di GLM può richiedere fino a 5 mesi, il monitoraggio deve continuare per questo periodo.</p> <p><b>Tuberculosis (TB)</b> Prima di iniziare il GLM, tutti i pz. devono essere valutati per la TB sia attiva, sia latente. Qualora fosse diagnosticata una TB latente, prima di iniziare il GLM somministrare una terapia antitubercolare per la TB latente, in accordo alle linee guida locali.</p> <p><b>Riattivazione virale</b> Valutare i pz. per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con GLM. I portatori di HBV che richiedono un trattamento con GLM devono essere strettamente monitorati per tutta la durata della terapia e per molti mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su portatori del virus HBV trattati contemporaneamente con terapia antivirale e anti TNF <math>\alpha</math> per prevenire la riattivazione del virus.</p> <p><b>Scompenso cardiaco (SC)</b> GLM non è stato studiato in pz. con SC. GLM deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA).</p> <p><b>Reazioni ematologiche</b> Sono stati segnalati, casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia aplastica e trombocitopenia. Invitare i pz. a rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano segni/sintomi compatibili per discrasie ematiche</p> <p><b>Neoplasie</b> Prestare attenzione nel prendere in considerazione una terapia con anti TNF<math>\alpha</math> in pz. con anamnesi di neoplasia maligna o nel continuare la terapia nei pz. che sviluppano una neoplasia maligna.</p> <p><b>Eventi neurologici</b> L'utilizzo di anti TNF<math>\alpha</math> è stato associato a rari casi di nuova insorgenza/esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze Rx di malattie demielinizzanti tra cui la sclerosi multipla. In pz. con malattie demielinizzanti considerare i benefici e i rischi del trattamento prima di iniziare la terapia con GLM.</p> <p><b>Procedure chirurgiche</b> L'esperienza sulla sicurezza del trattamento con GLM nei pz. sottoposti a intervento chirurgico è limitata. Qualora si pianifichi un intervento considerare la lunga emivita di eliminazione.</p> <p><b>Gravidanza e allattamento</b> Le donne in età fertile devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione. Le donne non devono allattare durante il trattamento e fino ad almeno 6 mesi dopo.</p> <p><b>Vaccini</b> I pazienti trattati con GLM possono ricevere vaccinazioni concomitanti, esclusi i vaccini vivi.</p>

## Rischi

Il profilo di rischio del GLM si può attualmente ricavare dai risultati degli studi clinici e di una metanalisi Cochrane che raccoglie gli eventi avversi di tutti i farmaci biologici (Sing J.A. 2011); non esistono ancora dati da registri.

### Revisione Cochrane sugli eventi avversi di tutti i farmaci biologici

La revisione (Sing J.A. 2011) già descritta nel quesito 13 a pag 6 rispetto al golimumab conclude che:

- Il GLM non presenta differenze rispetto agli altri anti TNF per gli esiti valutati.

### Risultati degli studi clinici

Per quanto riguarda gli studi clinici è possibile avere un dato riassuntivo, che raccoglie i risultati di tutti gli studi registrativi per le 3 indicazioni e loro estensioni, attraverso l'EPAR (EMA 2011) dove si afferma che si raggiunge una numerosità campionaria sufficiente per aderire alle raccomandazioni dell'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Si afferma inoltre che la 16° settimana è il momento in cui il confronto fra il trattamento attivo e il placebo è più corretto.

Riassuntivamente per quanto riguarda gli eventi avversi gravi (SAE) il profilo del GLM è sovrapponibile a quello degli altri anti TNF alfa; i SAE più frequenti riguardano le infezioni.

In tutti gli studi sono stati osservati 7 episodi di infezione tubercolare .

Le principali controindicazioni o avvertenze d'uso presenti in scheda tecnica sono elencate nella tabella 2.

**In particolare GLM è controindicato in caso di tubercolosi attiva. I pazienti in terapia con GLM, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento.**

**Inoltre, in tutti i candidati al trattamento con GLM, deve essere valutata la presenza di infezione tubercolare latente.**

Rispetto alla diagnosi e al trattamento dell'infezione tubercolare latente si dovranno seguire le raccoman-

**Tabella 2** (continua). *Reazioni avverse ed esami raccomandati (presenti in scheda tecnica) prima di iniziare il trattamento con Golimumab.*

Reazioni avverse
<p><b>Molto comuni</b> (&gt;1/10): infezioni delle alte vie respiratorie (rinofaringite, faringite, laringite e rinite).</p> <p><b>Comuni</b> (fra &lt;1/10 e ≥1/100): infezioni batteriche (come cellulite), infezioni virali (come influenza e herpes), bronchite, sinusite, infezioni micotiche superficiali, costipazione, dispepsia, dolore gastroenterinale e addominale, alopecia, dermatite, prurito, rash, piressia, astenia, reazioni nel sito dell'iniezione, guarigione difficoltosa, dolore toracico, aumento delle transaminasi.</p> <p><b>Non comuni</b> (fra &lt; 1/100 e ≥ 1/1000): shock settico, sepsi, tubercolosi, infezione delle vie respiratorie inferiori (come polmonite), infezioni opportunistiche (come polmonite), infezioni opportunistiche (come infezioni micotiche invasive - istoplasmosi, coccidiomicosi, pneumocistosi - batteriche, infezioni da micobatteri atipici e protozoaria), pielonefrite, ascesso, artrite batterica, borsite infettiva, neoplasie (come il cancro della pelle, l'epitelioma squamocellulare e il nevo melanocitico), leucopenia, trombocitopenia, patologia della tiroide (come ipotiroidismo, ipertiroidismo e gozzo), aumento della glicemia, aumento dei lipidi, malattie demielinizzanti (centrali e periferiche), patologie dell'equilibrio, disgeusia, patologie della vista (come offuscamento della vista e diminuzione dell'acuità visiva) congiuntivite, allergia oculare, insuff. Cardiaca congestizia (nuova insorgenza o peggioramento), aritmie, coronaropatia, trombosi, fenomeno di rymnaud, arrossamento, asma, patologie gastrointestinali infiammatorie, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite, colelitiasi, patologie epatiche, psoriasi (nuova insorgenza o peggioramento), orticaria, patologie della colecisti, patologia della mammella, patologie mestruali, fratture ossee.</p>
Esami raccomandati prima di iniziare il trattamento
Emocromo con formula leucocitaria, enzimi epatici, PCR, creatininemia, sedimento urinario, test di gravidanza, HBV/ HCV, HIV, screening per la tubercolosi con Rx torace e test alla tubercolina e/o dosaggio ematico di interferone gamma.
Esami raccomandati nel corso del trattamento
Eseguire ogni mese per i primi 3 mesi di terapia, poi ogni 2-3 mesi i seguenti esami: emocromo con piastrine, AST, ALT, γGT, bilirubina totale, creatininemia, es. urine completo.

dazioni già presentate nella linea guida regionale n. 2. (Linee guida terapeutiche n.2. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, marzo 2010).

### Costi

Il costo di un anno di trattamento con GLM è pari a 12.530,28 euro (prezzo ex-factory).



## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Numero e % di pazienti in trattamento con GLM;
- numero e % di pazienti che assumono il farmaco e che presentano AR attiva (definita dai criteri a pag. 3)
- numero e % di pazienti che assumono il farmaco e che presentano un danno strutturale progressivo (definito dai criteri a pag. 3)

Parametri da rilevare periodicamente per valutare efficacia e tollerabilità del trattamento:

- DAS<sub>28</sub> (ogni 3 mesi);
- HAQ (ogni 6 mesi);
- danno strutturale (ogni 6-12 mesi per il primo anno di trattamento poi ogni 12-24 mesi);
- eventi avversi.

## Bibliografia

- Deighton C et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1197-9
- EMA (European Medicines Agency *evaluation of medicines for human use*): Assessment Report For Simponi (golimumab) Procedure No.: EMEA/H/C/000992/II/0008. Doc. Ref EMA/CHMP/58067/2011. *disponibile al seguente indirizzo*: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000992/WC500102275.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000992/WC500102275.pdf) scaricato nell'aprile 2011.
- Emery P. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis. twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis (**GO-BEFORE study**). *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60 (8): 2272–2283.
- Keystone E. C. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexatetherapy: the **GO-FORWARD Study**. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–796.
- NICE TA (June 2011) Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs. NICE technology appraisal guidance 225. <http://guidance.nice.org.uk/TA225/Guidance/pdf/English>
- Singh J.A. et al. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD008341. DOI: 10.1002/14651858.CD008341.
- Singh JA et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No. : C D 0 0 8 7 9 4 . D O I 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- Smolen J. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (**GO-AFTER study**): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374: 210–21.
- Smolen J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75

**Commissione Regionale Farmaco**  
(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490/2011)

*Documento relativo a:*

ROFLUMILAST

Ottobre 2011

## Roflumilast

### Indicazioni terapeutiche

Daxas è indicato come terapia di mantenimento nella broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (BPCO) (FEV1 post-broncodilatatore meno del 50% del teorico) associata a bronchite cronica nei pazienti adulti con una storia di esacerbazioni frequenti come aggiunta al trattamento broncodilatatore.

Il roflumilast è un inibitore della fosfodiesterasi 4 con un possibile ruolo antinfiammatorio nel trattamento della BPCO di grado severo, somministrabile per via orale.

L'autorizzazione è stata concessa sulla base di due studi clinici di fase III, controllati verso placebo, in doppio cieco della durata di 52 settimane:

- M2-124: placebo (n= 758) vs roflumilast (n= 765);
- M2-125: placebo (n= 796) vs roflumilast (n= 772).

I pazienti inclusi erano altamente selezionati, con una prevalenza di soggetti maschi e caucasici.

Ai pazienti era concesso un trattamento concomitante con altri farmaci per la BPCO, quali i SABA (*Short Acting  $\beta$ -2 agonists*), corticosteroidi, LABA (*Long Acting  $\beta$ -2 agonists*) e SAMA (*Short Acting muscarinic agonist = short-acting anticholinergic*).

Gli endpoint primari valutati sono stati la FEV1 (Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo) e il tasso di esacerbazioni, con risultati alquanto modesti e al limite della significatività statistica, tra cui lieve miglioramento della FEV1 e delle riacutizzazioni e nessun miglioramento della qualità di vita. Anche dall'analisi per sottogruppi non sono emerse differenze statisticamente significative rispetto al placebo per diverse categorie di pazienti tra cui femmine, pazienti con malattia di grado moderato, pazienti affetti da enfisema.

Per quanto riguarda la sicurezza, i pazienti in trattamento con il roflumilast hanno manifestato una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi che hanno portato all'interruzione dello studio, come calo ponderale (associato ad una peggiore prognosi di BPCO), insonnia, ansia, aumento dei suicidi e tumori.

Il CHMP dell'EMA ha molto criticato la scelta degli endpoint primari di efficacia, giudicandoli non appropriati per un farmaco che vanta proprietà antinfiammatorie e non indicativi di un vantaggio in termini di sopravvivenza. Mancano, inoltre, studi di confronto diretto con i farmaci di uso consolidato per il trattamento della BPCO. Dello stesso parere è la revisione *Cochrane*, che conclude affermando che il roflumilast ha un ruolo modesto rispetto al placebo nel trattamento della BPCO in quanto non incide sulla qualità di vita dei pazienti.

Alla luce dei dati ad oggi disponibili, la CRF esprime parere negativo alla introduzione del roflumilast in PTR fino a quando ulteriori studi non avranno meglio definito il suo profilo di efficacia.

**Bibliografia di riferimento**

- European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Daxas. Procedure Doc.Ref.:EMA/CHMP/464905/2010.
- Cochrane Database of Systematic Reviews, “Phosphodiesterase 4 inhibitors for COPD”. Issue 5, 2011.
- Calverley et al. “Roflumilast in symptomatic COPD: two randomized trials”. *LANCET* 2009 Aug 29;374(9691):685-94.
- Fabbri et al. “Roflumilast in moderate-to-severe COPD treated with long-acting bronchodilators: two randomized trials”. *LANCET* 2009 Aug 29;374(9691):695-703.
- Calverley et al. “Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe COPD” *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2007 Jul 15;176(2):154-61.

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 Ottobre 2011

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 490/2011)

*Documento relativo a:*

DEGARELIX

Ottobre 2011

## Degarelix

### Indicazioni registrate

Il degarelix è indicato per il trattamento del carcinoma della prostata quando è necessaria la riduzione dei livelli di androgeni. Sono inclusi i pazienti con livelli elevati del *Prostate-specific antigen* (PSA) dopo aver subito prostatectomia o radioterapia.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

I farmaci di prima scelta autorizzati per il trattamento del carcinoma della prostata, e già inclusi in PTR, sono gli analoghi del *Luteinizing-hormone-releasing hormone* (LHRH): buserelina, goserelina, leuprorelina e triptorelina. Questi farmaci, poiché determinano un innalzamento iniziale dei livelli di testosterone, per il I mese di terapia vengono utilizzati in associazione ad un antiandrogeno (bicalutamide o flutamide, anch'essi inclusi in PTR).

### Meccanismo d'azione

Il degarelix, decapeptide lineare di sintesi contenente 7 aminoacidi innaturali (cinque dei quali sono D-aminoacidi), è un antagonista dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH) di terza generazione che agisce riducendo rapidamente il rilascio delle GnRH, dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolostimolante (FSH) con conseguente riduzione della secrezione di testosterone (T) da parte dei testicoli.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati clinici a supporto della registrazione provengono da 1 studio clinico di non inferiorità, controllato e randomizzato, condotto in aperto e a gruppi paralleli (CS21) attraverso il quale degarelix sottocute è stato confrontato verso leuprorelina intramuscolare (agonista LHRH).<sup>1</sup> Sono stati inclusi 610 pazienti di età  $\geq 65$  anni a diverso stadio di carcinoma prostatico, per lo più di razza bianca (quindi a minore incidenza della patologia in esame rispetto alla popolazione nera), di peso  $<90$  kg e *body mass index* (BMI)  $<30$  kg/m<sup>2</sup>. La durata complessiva del trattamento è stata di 1 anno.

Lo studio ha confrontato i seguenti 3 bracci di trattamento:

Braccio di trattamento	Principio attivo	Regime di dosaggio mensile	Via di somministrazione
I braccio (n= 202)	degarelix	dose di carico: 240 mg (40 mg/ml); dose di mantenimento: <u>160 mg</u> (40 mg/ml)	sottocute
II braccio (n= 207)	degarelix	dose di carico: 240 mg (40 mg/ml); dose di mantenimento: <u>80 mg</u> (20 mg/ml)	sottocute
III braccio (n=201)	leuprorelina	dosaggio: 7,5 mg	intramuscolo

Secondo quanto riportato nell'EPAR, alcuni dei pazienti trattati con leuprorelina (n=22) e con degarelix (n=4) hanno ricevuto anche l'antiandrogeno bicalutamide come protezione contro le riacutizzazioni di malattia.

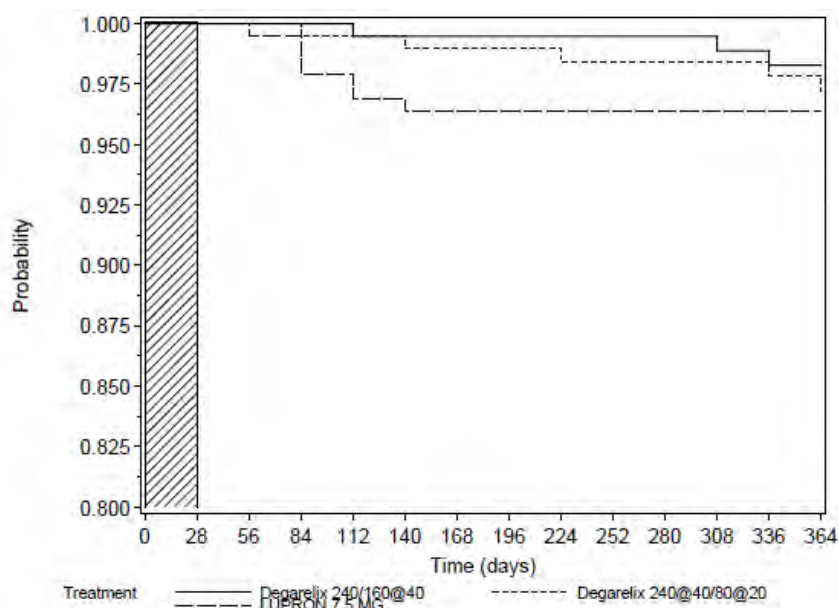
L'endpoint primario era rappresentato dal tasso di raggiungimento e di mantenimento dei livelli di testosterone corrispondenti a quelli della castrazione medica ( $\leq 0,5$  ng/ml) nei 12 mesi di trattamento. Tra i numerosi endpoint secondari, sono state valutate la variazione dei livelli di testosterone in diversi intervalli di tempo, la riduzione dei valori di PSA al 28° giorno e a 1 anno rispetto al basale, la frequenza e la gravità delle reazioni avverse.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

L'endpoint primario è stato raggiunto nel 97,2% (CI: 93,5% - 98,8%) dei pazienti trattati con degarelix 240/80 mg, nel 98,3% (CI: 94,8% - 99,4%) dei pazienti con degarelix 240/160 mg e nel 96,4% (CI: 92,5% - 98,2%) dei pazienti con leuprorelina 7,5 mg<sup>a</sup>.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, in particolare il raggiungimento di livelli di testosterone  $\leq 0,5$  ng/ml, il degarelix ha determinato una riduzione media (94% ) dei livelli di testosterone a partire dal 3° giorno, mentre con leuprorelina si è verificato, come atteso, un aumento (pari al 65%;  $p < 0,001$ ). A partire dal 3° giorno, i valori mediani di testosterone sono stati 0,26 ng/ml (degarelix 240/160 mg) e 0,24 ng/ml (degarelix 240/80 mg). Tali livelli sono rimasti bassi fino alla fine dello studio (364° giorno). Il trattamento con la leuprorelina ha invece determinato un iniziale aumento del testosterone (6,30 ng/ml al 3° giorno) con successiva diminuzione a partire dal 28° giorno (vedere figura 1).

**Figura 1. analisi endpoint secondario**



Analogamente, il livello di PSA per i pazienti trattati con degarelix è diminuito nel tempo: da un valore basale medio di 19,9 ng/ml a un valore di 0,50–0,70 ng/ml al 364° giorno. Nel gruppo trattato con la leuprorelina, i livelli di PSA sono invece rimasti costanti per la prima settimana (17,0–17,6 ng/ml), per poi diminuire fino a un valore medio di 0,40 ng/ml al 364° giorno. Infatti, dall'analisi della variazione percentuale del PSA a un anno di terapia non emerge differenza statisticamente significativa sia tra i due bracci a diverso dosaggio di degarelix ( $p=0,11$ ) sia tra il gruppo trattato con la leuprorelina e il degarelix 240/80 mg ( $p=0,64$ ). L'unico dato al limite della significatività statistica ( $p=0,049$ ) riguarda il confronto tra il gruppo trattato con la leuprorelina e quello con il degarelix 240/160 mg, ma trattandosi di una modesta differenza si tratta di un risultato clinicamente non rilevante ( $-97,7\%$  [CI:  $-99,6\%$ ;  $-92,2\%$ ] vs  $-96,5\%$  [CI:  $-98,9\%$ ;  $-89,2\%$ ]).<sup>1</sup>

Dall'analisi condotta sul sottogruppo di pazienti trattato con leuprorelina + bicalutamide vs leuprorelina, è emerso che:

- durante le prime due settimane di terapia, si è verificato un aumento di testosterone nel 72,7% dei pazienti trattati anche con l'antiandrogeno rispetto all'80,9% registrato nei pazienti trattati con la sola leuprorelina;
- in coloro che hanno ricevuto la terapia antiandrogena entro il 7° giorno, si è avuta una riduzione di PSA, rispetto ai valori basali, del 61,7% al 14° giorno e del 89,1% al 28° giorno vs il 15,3% e 61,7% rispettivamente in coloro che non hanno assunto antiandrogeni.

Va rilevato che, nonostante per i pazienti trattati con leuprorelina + bicalutamide la riduzione dei livelli di PSA sia avvenuta rapidamente<sup>2</sup>, non è stato effettuato un confronto diretto con i pazienti trattati con

<sup>a</sup> I risultati, derivanti dall'analisi ITT, sono analoghi a quelli dell'analisi PP.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

degarelix per cui non è possibile individuare l'eventuale beneficio clinico incrementale determinato dalla nuova molecola.

Sulla stessa coorte di pazienti dello studio pilota, CS21, è stata condotta una successiva analisi di confronto tra il degarelix 240/80 mg e la leuprorelina 7,5 mg in termini di cambiamenti dei livelli sierici della Fosfatasi ALcalina (S-ALP).<sup>3</sup> I risultati, ad un anno, suggeriscono che il degarelix potrebbe determinare un miglior controllo rispetto alla leuprorelina sia dei livelli di S-ALP (83 vs 163 UI/l; p=0,007) sia delle metastasi scheletriche per i pazienti con metastasi in atto e con PSA  $\geq$  50 ng/ml (96 vs 179 UI/l; p=0,014). Tuttavia, tale differenza si annulla quando il confronto prende in esame il sottogruppo di pazienti trattati con leuprorelina + bicalutamide, ossia la attuale terapia di riferimento (p=0,88 al 364° giorno).

### Costo

La scheda tecnica del degarelix prevede la somministrazione sottocutanea di due iniezioni da 120 mg/ml come dose di carico, seguite dalla dose di mantenimento di 80 mg/ml/mese (dosaggio autorizzato e definito nell'EPAR come minima dose efficace).

Lo schema posologico delle leuprorelina prevede la somministrazione intramuscolare di 7,5 mg/ mese.

Il trattamento semestrale del carcinoma prostatico con il degarelix 240/80 mg ha un costo doppio rispetto a quello della terapia a base di leuprorelina 7,5 mg/mese in associazione alla bicalutamide (50 mg/die solo per il primo mese di cura).<sup>4</sup>

Principio attivo	Confezione	Prezzo al pubblico in €	Dose di carico*	Dose di mantenimento	Spesa complessiva a 6 mesi
degarelix	2 siringhe 120 mg/ml	404,14	240 mg/mese	-	1872,78
	1 siringa 80 mg/ml	212,90	-	80 mg/mese	
leuprorelina	7,5 mg	149,77	7,5 mg/mese	7,5 mg/mese	928,45 <sup>§</sup>
bicalutamide <sup>†</sup>	28 compresse 50 mg	29,83	50 mg/die	-	

\* 1 mese di terapia

<sup>§</sup> La spesa totale è data dalla somma di 898,62 € (leuprorelina per 6 mesi) + 29,83 € (bicalutamide per il 1 mese)

<sup>†</sup> In associazione alla leuprorelina solo per il 1 mese di terapia

### Sicurezza

Dei 409 pazienti arruolati nei due bracci del degarelix, l'81% ha manifestato un evento avverso vs il 78% dei pazienti trattati con la leuprorelina. La maggiore incidenza di eventi avversi osservati con il degarelix riguarda le reazioni nel sito di iniezione (dolore ed eritema, 29% e 21% rispettivamente) e gli effetti avversi legati alla soppressione del testosterone [vampate di calore (26%), aumento di peso (7%) e infezioni urinarie (6%)], che si sono manifestati con frequenza simile nei 3 bracci a confronto.<sup>1</sup>

La terapia a base di degarelix, così come quella a base di leuprorelina, è stata associata ad un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti più anziani a causa della diminuzione androgenica, che può determinare un allungamento dell'intervallo QT. Dall'analisi sia degli eventi avversi cardiaci sia dei parametri di laboratorio (intervallo QT), emerge che l'ischemia cardiaca è l'evento avverso che si manifesta con maggiore frequenza rispetto agli altri eventi cardiaci e in maniera analoga tra i due trattamenti (4% con degarelix e 10% con leuprorelina).<sup>1,5</sup>

Circa il 10% dei pazienti trattati con degarelix ha sviluppato anticorpi anti-degarelix ad 1 anno di terapia, sebbene non si siano verificate reazioni da ipersensibilità e riduzione di efficacia del farmaco; tuttavia, in



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

questa popolazione di pazienti non sono disponibili ulteriori dati sull'efficacia e sulla sicurezza del farmaco a lungo termine (> 1 anno).

Sebbene la percentuale di pazienti che ha completato lo studio sia simile tra i due trattamenti a confronto (81% degarelix e 86% leuprorelina), l'incidenza degli eventi avversi non fatali responsabili dell'interruzione della terapia è stata del 5,8% per i bracci trattati con il degarelix vs l'1,5% con la leuprorelina.<sup>1</sup>

Il CHMP ha sollevato degli interrogativi sul profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine, ponendo l'attenzione sullo sviluppo di anticorpi contro il degarelix. A questo proposito, è opportuno ricordare che l'abarelix, primo antagonista del GnRH approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e non disponibile in Italia, è stato ritirato dal mercato degli Stati Uniti proprio a causa delle reazioni di ipersensibilità immediate.<sup>6</sup>

### Conclusioni

A supporto del degarelix vi è un solo studio di non-inferiorità nel quale è stato utilizzato un endpoint primario surrogato (riduzione dei livelli di testosterone e di PSA) senza che sia possibile quantificare l'eventuale beneficio clinico sulla malattia (es. riduzione del tumore o *overall survival*). Oltretutto, il confronto del degarelix verso la attuale terapia di riferimento con leuprorelina fa emergere una analoga riduzione dei livelli di PSA dopo il primo mese di terapia, nonostante solo una piccola percentuale di pazienti nel braccio in trattamento con leuprorelina abbia ricevuto anche il trattamento con un antiandrogeno, combinazione che nella pratica clinica viene regolarmente effettuata.

L'unico potenziale vantaggio potrebbe essere rappresentato dal fatto che il degarelix, a differenza della leuprorelina, sopprime rapidamente i livelli di testosterone senza determinare una fase di esacerbazione e quindi non necessita di essere somministrato in associazione a un antiandrogeno. Tuttavia, l'entità di questo beneficio appare modesta considerando la presenza in PTR di diversi antiandrogeni, alcuni dei quali disponibili come generici, caratterizzati dal un profilo rischio/beneficio maggiormente consolidato.

Alla luce delle considerazioni sopra riportate, la CRF esprime parere negativo all'inclusione del degarelix in PTR in quanto il farmaco non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di efficacia e sicurezza rispetto alle alternative terapeutiche già disponibili in PTR, in confronto alle quali presenta un costo superiore.

### Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Firmagon. Procedure Doc.Ref.:EMA/H/C/000986.
2. Degarelix per il carcinoma prostatico. Medical Letter 2010; 2:3.
3. Schroder F.H. et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *Nat Rev Urol.* 2010 Aug;7 (8):416.
4. Compendio Farmaceutico Farmadati – aggiornato al n.22 del 23.06.2011;
5. Smith M.R. et al. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2010 Dec;184(6):2313-9.
6. Abarelix per il carcinoma prostatico avanzato. Medical Letter 2004; 33:34.

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 Ottobre 2011

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

*Doc. PTR n.146 relativo a:*

TADALAFIL

Novembre 2011

## Tadalafil

### Indicazioni registrate

Adcirca® (tadalafil) è indicato negli adulti per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale II e III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. È stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene [1].

L'ipertensione arteriosa polmonare è definita come un gruppo di malattie caratterizzate da aumento progressivo delle resistenze arteriose polmonari che determina scompenso cardiaco destro e morte prematura [2]. Per una trattazione approfondita delle caratteristiche della malattia e della sua classificazione si rimanda al documento "Il Trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare e Scheda di prescrizione" approvato dalla CRF nel dicembre 2008 e aggiornamento nel giugno 2010 [3].

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Oltre al farmaco oggetto della valutazione, i principi attivi autorizzati per il trattamento farmacologico dell'IPAH sono elencati nella tabella sottostante:

Principio attivo	Nome Commerciale	Via di Somministrazione	Classe OMS
Bosentan	Tracleer	Orale	II -III
Ambrisentan	Volibris	Orale	II -III
Epoprostenolo	Flolan	Endovenosa continua	III-IV
Iloprost inalatorio	Ventavis	Inalatoria	III
Sildenafil	Revatio	Orale	II-III
Treprostinil	Remodulin	Sottocutanea cont.	III

Attualmente non esiste una terapia d'elezione.

### Meccanismo d'azione

Tadalafil è un inibitore selettivo della fosfodiesterasi-5 (PDE5), l'enzima responsabile per la degradazione della guanosin monofosfato ciclica (cGMP). L'ipertensione arteriosa polmonare è associata a un'insufficiente rilascio di ossido nitrico dall'endotelio vascolare e conseguente riduzione delle concentrazioni di cGMP all'interno della muscolatura liscia vascolare polmonare. La PDE5 è la fosfodiesterasi predominante nei vasi polmonari. L'inibizione della PDE5 da parte di tadalafil aumenta le concentrazioni della cGMP determinando un rilassamento della muscolatura liscia dei vasi polmonari e una vasodilatazione del letto vascolare polmonare [1].

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia di tadalafil nella IPAH è stata valutata in un RCT controllato vs placebo della durata di 16 settimane [4]. Sono stati arruolati 406 pazienti affetti da IPAH (circa il 50% dei quali già in trattamento con bosentan) e sono stati randomizzati a 4 diverse dosi di tadalafil (2,5 mg, 10 mg, 20 mg e 40 mg) o a placebo. L'endpoint principale era rappresentato dal miglioramento dell'esercizio fisico, utilizzando come parametro l'aumento della distanza percorsa in 6 minuti rispetto al basale (valore medio al basale pari a 343 m) valutato a 16 settimane. Lo studio presentava anche un endpoint secondario composito che valutava il peggioramento della condizione clinica del paziente mediante la somma di mortalità, ospedalizzazione per IPAH, e peggioramento della classe funzionale OMS. Tra i dosaggi testati solo il dosaggio di 40 mg (dose autorizzata da scheda tecnica) ha raggiunto la significatività statistica nel miglioramento della distanza percorsa in 6 minuti rispetto al placebo (33 m con tadalafil 40 mg vs 7 m con placebo;  $p < 0,001$ ). Per ciò che riguarda l'endpoint composito sul peggioramento clinico, l'incidenza del peggioramento clinico risultava ridotta nel gruppo trattato con tadalafil 40 mg rispetto al placebo (riduzione del 68% rispetto al placebo;  $p = 0,038$ ).

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tuttavia, prendendo singolarmente i parametri che erano stati combinati nell'endpoint secondario, tadalafil 40 mg ha mostrato un miglioramento rispetto a placebo, senza raggiungere mai la significatività statistica. Un'analisi ancillare sulla sottopopolazione che riceveva tadalafil in aggiunta a bosentan (53%) ha valutato anche l'efficacia di tadalafil come terapia aggiuntiva. Tale analisi ha fatto registrare un miglioramento dell'esercizio fisico dei pazienti in monoterapia con tadalafil 40 mg rispetto a quelli che assumevano anche bosentan (44 m vs 23 m) non dimostrabile in maniera statistica a causa della scarsa potenza dell'analisi. Tutti i pazienti che hanno completato lo studio (n=357) sono stati arruolati in un'estensione in aperto di 52 settimane, in cui è stata valutata l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di tadalafil 20 e 40 mg, seguita da una fase in aperto di valutazione della sicurezza di tadalafil 40 mg. I soggetti trattati con tadalafil 20 mg per 52 settimane hanno avuto un miglioramento della distanza percorsa in 6 minuti di 49 m, mentre quelli trattati con i 40 mg di 44 m. Mediamente il 73% dei pazienti trattati non ha modificato la classe funzionale NYHA, mentre il 19,35% dei pazienti trattati con tadalafil 20 mg vs 8,96% dei trattati con i 40 mg hanno avuto un peggioramento [5].

### Costo

Una terapia di mantenimento con tadalafil (40 mg/die) per 30 giorni ha un costo di 1048,30 € (prezzo al pubblico della confezione di 56 cpr da 20 mg = 978,41 €). Tale costo è superiore a quello di una terapia di mantenimento con sildenafil (60 mg/die), che per un periodo di 30 giorni è pari a 848,15 € (prezzo al pubblico della confezione da 90 cpr da 20 mg = 848,15 €) [6]. Dalla comparazione dei costi emerge che la terapia con tadalafil, rispetto a quella con sildenafil, ha un costo mensile superiore di oltre 200 € per paziente.

### Sicurezza

L'incidenza complessiva di eventi avversi è stata del 94,5% tra i trattati con tadalafil 40 mg vs. 79,3% con placebo ( $p < 0,01$ ). Le reazioni avverse con nesso di causalità possibile sono state del 65,8% con tadalafil 40 mg e del 34,1% con placebo ( $p < 0,001$ ). Il tasso di abbandono per eventi avversi è stato del 15,9% con placebo e dell'8,9% con tadalafil 40 mg. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata invece superiore con placebo (14,6%) rispetto a tadalafil 40 mg (8,9%) [5]. Le principali reazioni avverse riportate con l'impiego di tadalafil 40 mg sono state: cefalea (42% vs 15% con placebo), mialgia (14% vs 4%), vampate (13% vs 2%), dispepsia (10% vs 2%) [4].

Durante le 16 settimane di osservazione dello studio sono avvenute 3 morti: 1 nel gruppo placebo, 1 nel gruppo trattato con tadalafil 10 mg e 1 nel gruppo trattato con tadalafil 20 mg.

Non sono state rivelate differenze per le reazioni avverse nel gruppo di soggetti che ricevevano tadalafil in monoterapia e in quelli in terapia di combinazione con il bosentan.

Nell'estensione dello studio in aperto di 52 settimane sono stati registrati 11 decessi tra i trattati con tadalafil, corrispondenti ad un tasso di mortalità di 4,7:100 anni-persona. I decessi sono avvenuti in seguito a insufficienza ventricolare, morte cardiaca improvvisa, polmonite, adenocarcinoma del polmone, arresto cardiaco, infarto miocardico [5].

Infine, poiché i vasodilatatori polmonari possono peggiorare condizioni cardiovascolari preesistenti, i soggetti con patologie cardiovascolari sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, l'impiego di tadalafil è sconsigliato in soggetti con malattia della valvola aortica e mitralica, costrizione pericardica, cardiomiopatia restrittiva o congestizia, importante disfunzione ventricolare sinistra, aritmie, malattia arterio-coronarica sintomatica, ipertensione [1].

### Conclusioni

In assenza di studi di confronto con i principi attivi approvati per la IPAH, in particolare con il sildenafil, e considerato che le linee guida attuali non prescelgono alcun principio attivo per la terapia di prima linea, il tadalafil può essere considerato una delle alternative terapeutiche nel trattamento della IPAH. Tuttavia, occorre precisare che esso non fornisce vantaggi in termini di benefici rispetto al sildenafil, con il quale condivide meccanismo d'azione, classe funzionale OMS e via di somministrazione. Inoltre, il minor numero di somministrazioni quotidiane di tadalafil (1 die) rispetto al sildenafil (3 die) non è sufficiente a giustificare il maggior costo del primo rispetto al secondo.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

La CRF, nell'esprimere parere favorevole all'inserimento del tadalafil nel PTR, raccomanda che l'inserimento del farmaco nei Prontuari Terapeutici Locali/Area Vasta sia condizionata a valutazioni che tengano conto dei criteri di sovrapposibilità terapeutica e di economicità.

Si precisa che, in accordo a quanto presente nel documento PTR n. 75 "Il Trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare" [3], la prescrizione del tadalafil, alla stregua degli altri farmaci per l'IPA, è vincolata alla compilazione dell'apposita scheda allegata al suddetto documento da parte delle Cardiologie autorizzate dalla Regione Emilia-Romagna.

### Bibliografia

1. 2010 - Adcirca - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001021/WC500032789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001021/WC500032789.pdf). Accessed 9 November 2011
2. Galie N, Rubin L (2004) Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol* 43:S90
3. Commissione Regionale del Farmaco (2010) Il Trattamento della Ipertensione Arteriosa Polmonare e Scheda di prescrizione CRF, Dicembre 2008. Aggiornato Giugno 2010.  
<http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/77-documento-relativo-a-il-trattamento-dellipertensione-arteriosa-polmonare-e-scheda-di-prescrizione/view>. Accessed 9 November 2011
4. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ (2009) Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119:2894-2903
5. 2009 - EPAR European Public Assessment Report - Adcirca.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001021/WC500032788.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001021/WC500032788.pdf). Accessed 9 November 2011
6. 2011 - Farmadati.

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 Novembre 2011

**Commissione Regionale Farmaco**  
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

*Doc. PTR n.147 relativo a:*

VELAGLUCERASI ALFA

Novembre 2011

## Velaglucerasi alfa

### Indicazioni registrate

Velaglucerasi alfa (VEL) è indicato per la terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1.

La velaglucerasi alfa è stata autorizzata tramite procedura centralizzata e in Italia è soggetta a prescrizione medica (RR) e in regime di rimborsabilità H. Il medicinale è classificato come farmaco orfano per il trattamento di malattie rare (cod. malattia RCG080). I centri regionali autorizzati alla prescrizione di velaglucerasi alfa sono 7 e sono distribuiti in 4 province (Bologna, Modena, Reggio Emilia e Piacenza).

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La malattia di Gaucher è una rara patologia ereditaria da accumulo lisosomiale. L'incidenza nella popolazione generale è di 1/60.000 circa e la prevalenza 1/100.000 circa. La malattia è causata dalla carenza di glucocerebrosidasi, enzima deputato alla decomposizione del glucocerebroside in glucosio e ceramide. Il risultato di questa carenza enzimatica è un accumulo di glucocerebroside nei lisosomi dei macrofagi, dando vita alle cosiddette "cellule di Gaucher" che si concentrano soprattutto nella milza, nel fegato e nel midollo osseo scatenando quindi i sintomi della malattia, quali anemia, piastrinopenia, stanchezza, tendenza alle ecchimosi e alle emorragie, organomegalia (milza e fegato) e patologia scheletrica (dolore, osteonecrosi).

Si distinguono tre fenotipi principali della malattia, in base alla gravità e alla presenza o meno di un interessamento neurologico:

- *malattia di tipo 1*, rappresenta circa il 95% dei casi, non coinvolge il SNC ed è estremamente variabile per sintomi e decorso;
- *malattia di tipo 2*, con gravi manifestazioni neurologiche che progrediscono rapidamente (neuropatica acuta);
- *malattia di tipo 3*, associa i sintomi della variante non neuropatica (tipo 1) a disturbi neurologici lentamente progressivi (neuropatica cronica).

Attualmente sono disponibili due trattamenti specifici per la malattia di Gaucher.

La terapia enzimatica sostitutiva rappresenta la terapia di elezione. L'analogo imiglucerasi, enzima di sintesi ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante, somministrato per e.v., è indicato per i pazienti affetti dalla malattia di tipo 1 e di tipo 3. Nel giugno 2009, la Ditta produttrice ha segnalato gravi difficoltà nella produzione del medicinale che hanno portato a una situazione di carenza del farmaco a livello globale.

La terapia basata sulla diminuzione del substrato, che utilizza il miglustat, somministrato invece per os, rappresenta un'opzione terapeutica per quei pazienti che non risultano idonei a essere trattati con la TES mediante infusione.

È da rilevare che il CHMP ne ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio con la formula "*under exceptional circumstance*" poiché, a causa della rarità della malattia, non è stato possibile ottenere dati di efficacia e sicurezza esaustivi.

### Meccanismo d'azione

La velaglucerasi alfa è una glicoproteina prodotta mediante tecnologia di attivazione genica in una linea cellulare umana e agisce mimando l'azione della glucocerebrosidasi. La velaglucerasi alfa catalizza quindi l'idrolisi del glucocerebroside in glucosio e ceramide nel lisosoma, riducendo la quantità di glucocerebroside accumulato e correggendo la fisiopatologia della malattia di Gaucher.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il farmaco è stato approvato sulla base dei risultati di 5 studi clinici di seguito descritti.

1) Studio di fase III (TKT032) in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 12 mesi che ha valutato l'efficacia di velaglucerasi alfa in 25 pazienti, di età  $\geq 2$  anni, *naive* alla TES per almeno 30 mesi prima di entrare nello studio. I pazienti, che dovevano avere anemia correlata alla malattia e presentare una delle

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

manifestazioni cliniche della malattia (trombocitopenia o organomegalia), sono stati randomizzati a ricevere 45 U/kg (n=13) o 60 U/kg (n=12) di velaglucerasi alfa (VEL) a settimane alterne.

L'endpoint primario ha preso in esame il cambiamento della concentrazione di emoglobina rispetto al basale per il dosaggio di 60 U/kg. Gli endpoint secondari per entrambi i dosaggi erano i cambiamenti della conta piastrinica, del volume degli organi, dei marcatori surrogati della malattia, e solamente per il dosaggio di 45 U/kg il cambiamento delle concentrazioni di emoglobina dal basale. E' stata anche condotta un'analisi in un sottogruppo di pazienti pediatrici.

### Risultati ottenuti nei pazienti adulti (n=18)

Dopo 1 anno, il gruppo 60 U/kg ha mostrato un aumento statisticamente significativo nella concentrazione media di emoglobina (+23%,  $p < 0,0001$ ), nella conta piastrinica (+66%,  $p = 0,0016$ ) e una riduzione media del volume della milza (-50%,  $p = 0,0032$ ) e del fegato (-17%,  $p = 0,0282$ ).

In generale, i risultati per il dosaggio da 45 U/kg sono in linea con quelli del gruppo 60 U/kg; tuttavia, un minore effetto dose-correlato si è osservato per l'aumento della conta piastrinica ( $+40,9 \times 10^9/l$ ) per la riduzione del volume della milza (-40%) e del fegato (-6%).

### Risultati ottenuti nei pazienti pediatrici (n=7)

I dati dei due gruppi di trattamento (45 e 60 U/kg) sono stati aggregati. Dopo un anno di trattamento, i valori medi della concentrazione di emoglobina e della conta piastrinica sono risultati aumentati del 20% e del 54%, rispettivamente. Il volume splenico e quello epatico sono invece diminuiti (-47% e -13%, rispettivamente). A causa dell'esiguità del campione, non è stata raggiunta la significatività statistica.

2) Studio di fase I/II, in aperto (TKT025 e fase di estensione TKT025EXT) della durata di 9 mesi, condotto su 12 pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) non trattati con TES per almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio. VEL è stata somministrata a settimane alterne secondo un regime di incremento graduale della dose (15, 30, 60 U/kg) a 3 pazienti, mentre gli altri 9 hanno iniziato il trattamento alla dose standard (60 U/kg).

L'endpoint primario ha valutato la sicurezza del trattamento farmacologico, mentre l'endpoint secondario ha preso in esame l'efficacia clinica della VEL.

Il farmaco ha dimostrato di determinare miglioramenti della concentrazione di emoglobina (+11%) e della conta piastrinica (+15%) statisticamente significativi ( $p > 0,001$ ) trascorsi 3 mesi dall'inizio della terapia. Al termine dello studio i risultati, tutti statisticamente significativi, hanno dimostrato un aumento delle concentrazioni dell'emoglobina (+19%), della conta piastrinica (+68%) e una riduzione media del volume splenico e epatico del 50% e 18%, rispettivamente.

La fase di estensione in aperto, della durata complessiva di 60 mesi, ha coinvolto i 10 pazienti che avevano completato lo studio di fase I/II e avevano ricevuto un trattamento iniziale con 60 U/kg di VEL a settimane alterne. Al termine di una terapia della durata minima di 12 mesi, tutti i pazienti che avevano raggiunto almeno 2 dei 4 obiettivi terapeutici predefiniti (miglioramento dell'anemia, trombocitopenia, epatomegalie e/o splenomegalia) hanno ricevuto una riduzione graduale del dosaggio fino a 30 U/kg (dose mediana: 35 U/kg).

I principali risultati dello studio indicano che:

- a 48 mesi, il 100% dei pazienti, indipendentemente dalla riduzione della dose, ha raggiunto gli obiettivi terapeutici analizzati nel lungo periodo, incluso anche il miglioramento della BMD;
- a 57 mesi, la riduzione percentuale media rispetto al basale del volume di fegato e di milza è stata del -39% e del -74%, rispettivamente;
- a 60 mesi, l'aumento medio della concentrazione di emoglobina dal basale è stato di 2,4 g/dl e l'aumento medio nella conta piastrinica è stato pari a  $85,1 \times 10^9/l$ .

3) Studio di non inferiorità di fase III (HGT-GCB-039) in doppio cieco, controllato vs comparatore attivo (imiglucerasi, IMI), a gruppi paralleli, della durata di 9 mesi, condotto in 34 pazienti, di 2 anni di età o superiore, *naive* alla TES per almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio. I criteri di inclusione prevedevano la presenza delle manifestazioni cliniche della malattia; i pazienti inclusi sono stati randomizzati a ricevere VEL o IMI allo stesso dosaggio di 60 U/kg a settimane alterne.

### Risultati



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

L'endpoint primario ha confrontato l'efficacia dei due farmaci; dopo 9 mesi di trattamento l'aumento delle concentrazioni di emoglobina con VEL è risultato clinicamente e statisticamente non inferiore a quello associato a IMI (differenza media del trattamento dal basale, [velaglucerasi-imiglucerasi]: 0,135 g/dl).

L'endpoint secondario ha confrontato l'efficacia sugli altri parametri clinici: non sono emerse differenze significative tra VEL e IMI nella variazione della conta piastrinica, del volume del fegato e della milza e nel tempo alla prima risposta dell'emoglobina (definito come aumento di 1 g/dl dal basale).

4) Studio di fase I/II (TKT034) non randomizzato, in aperto, non-controllato, della durata di 12 mesi, teso a valutare la sicurezza della VEL in 40 pazienti di età pari o superiore a 2 anni che avevano ricevuto un trattamento con IMI per almeno 30 mesi consecutivi. VEL è stata somministrata allo stesso dosaggio di imiglucerasi precedentemente utilizzato, che variava da 15 a 60 U/kg.

Sotto il profilo della tollerabilità, VEL si è dimostrato non inferiore al trattamento con IMI. Tre pazienti nel braccio di trattamento con IMI hanno sviluppato IgG *versus* nessun paziente trattato con VEL.

Riguardo ai parametri clinici, la concentrazione di emoglobina e la conta piastrinica si sono mantenute entro livelli terapeutici durante i 12 mesi di trattamento.

La velaglucerasi, prodotta con tecniche di attivazione genica da una linea cellulare umana, potrebbe escludere il rischio di contaminazioni virali, evento che può verificarsi con il farmaco prodotto con le tecnologie del DNA ricombinante da cellule animali, come l'imiglucerasi.

### Costo

Un flaconcino di polvere per uso endovenoso di velaglucerasi alfa da 200 U ha un prezzo *ex-factory* di 736,16 € (IVA esclusa) e un prezzo doppio per il dosaggio da 400 U (1472,32 €, IVA esclusa). La terapia prevede un trattamento a settimane alterne, che, per un individuo di 32 kg di peso corporeo ha un prezzo annuo pari a 191.401,6 euro.

Non c'è differenza di prezzo tra velaglucerasi e il precedente analogo enzimatico, imiglucerasi.

### Sicurezza

La maggior parte degli eventi avversi emersi durante il trattamento con velaglucerasi alfa erano di entità lieve o moderata: i più comunemente osservati sono stati cefalea, vertigini, bassa o alta pressione sanguigna, stanchezza, debolezza e febbre. Solo un paziente trattato con velaglucerasi alfa ha sviluppato anticorpi anti-velaglucerasi alfa rispetto ai 4 pazienti trattati con imiglucerasi.

### Conclusioni

La velaglucerasi alfa si è dimostrata efficace nel raggiungere alcuni endpoint surrogati (aumento concentrazione di emoglobina e della conta piastrinica, riduzione del volume di milza e fegato) e dal confronto con l'analogo imiglucerasi è emersa una non inferiorità.

Come per l'imiglucerasi, non è noto il ruolo del farmaco nel migliorare le condizioni cliniche di rilievo associate alla patologia (es. sopravvivenza, qualità di vita etc.). I due farmaci appaiono sovrapponibili per dati di efficacia, sicurezza e costo, tuttavia la velaglucerasi alfa sembra essere contraddistinta da un minor rischio di contaminazione virale (cfr. "Sicurezza").

Anche in considerazione delle recenti problematiche legate alla carenza di scorte dell'imiglucerasi, la CRF decide di includere la velaglucerasi alfa in PTR al fine di consentire la disponibilità dell'uno o dell'altro prodotto in caso di carenze in commercio. Pertanto, i due principi attivi verranno indicati nel PTR con simbolo grafico uguale per invitare le CPF a scegliere secondo criteri di sovrapponibilità terapeutica e di economicità.

### Bibliografia di riferimento

1. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 1 marzo 2011 (G.U. n.69 del 25/03/2011).
2. *European Public Assessment Report* Vpriv. EMA/568818/2010.
3. *European Medicines Agency* (EMA). Assessment Report for Vpriv. Procedure Doc.Ref.:EMA/H/C/001249.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

4. Elstein D. et al. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Disease* 2010 jan; 46(1):119-123.
5. Weinreb N. et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. *Am J Hematol* 2008 dec; 83(12): 890-895.
6. Nota Informativa Importante concordata con l’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) su Cerezyme (imiglucerasi) del 26/04/2010.

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 novembre 2011

**Commissione Regionale Farmaco**  
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

*Doc. PTR n. 148 relativo a:*

ROTIGOTINA

Novembre 2011

## Rotigotina

### Indicazioni registrate

Rotigotina è indicata per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica in fase iniziale come monoterapia (cioè senza levodopa) o in combinazione con levodopa; ovvero nel corso della malattia (incluse le fasi tardive) quando l'efficacia della levodopa si riduce o diventa discontinua e compaiono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (effetto di fine dose o fenomeni "on/off").

La rotigotina è stata autorizzata tramite procedura centralizzata e in Italia è soggetta a prescrizione medica (RR) e in regime di rimborsabilità A.

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La levodopa rimane il *gold standard* per il controllo dei sintomi motori del morbo di Parkinson, tuttavia il suo uso cronico è associato allo sviluppo di complicanze quali sviluppo di fluttuazioni giornaliere dell'efficacia del farmaco (periodi "on-off") e comparsa di movimenti involontari (discinesie, distonie ecc.). La terapia con i dopamino-agonisti pramipexolo e ropinirolo può essere riservata alle fasi iniziali della malattia in associazione o in alternativa alla dopamina.

Ambedue, levodopa e dopamino-agonisti, restano trattamenti di prima scelta a disposizione del clinico in base alla risposta del paziente e agli stili di vita.

### Meccanismo d'azione

Nei pazienti affetti da morbo di Parkinson si ha una progressiva e irreversibile degenerazione dei neuroni dopaminergici con diminuzione della quantità di dopamina in circolo e conseguente compromissione della funzionalità motoria. La rotigotina è un dopamino-agonista non ergolinico, somministrato per via transdermica, che esplica il suo meccanismo d'azione attivando i recettori D3, D2 e D1 nell'area cerebrale del caudato-putamen, mimando così l'azione della dopamina, neurotrasmettitore che regola il movimento e la coordinazione tramite attivazione dei recettori presenti nel nucleo striato.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Il farmaco è stato approvato sulla base dei risultati di 4 studi clinici di seguito descritti.

I primi due studi hanno valutato l'efficacia della rotigotina in monoterapia nella fase iniziale della malattia.

1) Studio di fase III (Jankovic et al. – *Arch Neurol* 2007), multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su 277 pazienti in fase iniziale di malattia randomizzati 2:1 a ricevere rotigotina (ROT). L'endpoint primario ha valutato l'efficacia della ROT nel ridurre almeno del 20% rispetto al baseline il punteggio della scala UPDRS per le sezioni II (attività quotidiana) e III (attività motoria). Il 48% dei pazienti del gruppo trattato con ROT ha raggiunto l'endpoint primario rispetto al 19% del placebo ( $p < 0,001$ ) e il miglioramento medio nel punteggio UPDRS (parte II+III) è stato pari a -4 punti nel gruppo ROT, mentre si è registrato un peggioramento di 1,31 punti nel gruppo placebo.

2) Studio di fase III (Gilaldi et al. – *Mov Disorder* 2007), in doppio cieco condotto su 561 pazienti randomizzati 2:2:1 a rotigotina (ROT), ropinirolo (ROP) e placebo. Per entrambi i farmaci è stata fatta una titolazione fino al raggiungimento della dose ottimale di trattamento, che nel 92% dei pazienti trattati con ROT coincideva con la dose massima consentita (8 mg/24h), mentre solo il 26% dei pazienti trattati con ROP è stato trattato con il dosaggio massimo di 24 mg/die. L'endpoint primario (riduzione  $\geq 20\%$  nella scala UPDRS parte II+III) è stato raggiunto nel 68% del gruppo ROP rispetto al 52% dei pazienti trattati con ROT ed entrambi i gruppi presentavano significatività statistica verso placebo, dove i *responder* erano il 30%. Il miglioramento medio del valore UPDRS (II+III) è stato maggiore nel gruppo ROP rispetto a ROT (-11 vs -7) e significativo rispetto al placebo (-2,2). Inoltre, lo studio non ha dimostrato la non inferiorità di ROT rispetto a ROP.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Due ulteriori studi hanno valutato efficacia di rotigotina in fase avanzata di malattia in terapia di associazione con levodopa.

3) Studio di fase III (LeWitt et al. – *Neurology* 2007), in doppio cieco condotto su 351 pazienti randomizzati 1:1:1 a rotigotina 8mg/24h (ROT 8), 12 mg/24h (ROT 12) o placebo. Il dosaggio dei farmaci è stato titolato fino al raggiungimento della dose ottimale di trattamento somministrata per 6 mesi. L'endpoint primario ha valutato la percentuale di pazienti *responder* alla terapia (riduzione  $\geq 30\%$  numero di ore in stato "off"). Il 57% del gruppo ROT 8 e il 55% del gruppo ROT 12 ha raggiunto l'endpoint primario rispetto al 34% del gruppo placebo, con una riduzione media del tempo "off" di 2,7 e 2,1 ore per i gruppi ROT 8 e ROT 12 e 0,9 ore per il gruppo placebo ( $p < 0,001$ ).

4) Studio di fase III (Poewe et al. – *Lancet Neurol* 2007), in doppio cieco condotto su 506 pazienti randomizzati 2:2:1 a rotigotina (ROT, dose massima 16 mg/24h), pramipexolo (PRA, dose massima 4,5 mg/die) o placebo per 16 settimane. Lo studio intendeva dimostrare la non inferiorità di ROT rispetto a PRA e la sua superiorità rispetto al placebo, tuttavia il farmaco in studio non ha soddisfatto gli obiettivi preposti. Infatti, il tasso dei *responder* è stato del 60% nel gruppo trattato con ROT e del 67% del gruppo PRA rispetto al 35% del gruppo placebo e la diminuzione media della fase "off", statisticamente significativa per entrambi i farmaci, è stata di 1,58 h/die con ROT e 1,94 h/die con PRA.

### Costo

In tabella sono riportati i costi per la rotigotina e per gli altri dopamino-agonisti per una terapia di 30 giorni. I diversi prezzi si riferiscono alla dose minima e massima riportata in scheda tecnica.

Per il pramipexolo e il ropinirolo (unico farmaco disponibile come generico) si sono considerate le formulazioni a rilascio prolungato, e quindi con somministrazione monogiornaliera, in modo da renderli confrontabili con la rotigotina cerotto.

ATC	Principio attivo	Regime dispensativo e classe	Posologia (min-max)	Costo per 30 gg di terapia (in euro)
N04BC09	rotigotina	A - RR	2-16 mg/24h	108,32 – 362,16
N04BC05	pramipexolo ril. prol.	A - RR	0,375-4,5 mg/die*	12,84 – 133,79
N04BC04	ropinirolo ril. prol.	A - RR	2-24 mg/die	16,93 – 183,89

\* i dosaggi riportati si riferiscono alle dosi di pramipexolo come sale.

### Sicurezza

In generale il profilo di sicurezza della rotigotina è risultato in linea con quello degli altri farmaci dopamino-agonisti. Nello studio in fase iniziale di malattia le più frequenti reazioni avverse come nausea (38%), sonnolenza (25%) e vertigini (18%), si sono verificate con una frequenza simile al gruppo trattato con ropinirolo, ad eccezione delle reazioni nel sito di applicazione del cerotto. Nello studio in fase avanzata di malattia, la rotigotina ha mostrato una frequenza superiore di reazioni avverse rispetto a pramipexolo (47% vs 39% per le reazioni a livello del SNC e 23% vs 13% per le reazioni a livello GI). Il 13% dei pazienti trattati con rotigotina ha abbandonato gli studi per reazioni avverse.

### Conclusioni

La rotigotina ha dimostrato in fase iniziale di malattia un'efficacia inferiore rispetto al ropinirolo nel ridurre il punteggio UPDRS II/III e, anche in fase avanzata è risultata inferiore a pramipexolo nella riduzione media della fase "off". Il profilo di sicurezza del farmaco ha mostrato una maggiore frequenza di reazioni avverse rispetto agli altri dopamino-agonisti (pramipexolo), a fronte anche di frequenti reazioni al sito di applicazione tipiche del trattamento transdermico con rotigotina.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Pertanto, non essendo disponibili evidenze a supporto della rotigotina nel ridurre le fluttuazioni motorie e le discinesie derivanti da una terapia con dopamino-agonisti, e considerando la sua minore efficacia rispetto ai *comparator* diretti, la CRF decide di non includere il farmaco in PTR, anche alla luce di un costo superiore rispetto a quello degli altri trattamenti disponibili.

### Bibliografia di riferimento

1. Jankovic J. et al., Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007 may; 64(5): 676-682.
2. Gilaldi N. et al., Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007 dec; 22(16): 2398-2404.
3. LeWitt PA. et al., Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology* 2007 apr; 68(16): 1262-1267.
4. Poewe W.H. et al., Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007 jun; 6(6): 513-520.
5. *European Public Assessment Report* Neupro. Documento EMA/612422/2010.
6. *European Medicines Agency (EMA)*. Assessment Report for Neupro. Procedure Doc.Ref.:EMA/H/C/000626.

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 Novembre 2011

## **Commissione Regionale Farmaco**

(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

*Doc. PTR n. 149 relativo a:*

**IDURSULFASI**

Novembre 2011

## Idursulfasi

### Indicazioni registrate

L'idursulfasi è indicata per il trattamento a lungo termine dei pazienti con sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi II, MPS II).

Negli studi clinici non sono stati esaminati i soggetti eterozigoti di sesso femminile.

Il farmaco è stato autorizzato dall'EMA con la formula “*under exceptional circumstance*” poiché, a causa della rarità della malattia, non è stato possibile ottenere dati di efficacia e sicurezza esaustivi.

Prima di essere approvata dall'EMA, l'idursulfasi era inclusa nell'elenco dei medicinali erogabili SSN ai sensi della Legge 648/96 (Determinazione AIFA del 9 giugno 2006, G.U.139/2006).

### Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La sindrome di Hunter (mucopolisaccaridosi II, MPS II) è una malattia a prevalenza maschile legata al cromosoma X e causata da livelli insufficienti dell'enzima lisosomiale iduronato-2-solfatasi. La funzione dell'iduronato-2-solfatasi consiste nel catabolismo dei glicosaminoglicani (GAG), dermatan solfato ed eparan solfato, attraverso il clivaggio delle frazioni solfato legate agli oligosaccaridi. A causa dell'assenza o della carenza dell'enzima iduronato-2-solfatasi, nei pazienti affetti dalla sindrome di Hunter si verifica un accumulo progressivo di GAG all'interno delle cellule che porta alla congestione cellulare, all'organomegalia, alla distruzione di tessuti e alla disfunzione di sistemi organici. Generalmente, i pazienti colpiti da questa malattia manifestano ritardo nello sviluppo mentale, ingrossamento della lingua (con conseguente difficoltà a deglutire e a parlare) e dei lineamenti facciali, compromissione della capacità visiva, sordità, rigidità delle articolazioni, deformità dello scheletro, bassa statura, epatosplenomegalia e problemi cardiorespiratori (ridotta capacità respiratoria e disturbi delle valvole cardiache). Il deposito di GAG a livello orofaringeo e del tratto respiratorio causa macroglossia, restringimento della sovra glottide e tracheomalacia, fattori che contribuiscono alla compromissione della funzionalità polmonare e all'apnea notturna.

La prevalenza della malattia stimata nella popolazione è pari a 0,02/10.000, con un'età di esordio compresa tra i 2,5 e i 4,5 anni. Generalmente, più precoce è l'età di esordio, più grave sarà il suo decorso clinico. L'aspettativa di vita dei pazienti con sindrome di Hunter è pari a 20-30 anni a causa dell'aggravarsi di insufficienza cardiaca e respiratoria.

Attualmente, il trattamento di questa patologia è palliativo e orientato all'attenuazione dei sintomi clinici, come ad esempio la chirurgia per l'ostruzione delle vie aeree e la *Continuous Positive Airway Pressure* (C-PAP) per controllare l'apnea notturna. Sono stati proposti anche il trapianto di midollo e di cellule staminali, ma i risultati ad oggi disponibili sono limitati e inadeguati a raccomandare tale approccio.

### Meccanismo d'azione

L'idursulfasi è una forma purificata dell'enzima lisosomiale I2S, prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in linee cellulari umane, sostituendo così l'enzima che non viene prodotto in quantità sufficienti. La soluzione del farmaco deve essere infusa per 1-3 ore e, sebbene la sua emivita sia approssimativamente di 45 minuti, l'idursulfasi necessita di 1 sola somministrazione settimanale.

### Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia e la sicurezza dell'idursulfasi sono state valutate in uno studio clinico<sup>1</sup> di fase II/III multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo/*dummy*<sup>a</sup>. Sono stati inclusi 96 pazienti di sesso maschile con diagnosi di sindrome di Hunter confermata sulla base di parametri clinici e biochimici, di età compresa tra i 5

---

<sup>a</sup> Per garantire la cecità dello studio, i pazienti nel braccio di trattamento a settimane alterne hanno ricevuto una infusione di placebo nella settimana compresa tra una infusione di idursulfasi e l'altra.



## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

e i 31 anni (età media: 14,2 anni; il 45% dei pazienti aveva un'età compresa tra 5 e 11 anni, il 25%  $\geq 19$  anni e il 75% era di razza nera).

Il disegno dello studio prevedeva l'allocazione dei pazienti in 3 bracci di confronto, e precisamente:

- idursulfasi 0,5 mg/kg ogni settimana (n=32);
- idursulfasi 0,5 mg/kg a settimane alterne (n=32);
- placebo ogni settimana (n=32).

L'obiettivo primario dello studio era determinare l'efficacia di una dose settimanale di idursulfasi (0,5 mg/kg) nel trattamento della sindrome di Hunter. A tale scopo, è stato utilizzato un endpoint primario di tipo composito che ha valutato i cambiamenti dal basale alla settimana 53 nella 1) distanza totale percorsa in 6 minuti a piedi (6MWT), quale misura di resistenza, e nella 2) percentuale prevista di capacità vitale forzata (FVC), quale misura di funzionalità polmonare, determinata tramite spirometria.

L'obiettivo secondario dello studio ha invece valutato l'efficacia del trattamento con idursulfasi a settimane alterne (0,5 mg/kg).

Gli endpoint secondari hanno preso in esame i cambiamenti nei singoli componenti dell'endpoint composito (6MWT e FVC), il volume epatico e splancnico, i livelli di GAG nelle urine, la massa ventricolare cardiaca sinistra tramite ecocardiografia e la mobilità articolare mediante il *Passive Join Range of Motion* (JROM).

Alla settimana 53, i pazienti trattati con la somministrazione settimanale di idursulfasi hanno mostrato variazioni statisticamente significative (differenza  $18,96 \pm 6,47$ ;  $p=0,0049$ )<sup>8</sup> rispetto al basale nel raggiungimento dell'endpoint primario composito. Questo risultato è stato essenzialmente dovuto al miglioramento della 6MWT ( $p=0,0131$ ) e non della FVC ( $p=0,0650$ ). Dallo schema a settimane alterne è emerso un miglioramento rispetto al placebo al limite della significatività statistica (differenza  $12,86 \pm 6,17$   $p=0,0416$ ) e solo per l'endpoint 6MWT, ma non per la FVC. Infine, dal confronto tra i due trattamenti (ogni settimana *versus* settimane alterne) non sono emerse differenze statisticamente significative (differenza  $10,84 \pm 7,11$ ;  $p=0,1329$ ).

In merito agli endpoint secondari, il trattamento con idursulfasi 0,5 mg/kg ha evidenziato rispetto al placebo una riduzione statisticamente significativa del volume epatico e della milza ( $p<0,0001$ ).

I principali risultati degli endpoint primari e secondari sono riportati nella tabella che segue:

Endpoint	52 settimane di trattamento 0,5 mg/kg alla settimana			
	Media (ES: errore standard) ponderata marginalmente (MO: margine osservato)		Differenza media del trattamento rispetto al placebo (ES)	Valore p (rispetto al placebo)
	Idursulfasi	Placebo		
Composito (6MWT e CVF %)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
CVF % prevista	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
Volume assoluto della CVF (cc)	230,0 (40,0)	50,0 (40,0)	190,0 (60,0)	0,0011
Livelli urinari dei GAG ( $\mu\text{g}$ GAG/mg creatinina)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
% di variazione nel volume del fegato	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
% di variazione nel volume della milza	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Per quanto riguarda i risultati dell'endpoint composito primario, il CHMP dell'EMA mette in rilievo nell'EPAR che i cambiamenti rispetto al basale aggiustati sono sempre più bassi in tutti i gruppi di trattamento rispetto a quelli non aggiustati e pertanto non sembrano riflettere l'esperienza dei pazienti nello studio clinico pilota.

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Lo studio pilota è proseguito in una fase di estensione in aperto (TKT024EXT), attraverso la quale è stata definitivamente chiarita la maggiore efficacia del trattamento con idursulfasi ogni settimana rispetto a quello a settimane alterne (dosaggio non previsto dal RCP dell'idursulfasi).

Inoltre, è stato condotto uno studio di fase I/II di supporto, *dose-finding*, della durata di 6 mesi (TKT008), che ha coinvolto 12 pazienti. I pazienti che hanno completato lo studio TKT008 (n=12) hanno continuato a ricevere il trattamento con idursulfasi nella fase di estensione in aperto di 24 mesi (TKT018), ancora in corso. Poiché non sono disponibili dati sulla dose settimanale assunta dai pazienti dello studio TKT008 al basale, il CHMP ha avanzato dubbi sul fatto che la dose selezionata fosse ottimale per quella popolazione di pazienti. Nonostante negli studi preclinici fosse stata testata la dose di 1 mg/kg, essa non è stata valutata clinicamente. È probabile che la determinazione dei livelli di GAG nelle urine abbia messo in evidenza come l'inizio della terapia con dosi superiori a 0,5 mg/kg sia ottimale per normalizzare rapidamente tali livelli, dopodiché è possibile utilizzare una dose di mantenimento più bassa o una somministrazione a settimane alterne. In ogni caso, il CHMP, pur avendo espresso parere positivo alla commercializzazione dell'idursulfasi, ha ritenuto necessari ulteriori studi di *dose-finding* poiché i risultati dell'unico studio disponibile (TKT008) non sono conclusivi. Ad esempio, mancano informazioni sull'efficacia del dosaggio di 0,15 mg/kg/settimana, apparentemente più sicuro, nonché sul dosaggio di 1,5 mg/kg/settimana, più efficace ma per il quale mancano dati di sicurezza. Lo studio di *dose-finding* inoltre non ha fornito informazioni sul tempo di infusione necessario a ridurre al minimo il rischio di ADR correlate all'infusione (vedi paragrafo "Sicurezza"). Secondo l'EPAR, tutti questi aspetti verranno approfonditi attraverso l'*Hunter Outcome Survey (HOS) Registry* (vedasi sezione "*Risk Management Plan*" dell'EPAR).

I dati a supporto dell'idursulfasi presentano diversi limiti, tra cui la sua natura proteica che gli impedisce il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica. Di conseguenza, la presunta efficacia del farmaco rimane limitata all'attenuazione dei sintomi somatici della malattia, senza che vi possa essere un miglioramento dei sintomi neurologici.

Un altro limite è rappresentato dal mancato arruolamento dei pazienti di età inferiore a 5 anni (età di esordio della malattia: 2,5–4,5 anni). L'Azienda produttrice ha condotto analisi per determinare l'influenza dell'età sui parametri farmacodinamici, farmacocinetici e di immunogenicità su varie classi di età > 5 anni. Nonostante i pazienti più giovani abbiano livelli urinari di GAG superiori ai pazienti di età maggiore, dalle analisi condotte sembra che l'età non abbia effetti clinicamente rilevanti su farmacocinetica e immunogenicità. Tra le misure da intraprendere nel follow-up, vi è l'approfondimento di importanti aspetti di sicurezza, oltre che di farmacodinamica e farmacocinetica nei soggetti < 5 anni di età.

### Costo

La confezione di idursulfasi in commercio è composta da una fiala monouso contenente 6 mg di idursulfasi in 3 ml di soluzione<sup>3</sup> e ha un prezzo *ex factory* (IVA esclusa) di 2925,00 €.<sup>4</sup> Alla posologia raccomandata di 0,5 mg/kg/settimana, per un paziente di 32 kg sono necessarie 3 confezioni per un totale di 16 mg al costo di 8.775,00 € e un conseguente spreco di 2 mg pari a 975,00 €. Quindi, il costo annuale del trattamento a base di idursulfasi è di 456.300,00 €, con uno spreco di 50.700 € (104 mg).

### Sicurezza

La terapia a base di idursulfasi è risultata generalmente ben tollerata al dosaggio di 0,5 mg/kg sia in regime di somministrazione settimanale sia di settimane alterne. Nessun paziente ha abbandonato lo studio a causa di reazioni avverse (ADR). Le ADR che si sono verificate con maggiore frequenza con l'idursulfasi rispetto al placebo sono state mal di testa, dolori addominali, artralgia e rash cutanei. Tra le ADR gravi vanno segnalati alcuni casi di ipossia per i quali è stata necessaria la terapia con ossigeno o la tracheotomia, convulsioni e ADR cardiache.

L'aspetto più preoccupante riguarda le reazioni legate all'infusione e le reazioni di immunogenicità (anticorpi anti-IgG rilevati nel 46,9% dei pazienti trattati con idursulfasi, senza differenze tra il trattamento ogni settimana e quello a settimane alterne). Riguardo alle prime, esse sembrano dipendere dalla dose e dalla frequenza di infusione (somministrazione ogni settimana > somministrazione a settimane alterne), con

## Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

un'incidenza maggiore nei primi 6-12 mesi di terapia. Poiché si tratta di eventi che si sono verificati anche nel gruppo del placebo, è stato ipotizzato che siano dovuti a una reazione vagale piuttosto che al farmaco stesso. Per i pazienti che hanno sviluppato gli anticorpi al farmaco in studio, si è registrato un aumento di incidenza delle ADR legate all'infusione, senza alcun effetto importante sui parametri farmacocinetici.

Nonostante siano disponibili anche i dati di sicurezza per un periodo di 3 mesi oltre alla durata dello studio pilota, si tratta di un tempo troppo breve per poter trarre conclusioni solide, anche considerando il piccolo numero di pazienti trattati. Tutti questi aspetti saranno indagati e approfonditi nel registro *Hunter Outcome Survey*.

Durante lo studio pilota si sono verificati 4 decessi (uno nel gruppo placebo): nell'EPAR si afferma che nessuno dei casi è da attribuire al farmaco in studio.

### Conclusioni

Le evidenze a supporto dell'idursulfasi sono preliminari e basate sui risultati di un unico studio pilota che presenta diversi limiti metodologici (impiego di un endpoint primario surrogato, incertezza sull'aggiustamento statistico dei risultati, studio a breve termine condotto in pochi pazienti di età superiore a quella di esordio e in cui i sintomi sono meno gravi, esclusione di pazienti di sesso femminile). Non è noto se il miglioramento, peraltro modesto, emerso dai risultati dell'endpoint primario composito (6MWT e FVC) si traduca in un miglioramento del controllo della malattia a lungo termine e degli esiti clinici rilevanti per questa tipologia di pazienti (qualità di vita, dolore, ospedalizzazione e risorse necessarie per la cura quotidiana dei malati<sup>6</sup>). Inoltre, l'idursulfasi è una proteina e in quanto tale non passa la barriera ematoencefalica, impedendo così qualsiasi tipo di attività sui sintomi che coinvolgono il SNC.

A fronte di un profilo di efficacia incerto, restano da approfondire importanti aspetti di sicurezza, tra cui le reazioni nella sede di infusione, l'immunogenicità e lo sviluppo di anticorpi che potrebbe portare ad una perdita di efficacia dell'idursulfasi, sebbene gli autori dell'articolo pubblicato su *Gen Med* nel 2006 sostengano che questi fenomeni vada incontro a tolleranza entro il primo anno di trattamento (6 mesi-1 anno).

Il farmaco non sembra offrire vantaggi neppure dal punto di vista economico, con un costo per anno di terapia che non appare giustificato.

Fino a quando non saranno disponibili nuove e più robuste evidenze, la CRF esprime parere negativo all'inserimento dell'idursulfasi nel PTR per il trattamento della sindrome di Hunter.

### Bibliografia

1. *European Medicines Agency Procedure No. EMEA/H/C/000700.*
2. Joseph Muenzer et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II Hunter syndrome) *Genet Med* 2006;8(8):465–473.
3. Compendio Farmaceutico Farmadati – aggiornato al n. 22 del 23.06.2011.
4. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 4 marzo 2011 (G.U. n.69 del 25.03.11).
5. CADTH 2007.
6. *Scottish Medicine Consortium No. (391/07).*

### Altre fonti bibliografiche di riferimento:

- *Aust Prescr* 2008;31:108-11.
- *Scottish Medicine Consortium No. (391/07).*

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 novembre 2011