

GIUNTA DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Questo giorno Lunedì 13 **del mese di** Settembre
dell' anno 2010 **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) Freda Sabrina	Assessore
5) Gazzolo Paola	Assessore
6) Lusenti Carlo	Assessore
7) Marzocchi Teresa	Assessore
8) Muzzarelli Gian Carlo	Assessore
9) 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 GIUGNO 2010, AI SENSI DELLA DGR 1540/2006

Cod.documento GPG/2010/1394

Num. Reg. Proposta: GPG/2010/1394

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;

Vista la propria deliberazione n. 2330 del 22 dicembre 2008 di nomina dei componenti della Commissione regionale del Farmaco fino al 31 dicembre 2010;

Vista la propria deliberazione n. 1014 del 20 luglio 2009 con la quale è stato adottato il PTR aggiornato a giugno 2009;

Dato atto che:

- la Commissione Regionale del Farmaco ha lavorato, nel secondo semestre dell'anno 2009 e nel primo semestre dell'anno 2010, per l'aggiornamento del Prontuario Terapeutico Regionale nel rispetto dei principi e dei criteri di valutazione dei farmaci enunciati nella deliberazione 1540/2006, come emerge dai verbali delle riunioni della CRF stessa effettuate da luglio 2009 a giugno 2010, 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 giugno, è stato recepito con Determinazione n. 8026 del 22 luglio 2010;

Valutato pertanto necessario procedere all'adozione del PTR aggiornato al mese di giugno 2010, allegato al presente atto deliberativo;

Dato atto che il PTR allegato è composto da un elenco di farmaci e centodue documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (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 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 centodieci 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), nella sezione dedicata ai farmaci.

Allegato

PTR AGGIORNATO AL MESE DI GIUGNO 2010

Indice degli elaborati

- 1) Elenco farmaci inseriti in Prontuario terapeutico regionale (aggiornato a giugno 2010)
- 2) Confronto tra amfotericine liposomiali e i nuovi antifungini sistemici Voriconazolo e Caspofungin [maggio 2003]
- 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 [settembre 2003]
- 4) Insulina Glargine: uso dell'analogo dell'insulina a lunga durata d'azione nella terapia del diabete mellito [novembre 2003]
- 5) Glitazoni: uso dei tiazolidinedioni nella terapia del diabete mellito [gennaio 2004]
- 6) Pareri relativi a: "Indicazioni neurologiche dell'Ig vena" e "Ribavirina" [febbraio 2004]
- 7) Usi appropriati di farmaci steroidei e betastimolanti a lunga durata d'azione per via inalatoria [febbraio 2004]
- 8) Scheda di valutazione del farmaco Levosimendan [febbraio 2004]
- 9) Scheda di valutazione del farmaco Tenecteplase [revisione maggio 2004]
- 10) Scheda di valutazione del farmaco Drotrecogin alfa (Xigris) [maggio 2004]
- 11) ~~Documento relativo al farmaco Adalimumab~~ [documento cancellato con determina n. 8026 del 22 luglio 2010 e superato dal documento n. 97]
- 12) Scheda di valutazione del farmaco Glatiramer [ottobre 2004]
- 13) Scheda di valutazione del farmaco Palivizumab [ottobre 2004]
- 14) Scheda di valutazione del farmaco Teriparatide (Forsteo) [gennaio 2005] [revisione marzo 2010]
- 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) [maggio 2005]
- 18) Criteri di interpretazione della nota n. 13 dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) [maggio 2005]
- 19) Parere relativo a: "Difformità delle indicazioni autorizzate di generici rispetto alle specialità medicinali di marca" [maggio 2005]
- 20) Scheda di valutazione del farmaco Aripiprazolo [luglio 2005]
- 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 [settembre 2005]

- 24) Parere relativo a: "Prescrizioni di Clopidogrel a carico del Servizio sanitario regionale per pazienti con un nuovo episodio di sindrome coronarica acuta" [novembre 2005]
- 25) Scheda di valutazione del farmaco Cinacalcet [revisione novembre 2007]
- 26) Documento relativo all'associazione di Ezetimibe con Simvastatina [novembre 2005]
- 27) Documento relativo all'associazione di Rosiglitazone con Metformina [novembre 2005]
- 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 [gennaio 2006]
- 30) Farmaci oppiacei per somministrazione transdermica [marzo 2006]
- 31) Scheda di valutazione del farmaco Imiquimod [maggio 2006]
- 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 [aggiornamento giugno 2010]
- 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 [revisione dicembre 2007]
- 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 [revisione ottobre 2009]
- 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)
- 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]
- 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 Lantanio carbonato
- 69) Scheda di valutazione del farmaco Sevelamer
- 70) Scheda per valutare l'eleggibilità alla prescrizione del farmaco Drotrecogin alfa attivato (Xigris®)
- 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 [revisione luglio 2009]
- 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 [aggiornamento giugno 2010]
- 78) Scheda di valutazione del farmaco Panitumumab
- 79) Documento relativo a: Bevacizumab per il trattamento delle neoplasie renali
- 80) Parere relativo a: Dipiridamolo + Acido acetilsalicilico
- 81) Scheda di valutazione del farmaco Tetrabenazina

- 82) Scheda di valutazione del farmaco Idromorfone [revisione ottobre 2009]
- 83) Scheda di valutazione del farmaco Fondaparinux
- 84) Parere relativo a: Buprenorfina + Naloxone
- 85) Scheda di valutazione del farmaco Lapatinib
- 86) Raccomandazioni sull'uso del farmaco Pemetrexed nel tumore del polmone (Gruppo regionale farmaci oncologici) [luglio 2009]
- 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 (febbraio 2010)
- 96) Scheda di valutazione del farmaco metilnaltrexone (marzo 2010)
- 97) Linee guida terapeutiche: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici" (marzo 2010)
- 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 (2010)
- 99) Raccomandazioni d'uso: "Tumore mammario metastatico (I linea di terapia): Bevacizumab" (2010)
- 100) Raccomandazioni d'uso: "Tumore del colon-retto metastatico - Parte A: Bevacizumab" (2010)
- 101) Raccomandazioni d'uso: "Tumore del colon-retto metastatico - Parte B: Cetuximab" (2010)
- 102) Scheda di valutazione del farmaco Prasugrel (maggio 2010)
- 103) Linee guida terapeutiche: "Trattamento della epatite cronica B nell'adulto con particolare riferimento agli analoghi nucleosidici/nucleotidici (NUC)" (maggio 2010)
- 104) Scheda di valutazione del farmaco Racecadotril (giugno 2010)
- 105) Scheda di valutazione del farmaco Ustekinumab (giugno 2010)
- 106) Linee guida terapeutiche: "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave: il posto in terapia di Ustekinumab" (giugno 2010)
- 107) Scheda di valutazione di: Ormone Paratiroideo (giugno 2010)



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale del Farmaco

Prontuario Terapeutico Regionale

stesura a giugno 2010

approvato con Determina del Responsabile del Servizio Politica del Farmaco n. 8026 del 22 Luglio 2010

Prontuario Terapeutico Regionale

stesura a giugno 2010

approvato con Determina del Responsabile del Servizio Politica del Farmaco n. 8026 del 22 Luglio 2010

SOMMARIO

LEGENDA 4

PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE	5
A	Apparato gastrointestinale e metabolismo5
B	Sangue e organi emopoietici.....13
C	Sistema cardiovascolare.....19
D	Dermatologici.....25
G	Sistema genito-urinario e ormoni sessuali.....27
H	Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali31
J	Antimicrobici generali per uso sistemico33
Vaccino vivo della febbre gialla	39
L	Farmaci antineoplastici e immunomodulatori41
M	Sistema muscolo-scheletrico47
N	Sistema nervoso49
P	Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti.....57
R	Sistema respiratorio.....59
S	Organi di senso.....61
V	Vari.....65
APPENDICI	67
Appendice 1. Elenco dei farmaci con richiesta motivata personalizzata (RMP)	67
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	69
Appendice 3. Elenco dei farmaci di fascia C inclusi nel PTR	71
INDICE ALFABETICO DEI PRINCIPI ATTIVI	77

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 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
DocCPF	Contributo della Commissione Provinciale del farmaco
DocGREFO	Documento elaborato dal Gruppo Regionale sui farmaci oncologici (GREFO)
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)

PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

A Apparato gastrointestinale e metabolismo

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

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

A02BX Altri antiulcera peptica

A02BX02	Sucralfato	os	A	
A03	Antispastici procinetici e anticolinergici			
A03A	Antispastici e anticolinergici sintetici			
<u>A03AX</u>	<u>Altri anticolinergici sintetici</u>			
A03AX	Floroglucinolo + Meglucinolo	os	C	
A03AX12	Floroglucinolo	ev, im	A, A	
A03AX13	Dimeticone ¹	os	C	
A03B	Belladonna e derivati, non associati			
<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	Butilscopolamina	ev, im	A, A	
A03BB05	Cimetropio bromuro	ev, im	A, A	
A03F	Procinetici			
<u>A03FA</u>	<u>Procinetici</u>			
§ A03FA01	Metoclopramide	os, ev, im	C, A, A	
§ A03FA03	Domperidone	os, rett*	C, C	[*LettMinsal uso pediatrico]
A04	Antiemetici e antinausea			
A04A	Antiemetici e antinausea			
<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	[DocCRF]
<u>A04AD</u>	<u>Altri antiemetici</u>			
A04AD12	Aprepitant	os	H RRL	RMP
A05	Terapia biliare ed epatica			
A05A	Terapia biliare			
<u>A05AA</u>	<u>Preparati a base di acidi biliari</u>			
# A05AA	Acido tauroursodesossicolico	os	A/2	
# A05AA02	Acido ursodesossicolico	os	A/2	
A06	Lassativi			
A06A	Lassativi			
<u>A06AA</u>	<u>Emollienti</u>			
A06AA01	Paraffina liquida	os	C	

¹ limitatamente all'uso in indagini radiografiche ed endoscopiche del tratto gastrointestinale

<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.			
\$ A06AD10	Sodio fosfato acido + Disodio fosfato	os	C			
# A06AD11	Lattulosio	os, rett	A/59, H RNRL			
# A06AD12	Lattitolo	os	A/59			
A06AD15	Macrogol 4000	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	<u>sc</u>	A/90	PT		[DocCRF]
<u>A06AX</u>	<u>Altri lassativi</u>					
A06AX01	Glicerolo	rett	C			
A07	<i>Antidiarroici, antiinfiammatori e antimicrobici intestinali</i>					
A07A	Antimicrobici intestinali					
<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]
A07D	Antipropulsivi					
<u>A07DA</u>	<u>Antipropulsivi</u>					
A07DA03	Loperamide	os	C			
A07E	Antiinfiammatori intestinali					
<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 ¹	C	[DocPTR n.104]

A09 Digestivi, inclusi gli enzimi

A09A Digestivi, inclusi gli enzimi

A09AA Preparati a base di enzimi

	A09AA02	Pancrelipasi	os	A	
--	---------	--------------	----	---	--

A10 Farmaci usati nel diabete

A10A Insuline e analoghi

A10AB Insuline e analoghi, ad azione rapida

#	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	

A10AC Insuline e analoghi, ad azione intermedia

\$	A10AC01	Insulina umana isofano HM	sc	A	
\$	A10AC01	Insulina umana isofano	sc	A	
\$	A10AC01	Insulina-zinco umana HM sosp. composta	sc	A	

A10AD Insuline e analoghi, ad azione intermedia e ad azione rapida associate

	A10AD01	Insulina umana + insulina umana isofano	sc	A	
--	---------	---	----	---	--

- A10AD Analoghi delle insuline ad azione intermedia e ad azione rapida, associati²

A10AE Insuline e analoghi, ad azione lunga

#	A10AE01	Insulina-zinco umana HM sosp. cristallina	sc	A	
#	A10AE01	Insulina-zinco umana sosp. cristallina	sc	A	
#	A10AE04	Insulina glargine	sc	A	[DocCRF]
#	A10AE05	Insulina detemir ¹	sc	A	PT [DocCRF]

A10B Ippoglicemizzanti

A10BA Biguanidi

	A10BA02	Metformina	os	A	
--	---------	------------	----	---	--

A10BB Sulfonamidi, derivati dell'urea

§	A10BB	Gliciclamide	os	A	
---	-------	--------------	----	---	--

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

² tutte le formulazioni presenti come penne preimpiegate si intendono ad esclusivo uso in distribuzione diretta

§	A10BB	Glisolamide	os	A		
§	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		
	A10BD03	Metformina + Rosiglitazone	os	A	PT-RER	[DocCRF]
	A10BD05	Metformina + Pioglitazone	os	A	PT-RER	
	A10BD07	Sitagliptin + Metformina ²	os	A	PT	[Scheda AIFA online]
	A10BD08	Vildagliptin + Metformina ²	os	A	PT	[Scheda AIFA online]
	<u>A10BG</u>	<u>Tiazolidinedioni</u>				[DocCRF]
#	A10BG02	Rosiglitazone	os	A	PT-RER	
#	A10BG03	Pioglitazone	os	A	PT-RER	
	<u>A10BH</u>	<u>Inibitori della dipeptil peptidasi 4 (DPP-4)</u>				
	A10BH01	Sitagliptin ³	os	A	PT	[Scheda AIFA online]
	A10BH02	Vildagliptin ²	os	A	PT	[Scheda AIFA online]
	<u>A10BX</u>	<u>Altri ipoglicemizzanti</u>				
	A10BX02	Repaglinide	os	A		
	A10BX04	Exenatide ²	sc	A	PT	[Scheda AIFA online]
	A11	Vitamine				
•	A11B	Polivitaminici, non associati	ev, im	C, C		
	A11C	Vitamine A e D, incluse le loro associazioni				
	<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		
	A11CC06	Calcifediolo	os	A		
	A11CC07	Paracalcitolo	ev	A	PT	[DocCRF]

³ uso esclusivo in distribuzione diretta

A11D	Vitamina B1, sola o in associazione con vitamina B6 e B12				
<u>A11DA</u>	<u>Tiamina (vitamina B1), non associata</u>				
A11DA01	Tiamina	os, im	C, C		
A11G	Acido ascorbico (vit. C), comprese le associazioni				
<u>A11GA</u>	<u>Acido ascorbico (vit. C), non associato</u>				
A11GA01	Acido ascorbico	ev, im	C, C		
A11H	Altre preparazioni di vitamine, non associate				
<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		
A12	Integratori minerali				
A12A	Calcio				
<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		
A12B	Potassio				
<u>A12BA</u>	<u>Potassio</u>				
A12BA01	Potassio cloruro	os	A		
A16	Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo				
A16A	Altri farmaci apparato gastrointestinale e del metabolismo				
<u>A16AA</u>	<u>Aminoacidi e derivati</u>				
A16AA01	Levocarnitina	os, ev, im	A/8, C, C	PT-AIFA	
A16AA04	Mercaptamina	os	H RNRL		
A16AA05	Acido carginico	os	H RR		
<u>A16AB</u>	<u>Enzimi</u>				
A16AB02	Imiglucerasi	ev	H OSP		
A16AB03	Agalsidase alfa	ev	H RR		
A16AB04	Agalsidase beta	ev	H OSP		
A16AB05	Laronidasi	ev	H RR		
A16AB07	Alglucosidasi alfa	ev	H OSP	RMP	[DocCRF]
<u>A16AX</u>	<u>Prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo</u>				
A16AX03	Sodio fenilbutirrato	os	H RR		

A16AX04	Nitisinone	os	est
A16AX06	Miglustat	os	H RR

B Sangue e organi emopoietici

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

B01	Antitrombotici				
B01A	Antitrombotici				
<u>B01AA</u>	<u>Antagonisti della vitamina K</u>				
B01AA03	Warfarin sodico	os	A		
B01AA07	Acenocumarolo	os	A		
<u>B01AB</u>	<u>Eparinici</u>				
B01AB01	Eparina	ev, im, sc	AH OSP, A, A		
B01AB02	Antitrombina III umana	ev	H OSP		
§ B01AB04	Dalteparina	sc	AH OSP		
§ B01AB05	Enoxaparina	sc, ivas	A, A		
§ B01AB06	Nadroparina	sc	A		
§ B01AB07	Parnaparina	sc	A		
§ B01AB08	Reviparina	sc	A-H OSP		
<u>B01AC</u>	<u>Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina</u>				
B01AC04	Clopidogrel	os	A-H OSP	PT-AIFA	[DocCRF]
B01AC22	Prasugrel	os	A	PT-RER	[DocCRF]
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		[DocCRF]
B01AC11	Iloprost	ev, inal	C-H OSP, H RRL		[DocCRF]
B01AC13	Abciximab	ev	H OSP		
§ B01AC16	Eptifibatide	ev	H OSP		
§ B01AC17	Tirofiban	ev	H OSP		
B01AC21	Treprostinil	sc	H RRL		[DocCRF]
					[Uso riservato ai soli pazienti resistenti alle altre terapie disponibili]
<u>B01AD</u>	<u>Enzimi</u>				

B01AD01	Streptokinasi	ev	H OSP	
B01AD02	Alteplasi	ev	H OSP	
B01AD04	Urokinasi	ev	H OSP	
B01AD10	Drotrecogin alfa (attivato)	ev	H OSP	[DocCRF e Scheda di eleggibilità]
B01AD11	Tenecteplase	ev	H OSP	[DocCRF]
B01AD12	Proteina C umana	ev	H OSP	[DocCRF]
B01AE	<u>Inibitori diretti della trombina</u>			
B01AE02	Lepirudina	ev	H OSP	RMP [DocCRF]
B01AE03	Argatroban	ev	H OSPL	[DocCPF]
B01AE06	Bivalirudina	ev	H OSP	
B01AE07	Dabigatran	os	H, C RNRL	[DocCRF]
B01AX	<u>Altri antitrombotici</u>			
B01AX05	Fondaparinux sodico	sc	A	[DocCRF]
B01AX06	Rivaroxaban	os	H RNRL	[DocCRF]
B02	<i>Antiemorragici</i>			
B02A	Antifibrinolitici			
B02AA	<u>Aminoacidi</u>			
B02AA02	Acido tranexamico	os, ev, im	A, A, A	
B02AB	<u>Inibitori delle proteasi</u>			
B02AB02	Alfa 1-antitripsina	ev	H OSP	
B02AB03	Proteina plasmatica umana antiangioedema	ev	A	PT
B02B	Vitamina K ed altri emostatici			
B02BA	<u>Vitamina K</u>			
B02BA01	Fitomenadione	os, im	A, A	
B02BB	<u>Fibrinogeno</u>			
B02BB01	Fibrinogeno umano liofilizzato	ev	A	PT
B02BC	<u>Emostatici locali</u>			
• B02BC30	Associazione di emostatici locali	loc	H OSP-C	
B02BD	<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
B03	<i>Farmaci antianemici</i>			
B03A	Preparati a base di ferro			
B03AA	<u>Ferro bivalente, preparati orali</u>			

B03AA03	Ferroso gluconato	os	A/76	
B03AA07	Ferroso solfato	os	A	
<u>B03AB</u>	<u>Ferro trivalente, preparati orali</u>			
B03AB	Ferrigluconato sodico	os, ev	A/76, H RR	
B03AB	Ferromaltoso	os	A/76	
B03B	Vitamina B12 ed acido folico			
<u>B03BA</u>	<u>Vitamina B12 (cianocobalamina e derivati)</u>			
B03BA01	Cianocobalamina	sc, im	A/10, A/10	
B03BA03	Idrossocobalamina	os, ev, im	A/10, A/10, A/10	
<u>B03BB</u>	<u>Acido folico e derivati</u>			
B03BB01	Acido folico	os, im	A/10, A/10	
B03X	Altri preparati antianemici			
<u>B03XA</u>	<u>Altri preparati antianemici</u>			
# B03XA01	Epoetina alfa	ev, sc	A-H RNRL, A-H RNRL	PT-AIFA
# B03XA01	Epoetina beta	ev, sc	A, A	PT-AIFA
# B03XA02	Darbeoetina alfa	ev, sc	A, A	PT-AIFA
B05	Sucedanei del sangue e soluzioni perfusionali			
B05	Sucedanei del sangue e soluzioni perfusionali			
<u>B05</u>	<u>Sucedanei del sangue e soluzioni perfusionali</u>			
B05A	Sangue e prodotti correlati			
<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	
B05B	Soluzioni endovena			
<u>B05BA</u>	<u>Soluzioni nutrizionali parenterali</u>			
B05BA	Fruttosio 1,6 difosfato sale trisodico ¹	ev	C	
• B05BA01	Aminoacidi	ev	C	
• B05BA02	Emulsioni di grassi	ev	H RNRL-C	
• B05BA03	Carboidrati	ev	A-C	
• B05BA04	Idrolisati proteici	ev	A	
• B05BA10	Associazioni	ev	H RNRL-C	
<u>B05BB</u>	<u>Soluzioni che influenzano l'equilibrio elettrolitico</u>			
B05BB01	Elettrolitica equilibrata enterica	ev	C	

¹ uso esclusivo in NPT (nutrizione parenterale)

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
B05C	Soluzioni per irrigazioni		
<u>B05C</u>	<u>Soluzioni per irrigazioni</u>		
B05CB	Soluzioni saline	ev	C
• B05CX	Altre soluzioni per irrigazione		
• B05D	Soluzioni per dialisi peritoneale		
B05X	Soluzioni endovena additive		
<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
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
• 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
B05Z	Emodialitici ed emofiltrati		
<u>B05ZA</u>	<u>Emodialitici, concentrati</u>		
• B05ZA	Soluzioni per emodialisi	ev	C
<u>B05ZB</u>	<u>Emofiltrati</u>		
• B05ZB	Soluzioni per emofiltrazione	ev	C
B06	Altri agenti ematologici		
B06A	Altri agenti ematologici		
<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 equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

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

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		[DocCRF]
C01D	Vasodilatatori usati nelle malattie cardiache				
<u>C01DA</u>	<u>Nitrati organici</u>				
C01DA02	Nitroglicerina	ev, sl, td	H OSP, A, A		
§ C01DA08	Isosorbide dinitrato	os, ev	A, H OSP		
§ C01DA14	Isosorbide mononitrato	os	A		
C01E	Altri preparati cardiaci				
<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	[DocCRF]
C02	Antiipertensivi				
C02A	Sostanze antiadrenergiche ad azione centrale				
<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		
C02C	Sostanze antiadrenergiche ad azione periferica				
<u>C02CA</u>	<u>Bloccanti dei recettori alfa-adrenergici</u>				
C02CA04	Doxazosina	os	A		
C02CA06	Urapidil	ev	H OSP		
C02D	Sostanze ad azione sulla muscolatura liscia arteriolare				
<u>C02DD</u>	<u>Derivati nitroferricianurici</u>				
C02DD01	Nitroprussiato	ev	C		
C02K	Altri antiipertensivi				
<u>C02KX</u>	<u>Altri antiipertensivi</u>				
# C02KX01	Bosentan	os	H RRL	RMP*	[DocCRF]
# C02KX02	Ambrisentan	os	H RRL		[DocCRF]
# C02KX03	Sitaxentan	os	H RRL		[DocCRF]
C03	Diuretici				
C03A	Diuretici ad azione diuretica minore, tiazidi				

	<u>C03AA</u>	<u>Tiazidi, non associate</u>		
§	C03AA03	Idroclorotiazide	os	A
	C03B	Diuretici ad azione diuretica minore, escluse le tiazidi		
	<u>C03BA</u>	<u>Sulfonamidi, non associate</u>		
§	C03BA04	Clortalidone	os	A
§	C03BA08	Metolazone	os	A
§	C03BA11	Indapamide	os	A
	C03C	Diuretici ad azione diuretica maggiore		
	<u>C03CA</u>	<u>Sulfonamidi, non associate</u>		
\$	C03CA01	Furosemide	os, ev, im	A, A-H OSP, AH OSP
\$	C03CA03	Piretanide	os	C
\$	C03CA04	Torasemide	os, ev	A, A-H OSP
	<u>C03CC</u>	<u>Derivati dell'acido arilossiacetico</u>		
	C03CC01	Acido etacrinico	os, ev	C, C
	C03D	Farmaci risparmiatori di potassio		
	<u>C03DA</u>	<u>Antagonisti dell'aldosterone</u>		
#	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		
	<u>C03EA</u>	<u>Diuretici ad azione diuretica minore e farmaci risparmiatori di potassio</u>		
	C03EA01	Amiloride + Idroclorotiazide	os	A
	C05	Vasoprotettori		
	C05A	Antiemorroidali per uso topico		
	<u>C05AA</u>	<u>Prodotti a base di corticosteroidi</u>		
	C05AA	Preparazioni antiemorroidarie + cortisonici	loc	C
	<u>C05AD</u>	<u>Prodotti a base di anestetici locali</u>		
	C05AD	Preparazioni antiemorroidarie + anestetici locali	loc	C
	<u>C05BB</u>	<u>Sostanze sclerosanti per iniezioni locali</u>		
	C05BB02	Polidocanolo	loc	C
	C07	Betabloccanti		
	C07A	Betabloccanti		
	<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
	C07C	Betabloccanti ed altri diuretici		
	<u>C07CB</u>	<u>Betabloccanti selettivi ed altri diuretici</u>		
	C07CB03	Atenololo + Clortalidone	os	A
	C08	Calcioantagonisti		
	C08C	Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare		
	<u>C08CA</u>	<u>Derivati diidropiridinici</u>		
\$	C08CA01	Amlodipina	os	A
\$	C08CA02	Felodipina	os	A
\$	C08CA05	Nifedipina	os	A
	C08CA06	Nimodipina	ev	H OSP
	C08D	Calcioantagonisti selettivi con effetto cardiaco diretto		
	<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
	C09	Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina		
	C09A	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati		
	<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
\$	C09AA04	Perindopril	os	A
\$	C09AA05	Ramipril	os	A
	C09B	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina		
	<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

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

C09C	Antagonisti dell'angiotensina II				
<u>C09CA</u>	<u>Antagonisti dell'angiotensina II, non associati</u>				
# C09CA01	Losartan	os	A		
# C09CA03	Valsartan	os	A		
# C09CA04	Irbesartan	os	A		
# C09CA06	Candesartan	os	A		
# C09CA07	Telmisartan	os	A		
C09D	Antagonisti dell'angiotensina II, in associazione				
<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		
C09X	Altri farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina				
<u>C09XA</u>	<u>Inibitori della renina</u>				
C09XA02	Aliskiren ¹	os	A	PT	[Scheda AIFA online]
C10	Sostanze ipolipemizzanti				
C10A	Ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti				
<u>C10AA</u>	<u>Inibitori della HMG CoA reduttasi</u>				[DocCRF]
§ 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>				[DocCRF]
C10AX06	Omega-3-trigliceridi	os	A/13		
C10BA	<u>Inibitori delle HMG CoA reduttasi in associazione con altri agenti ipolipemizzanti</u>				

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

¹ uso esclusivo in distribuzione diretta

C10BA02 Ezetimibe + Simvastatina

os

A/13

[DocCRF]

D Dermatologici

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

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

• **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

D05BA Psoraleni per uso sistemico

	D05BA02	Metoxalene	os	C
--	---------	------------	----	---

<u>D05BB</u>	<u>Retinoidi per il trattamento della psoriasi</u>			
D05BB02	Acitretina	os	A	
D06	<i>Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico</i>			
D06A	Antibiotici per uso topico			
<u>D06AX</u>	<u>Altri antibiotici per uso topico</u>			
D06AX01	Acido fusidico	loc	C	
D06AX09	Mupirocina	loc	C	
D06B	Chemioterapici per uso topico			
<u>D06BA</u>	<u>Sulfamidici</u>			
D06BA01	Sulfadiazina argentica	loc	H OSP	
<u>D06BB</u>	<u>Antivirali</u>			
D06BB03	Aciclovir	loc	C	
D06BB10	Imiquimod	loc	A	PT, RMP [DocCRF]
D07	<i>Corticosteroidi, preparati dermatologici</i>			
D07A	Corticosteroidi, non associati			
<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	
D08	<i>Antisettici e disinfettanti</i>			
• D08A	Antisettici e disinfettanti			
D11	<i>Altri preparati dermatologici</i>			
D11A	Altri preparati dermatologici			
<u>D11AX</u>	<u>Altri dermatologici</u>			
D11AX14	Tacrolimus	loc	H RRL	

G Sistema genito-urinario e ormoni sessuali

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

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 **Oxitocici**

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, H OSP	
	G02AD03	Gemeprost	loc	H OSP	
	G02AD05	Sulprostone	ev	H OSP	

G02B **Contraccettivi per uso topico**

G02BA Contraccettivi intrauterini

	G02BA03	Levonorgestrel ¹	loc	C	RMP
--	---------	-----------------------------	-----	---	-----

G02C **Altri preparati ginecologici**

G02CA Simpaticomimetici, tocolitici

¹ 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.

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	
G03	Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale			
G03B	Androgeni			
<u>G03BA</u>	<u>Derivati del 3-ossoandrostene (4)</u>			
G03BA03	Testosterone	os, im	A/36-C, A/36-C ²	PT
G03D	Progestinici			
<u>G03DA</u>	<u>Derivati del pregnene (4)</u>			
§ G03DA02	Medrossiprogesterone	os	A	
§ G03DA04	Progesterone	loc, im	A	
<u>G03DB</u>	<u>Derivati del pregnadiene</u>			
§ G03DB01	Didrogesterone	os	A	
§ G03DB03	Medrogestone	os	A	
<u>G03DC</u>	<u>Derivati dell'estrene</u>			
§ G03DC02	Noretisterone	os	A	
G03G	Gonadotropine ed altri stimolanti dell'ovulazione			
<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
G03H	Antiandrogeni			
<u>G03HA</u>	<u>Antiandrogeni, non associati</u>			
G03HA01	Ciproterone	os, im	A, A	
G03X	Altri ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale			
<u>G03XA</u>	<u>Antigonadotropine e sostanze similari</u>			
G03XA01	Danazolo	os	A	
<u>G03XB</u>	<u>Antiprogestinici</u>			
G03XB01	Mifepristone	os	H OSP	
<u>G03XC</u>	<u>Modulatori selettivi del recettore degli estrogeni</u>			
G03XC01	Raloxifene	os	A/79	

² 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, in erogazione diretta

G04	Urologici				
G04B	Altri urologici, inclusi gli antispastici				
<u>G04BD</u>	<u>Antispastici urinari</u>				
G04BD04	Ossibutinina	os	A/87		
<u>G04BE</u>	<u>Farmaci usati nella disfunzione dell'erezione</u>				
G04BE01	Alprostadil	intracaver	A/75		
G04BE03	Sildenafil ³	os	H RRL		[DocCRF]
G04BE03	Sildenafil	os	C		PT- RER
G04BE08	Tadalafil	os	C		PT- RER
G04BE09	Vardenafil	os	C		PT- RER
G04C	Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna				
<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 di pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale III dell'OMS

H Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

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
---------	-------------	----	------	----

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	A, A	PT
---------	--------------	--------	------	----

H01CB Ormone anticrescita

H01CB01	Somatostatina	ev	H OSP	
---------	---------------	----	-------	--

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

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

H02 Corticosteroidi sistemici

H02A Corticosteroidi sistemici, non associati

H02AA Mineralcorticoidi

H02AA02	Fludrocortisone	os	est	
---------	-----------------	----	-----	--

H02AA03	Desossicortone	im	A	
---------	----------------	----	---	--

<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		
# H02AB10	Cortisone [d. az. breve]	os	A		
H03	Terapia tiroidea				
H03A	Preparati tiroidei				
<u>H03AA</u>	<u>Ormoni tiroidei</u>				
H03AA01	Levotiroxina	os	A		
H03AA02	Liotironina	os, ev	A, est		
H03B	Preparati antitiroidei				
<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		
H03C	Terapia iodica				
<u>H03CA</u>	<u>Terapia iodica</u>				
H03CA	Potassio ioduro	os, ev	gal		
H04	Ormoni pancreatici				
H04A	Ormoni glicogenolitici				
<u>H04AA</u>	<u>Ormoni glicogenolitici</u>				
H04AA01	Glucagone	ev, im	A-H OSP, A-H OSP		
H05	Calcio-omeostatici				
H05A	Ormoni paratiroidi e analoghi				
<u>H05AA</u>	<u>Ormoni paratiroidi e analoghi</u>				
H05AA02	Teriparatide	sc	A/79	PT	[DocCRF]
H05B	Agenti antiparatiroidi				
<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 paratiroidi</u>				
H05BX01	Cinacalcet	os	A	PT	[DocCRF]

J Antimicrobici generali per uso sistemico

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

J01 Antibatterici per uso sistemico

J01A Tetracicline

J01AA Tetracicline

§	J01AA02	Doxiciclina	os	A	
§	J01AA08	Minociclina	os	A	
	J01AA12	Tigeciclina	ev	H OSP	RMP [DocCRF]

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

J01CE Penicilline sensibili alla beta-lattamasi

	J01CE01	Benzilpenicillina	ev, im	A, 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	
	J01CR02	Amoxicillina + Acido clavulanico	os, ev	A, H OSP	
	J01CR03	Ticarcillina + Acido clavulanico	ev	H OSP	
	J01CR05	Piperacillina + Tazobactam	ev, im	A/55-H OSP, A/55	

J01D Altri antibatterici beta-lattamici

J01DB Cefalosporine di prima generazione

§	J01DB01	Cefalexina	os	A	
---	---------	------------	----	---	--

§	J01DB03	Cefalotina	ev, im	A-H OSP, A-H OSP	
§	J01DB04	Cefazolina	ev, im	A, A	
	<u>J01DC</u>	<u>Cefalosporine di seconda generazione</u>			
\$	J01DC01	Cefoxitina	ev, im	H OSP, A	
\$	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	
#	J01DD02	Ceftazidima	ev, im	H OSP, A/55	
#	J01DD04	Ceftriaxone	ev, im	H OSP, A	
#	J01DD07	Ceftizoxima	ev, im	H OSP, A	
#	J01DD08	Cefixima	os	A	
#	J01DD09	Cefodizima	ev, im	H OSP, A	
#	J01DD12	Cefoperazone	ev, im	H OSP, 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 [DocCRF]
	J01DH51	Imipenem + Cilastatina	ev, im	H OSP, A/56	
	J01E	Sulfamidici e trimetoprim			
	<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	
	J01F	Macrolidi e lincosamidi			
	<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
	J01G	Antibatterici aminoglicosidici			
	<u>J01GA</u>	<u>Streptomicine</u>			
	J01GA01	Streptomicina	im	A	
	<u>J01GB</u>	<u>Altri aminoglicosidi</u>			
#	J01GB01	Tobramicina	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	
	J01M	Antibatterici chinolonici			
	<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	
	J01X	Altri antibatterici			
	<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 nitrofurantici</u>			
	J01XE01	Nitrofurantoina	os	A	
	<u>J01XX</u>	<u>Altri antibatterici</u>			
	J01XX01	Fosfomicina	os	A	
	J01XX04	Spectinomomicina	im	A	
	J01XX08	Linezolid	os, ev	H RNRL, H OSP	RMP
	J01XX09	Daptomicina	ev	H OSP	RMP [DocCRF]

J02 Antimicotici per uso sistemico

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

J02A	Antimicotici per uso sistemico			[DocCRF]
<u>J02AA</u>	<u>Antibiotici</u>			
J02AA01	Amfotericina B liposomiale	ev	C	
J02AA01	Amfotericina B	ev	H OSP	
<u>J02AB</u>	<u>Derivati imidazolici</u>			
J02AB02	Ketoconazolo	os	A	
<u>J02AC</u>	<u>Derivati triazolici</u>			
J02AC01	Fluconazolo	os, ev	A, H OSP	
J02AC02	Itraconazolo	os, ev	A, H OSP	
J02AC03	Voriconazolo	os, ev	H RNRL, H RNRL	
J02AC04	Posaconazolo	os	H OSP	RMP [DocPTR n.45]
<u>J02AX</u>	<u>Altri antimicotici per uso sistemico</u>			
J02AX01	Flucitosina	ev	H OSP	
J02AX04	Caspofungin	ev	H OSP	
J04	Antimicobatteri			
J04A	Farmaci per il trattamento della tubercolosi			
<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, A	
<u>J04AK</u>	<u>Altri farmaci per il trattamento della tubercolosi</u>			
J04AK01	Pirazinamide	os	A	
J04AK02	Etambutolo	os, ev, im	A, 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	
J04B	Farmaci per il trattamento della lebbra			
<u>J04BA</u>	<u>Farmaci per il trattamento della lebbra</u>			
J04BA02	Dapsone	os	est	
J05	Antivirali per uso sistemico			
J05A	Antivirali ad azione diretta			
<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, inal	H RNRL, H RNRL	[DocCRF]

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	
J05AF03	Zalcitabina	os	A	
J05AF04	Stavudina	os	H RNRL	
J05AF05	Lamivudina	os	A-H RNRL	PT-AIFA
J05AF06	Abacavir	os	H RNRL	
J05AF07	Tenofovir	os	H RNRL	
J05AF08	Adefovir dipivoxil	os	H RNRL	
J05AF09	Emtricitabina	os	H RNRL	
J05AF10	Entecavir	os	H RNRL	[DocCRF]
J05AF11	Telbivudina	os	H RNRL	[DocCRF]
<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 [DocCRF]
<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	[DocCRF]

J06 Sieri immuni e immunoglobuline

J06A Sieri immuni

J06AA Sieri immuni

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

J06B Immunoglobuline

J06BA Immunoglobuline umane normali

[DocCRF]

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, A	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	[DocCRF]

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

J07AJ Vaccini pertossici

J07AJ52	Vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare ¹	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
J07B	Vaccini virali		
<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
J07C	Vaccini batterici e virali in associazione		
<u>J07CA</u>	<u>Vaccini batterici e virali in associazione</u>		
J07CA01	Vaccino difterico e tetanico adsorbito + poliomielite inattivato	im	C

¹ 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.

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 equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

L01 Antineoplastici

L01A Sostanze alchilanti

L01AA Analoghi della mostarda azotata

L01AA01	Ciclofosfamide	os, ev	A, H OSP
L01AA02	Clorambucile	os	A
L01AA03	Melfalan	os, ev	A, H OSP
L01AA05	Clormetina	ev	est
L01AA06	Ifosfamide	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
L01AD04	Streptozocina	ev	est
L01AD05	Fotemustina	ev	H OSP

L01AX Altre sostanze alchilanti

L01AX02	Pipobromano	os	A		
L01AX03	Temozolomide	os	H RNRL	RMP	[DocCRF]
L01AX04	Dacarbazina	ev	H OSP		

L01B Antimetaboliti

L01BA Analoghi dell'acido folico

L01BA01	Metotrexato	os, im, ev	A-H OSP, A-H OSP, A-H OSP	
L01BA03	Raltitrexed	ev	H OSP	
L01BA04	Pemetrexed	ev	H OSP	[DocCRF], [DocGREFO]

L01BB Analoghi della purina

L01BB02	Mercaptopurina	os	A
L01BB03	Tioguanina	os	A

L01BB05	Fludarabina	os, ev	H RNRL, 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	os	H RNRL	
L01BC53	Tegafur + Uracile	os	H RNRL	
L01C	Alcaloidi da piante ed altri prodotti naturali			
<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, ev	H RNRL, H OSP	
<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>			
L01CD01	Paclitaxel	ev	H OSP	
L01CD02	Docetaxel	ev	H OSP	
<u>L01CX</u>	<u>Altri alcaloidi derivati da piante e altri prodotti naturali</u>			
L01CX01	Trabectedina	ev	H OSP	[Scheda AIFA online]
L01D	Antibiotici citotossici			
<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	
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	
<u>L01DC</u>	<u>Altri antibiotici citotossici</u>			
L01DC01	Bleomicina	ev, im	H OSP, H OSP	
L01DC03	Mitomicina	ev	H OSP	
L01X	Altri antineoplastici			
<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	[DocCRF]
L01XC03	Trastuzumab	ev	H OSP		
L01XC04	Alemtuzumab	ev	H OSP		
L01XC06	Cetuximab	ev	H OSP	RMP ¹	[Scheda AIFA online], [DocGREFO]
L01XC07	Bevacizumab	ev	H OSP		[Scheda AIFA online], [DocGREFO]
<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	os	H RNRL		
L01XE03	Erlotinib	os	H RNRL		[Scheda AIFA online], [DocCRF]
L01XE04	Sunitinib	os	H RNRL	RMP	[Scheda AIFA online], [DocCRF]
L01XE05	Sorafenib	os	H RNRL		[Scheda AIFA online]
L01XE06	Dasatinib	os	H RNRL		[Scheda AIFA online], [DocGREFO]
L01XE07	Lapatinib	os	H RNRL		[Scheda AIFA online], [DocCRF]
L01XE08	Nilotinib	os	H RNRL		[Scheda AIFA online], [DocGREFO]
<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	ev	H OSP		
L01XX19	Irinotecan	ev	H OSP		
L01XX23	Mitotano	os	H RNRL		
L01XX27	Arsenico triossido	ev	C		
L01XX32	Bortezomib	ev	H OSP		
L01XX35	Anagrelide	os	H RNRL		[Scheda AIFA]

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

L02	Terapia endocrina				
L02A	Ormoni ed agenti correlati				
<u>L02AB</u>	<u>Progestinici</u>				
L02AB01	Megestrol	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	
L02B	Antagonisti ormonali ed agenti correlati				
<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]
L02BG04	Letrozolo	os	A	PT	[Scheda PRI-ER]
L02BG06	Exemestan	os	A	PT	[Scheda PRI-ER]
L03	Immunostimolanti				
L03A	Immunostimolanti				
<u>L03AA</u>	<u>Fattori stimolanti le colonie</u>				
§ L03AA02	Filgrastim	ev, sc	A, A	PT-AIFA	
§ L03AA10	Lenograstim	ev, sc	A, A	PT-AIFA	
L03AA13	Pegfilgrastim	sc	A	PT-AIFA RMP	[DocCRF]
<u>L03AB</u>	<u>Interferoni</u>				
§ L03AB01	Interferone alfa naturale leucocitario	sc, im	A, A	PT-AIFA	
L03AB03	Interferone gamma 1-b	sc	H OSP		
§ L03AB04	Interferone alfa-2a	sc, im	A, A	PT-AIFA	
§ L03AB05	Interferone alfa-2b	sc, im	A, A	PT-AIFA	
# L03AB07	Interferone beta -1a	im	A/65		

#	L03AB08	Interferone beta -1b	sc	A/65		
\$	L03AB10	Peginterferon alfa-2b	sc	A		PT- AIFA
\$	L03AB11	Peginterferon alfa-2a	sc	A		PT- AIFA
	<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		[DocCRF]
	L04	Immunosoppressori				
	L04A	Immunosoppressori				
	<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	os	H RR		
	L04AA06	Micofenolato sodico	os	H RR		
	L04AA10	Sirolimus	os	A		PT
	L04AA13	Leflunomide	os	A		PT
	L04AA18	Everolimus	os	A		PT
	L04AA23	Natalizumab	ev	H OSP		[Scheda AIFA online]
	L04AA24	Abatacept	ev	H RRL		[DocCRF]
	<u>L04AB</u>	<u>Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa)</u>				
\$	L04AB01	Etanercept	sc	H RRL		[Scheda AIFA online] [DocCRF]
\$	L04AB02	Infliximab	ev	H RRL		RMP [Scheda AIFA online], [DocCRF]
\$	L04AB04	Adalimumab	sc	H RRL		[DocPTR n.97]
	<u>L04AC</u>	<u>Inibitori dell'interleuchina</u>				
	L04AC01	Daclizumab	ev	H OSP		
	L04AC02	Basiliximab	ev	H OSP		
\$	L04AC03	Anakinra	sc	H RRL		
	L04AC05	Ustekinumab	sc	H RRL		[DocPTR n.105] [DocPTR n.106]
	<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 ²	os	est	RMP	
L04AX04	Lenalidomide	os	H RNRL		[Scheda AIFA online]

² 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 equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

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	
--	---------	-------------	----	-------	--

M03AC Altri composti ammonici quaternari

§	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	
	M03B	Miorilassanti ad azione centrale			
	<u>M03BX</u>	<u>Altri miorilassanti ad azione centrale</u>			
	M03BX01	Baclofene	os, intratec	A, H OSP	
	M03C	Miorilassanti ad azione diretta			
	<u>M03CA</u>	<u>Dantrolene e derivati</u>			
	M03CA01	Dantrolene	os, ev	A, C	
	M04	<i>Antigottosi</i>			
	M04A	Antigottosi			
	<u>M04AA</u>	<u>Preparati inibenti la formazione di acido urico</u>			
	M04AA01	Allopurinolo	os	A	
	<u>M04AC</u>	<u>Preparati senza effetto sul metabolismo dell'acido urico</u>			
	M04AC01	Colchicina	os	A	
	M05	<i>Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa</i>			
	M05B	Farmaci che agiscono sulla mineralizzazione			
	<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	
	<u>M05BX</u>	<u>Altri farmaci che agiscono su struttura ossea e mineralizzazione</u>			
	M05BX03	Stronzio ranelato	os	A/79	[DocCRF]

N Sistema nervoso

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

N01	Anestetici		
N01A	Anestetici generali		
<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
\$ 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, im	H OSP, H OSP
N01AX03	Ketamina	ev	est
N01AX10	Propofol	ev	H OSP
N01B	Anestetici locali		
<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

N02 Analgesici

N02A Oppioidi

<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	RMP	[DocCRF]
N02AA05	Ossicodone cloridrato	os	A		
N02AA59	Paracetamolo + Codeina	os	A-H OSP		
<u>N02AB</u>	<u>Derivati della fenilpiperidina</u>				
N02AB02	Petidina	ev, im	C, C		
N02AB03	Fentanil	os ¹ , td	A, A	PT-RER	[DocCRF]
<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	[DocCRF]
<u>N02AX</u>	<u>Altri oppioidi</u>				
N02AX02	Tramadolo	os, im, ev	A, A, A		
N02B	Altri analgesici e antipiretici				
<u>N02BA</u>	<u>Acido salicilico e derivati</u>				
N02BA01	Acetilsalicilato di lisina	ev, im	A, A		
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	[DocCRF]
N02C	Antiemicranici				
<u>N02CA</u>	<u>Alcaloidi della segale cornuta</u>				
N02CA02	Ergotamina	os, im	C, C		
N02CA52	Ergotamina + Caffaina	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		
N03	Antiepilettici				
N03A	Antiepilettici				
<u>N03AA</u>	<u>Barbiturici e derivati</u>				

¹ transmucoale

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	
<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	
N03AX10	Felbamato	os	A	
N03AX11	Topiramato	os	A	[DocCRF]
N03AX12	Gabapentin	os	A-A/4	
N03AX14	Levetiracetam	os, ev ²	A, C	RMP ¹
N04	Antiparkinsoniani			
N04A	Sostanze anticolinergiche			
<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	
N04B	Sostanze dopaminergiche			
<u>N04BA</u>	<u>Dopa e suoi derivati</u>			
N04BA01	Levodopa	os	A	
N04BA02	Levodopa + Benserazide	os	A	
N04BA02	Levodopa + Carbidopa	os	A	
N04BA03	Levodopa + Carbidopa + Entacapone	os	A	PT-RER
<u>N04BB</u>	<u>Derivati dell'adamantano</u>			
N04BB01	Amantadina	os	C	

² 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.

<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 OSP		
<u>N04BD</u>	<u>Inibitori della monoaminoossidasi di tipo B</u>				
N04BD02	Rasagilina	os	A	PT-RER	[DocCRF]
<u>N04BX</u>	<u>Altri agenti dopaminergici</u>				
N04BX02	Entacapone	os	A	PT-RER	[DocCRF]
N05	<i>Psicolettici</i>				
N05A	Antipsicotici				
<u>N05AA</u>	<u>Fenotiazine con gruppo dimetilaminopropilico</u>				
§ N05AA01	Clorpromazina	os, im	A, A		
§ N05AA02	Levomepromazina	os	A		
§ N05AA03	Promazina	os, ev, im	C, C, C		
<u>N05AB</u>	<u>Fenotiazine con struttura piperazinica</u>				
\$ N05AB02	Flufenazina	os, im	A, 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-H OSP, A, A		
<u>N05AF</u>	<u>Derivati del tioxantene</u>				
N05AF05	Zuclopentixolo	os, im	C, A		
<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	
<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	
N05AX09	Clotiapina	os, ev, im	A, C, C		
& N05AX12	Aripiprazolo	os	A	PT	[DocCRF]
N05B	Ansiolitici				
<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 ³	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		
N05C	Ipnocici e sedativi				
<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	H OSP, 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		
N06	Psicoanalettici				
N06A	Antidepressivi				
<u>N06AA</u>	<u>Inibitori non selettivi della monoamino- ricaptazione</u>				
§ N06AA01	Desipramina	os	A		
§ N06AA02	Imipramina	os	A		
§ N06AA04	Clomipramina	os, ev, im	A, A, A		
§ N06AA06	Trimipramina	os	A		
§ N06AA09	Amitriptilina	os	A		
§ N06AA10	Nortriptilina	os	A		

³ uso pediatrico

§	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		
	N06B	Psicostimolanti e nootropi				
	<u>N06BA</u>	<u>Simpaticomimetici ad azione centrale</u>				
	N06BA04	Metilfenidato	os	A	PT-RER	[Registro ADHD]
	N06BA07	Modafinil	os	A	PT	
	N06BA09	Atomoxetina	os	A	PT-RER	[Registro ADHD]
	N06D	Farmaci anti-demenza				
	<u>N06DA</u>	<u>Anticolinesterasici</u>				
	N06DA02	Donepezil	os	A/85	PT-RER	[Doc CRF]
	N06DA03	Rivastigmina	os, td ⁴	A/85, A/85	PT-RER	[Doc CRF]
	N06DA04	Galantamina	os	A/85	PT-RER	[Doc CRF]
	<u>N06DX</u>	<u>Altri farmaci anti demenza</u>				
	N06DX01	Memantina ⁵	os	A/85	PT-RER	[Doc CRF]
	N07	Altri farmaci del sistema nervoso				
	N07A	Parasimpaticomimetici				
	<u>N07AA</u>	<u>Anticolinesterasici</u>				
	N07AA	Fisostigmina	ev, im	C, C		[limitatamente all'uso come antidoto]
	N07AA01	Neostigmina	ev	A		
	N07AA02	Piridostigmina	os	A		
	N07B	Farmaci usati nei disordini da assuefazione				

⁴ limitatamente ai pazienti per cui la via orale non è utilizzabile

⁵ 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.

N07BB Farmaci usati nella dipendenza da alcool

N07BB Sodio oxibato os H RNR

N07BB01 Disulfiram os A

N07BC Farmaci usati nella dipendenza da oppioidi

N07BC Naltrexone os A

N07BC01 Buprenorfina os H OSP

N07BC02 Metadone os, im A-H OSP, H OSP

N07X Altri farmaci del sistema nervosoN07XX Altri farmaci del sistema nervoso

N07XX02 Riluzolo os H RR

N07XX06 Tetrabenazina⁶ os A RMP [Doc CRF]⁶ con utilizzo esclusivo in distribuzione diretta

P Farmaci antiparassitari, insetticidi e repellenti

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

P01 Antiprotozoari

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	Clorochina	os	A
P01BA02	Idrossiclorochina	os	A
P01BA03	Primachina	os	est

P01BB Biquanidi

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

P01CB01	Meglumina	im	A
---------	-----------	----	---

P01CX Altre sostanze contro la leishmaniosi e la tripanosomiasi

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

P02 Antielmintici

P02B Antitrematodi

<u>P02BA</u>	<u>Derivati chinolinici e sostanze correlate</u>		
P02BA01	Praziquantel	os	est
P02C	Antinematodi		
<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
P02D	Anticestodi		
<u>P02DA</u>	<u>Derivati dell'acido salicilico</u>		
P02DA01	Niclosamide	os	A
P03	<i>Ectoparassitici, compresi gli antiscabbia, insetticidi e repellenti</i>		
P03A	Ectoparassitici, compresi gli antiscabbia		
<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 equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

R03	<i>Antiasmatici</i>		
R03A	Adrenergici per aerosol		
<u>R03AC</u>	<u>Agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici</u>		
R03AC02	Salbutamolo [d. az. breve]	inal	A
R03AC12	Salmeterolo [d. az. lunga]	inal	A
R03AC13	Formoterolo [d. az. lunga]	inal	A
<u>R03AK</u>	<u>Adrenergici e altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie</u>		[DocCRF]
R03AK06	Salmeterolo + Fluticasone	inal	A
R03AK07	Budesonide + Formoterolo	inal	A
R03AK07	Beclometasone + Formoterolo	inal	A
R03B	Altri antiasmatici per aerosol		
<u>R03BA</u>	<u>Glucocorticoidi</u>		
§ R03BA01	Beclometasone	inal	A
§ R03BA02	Budesonide	inal	A
§ R03BA03	Flunisolide	inal	A
§ R03BA05	Fluticasone	inal	A
<u>R03BB</u>	<u>Anticolinergici</u>		
R03BB01	Ipratropio bromuro	inal	A
R03BB04	Tiotropio bromuro	inal	A
<u>R03BC</u>	<u>Sostanze antiallergiche, esclusi i corticosteroidi</u>		[DocCRF]
£ R03BC01	Cromoglicato sodico	inal	C
£ R03BC03	Nedocromile	inal	A
R03D	Altri antiasmatici per uso sistemico		
<u>R03DA</u>	<u>Derivati xantini</u>		
§ R03DA04	Lisina teofillinato	os	A
§ R03DA04	Teofillina	os	A
R03DA05	Aminofillina	os, ev, im	C, H OSP, C
<u>R03DX</u>	<u>Altri farmaci sistemici per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie</u>		

R03DX05	Omalizumab	sc	H OSP	[Scheda AIFA online]
R05	Preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento			
R05C	Espettoranti, escluse le associazioni con antitosse			
<u>R05CB</u>	<u>Mucolitici</u>			
R05CB13	Dornase alfa	inal	H RR	
R05D	Antitosse, escluse le associazioni con espettoranti			
<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	
R06	Antiistaminici per uso sistemico			
R06A	Antiistaminici per uso sistemico			
<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	
R07	Altri preparati per il sistema respiratorio			
R07A	Altri preparati per il sistema respiratorio			
<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 equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

S01 Oftalmologici

S01A Antimicrobici

S01AA Antibiotici

	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

S01AD Antivirali

	S01AD03	Aciclovir	loc	A
--	---------	-----------	-----	---

S01AX Altri antimicrobici

\$	S01AX11	Ofloxacina	loc	C
\$	S01AX12	Norfloxacina	loc	C
\$	S01AX13	Ciprofloxacina	loc	C
\$	S01AX17	Lomefloxacina	loc	C
	S01AX18	Iodopovidone	loc	C
\$	S01AX19	Levofloxacina	loc	C

S01B Antiinfiammatori

S01BA Corticosteroidi, non associati

	S01BA01	Desametasone	loc	C
--	---------	--------------	-----	---

- S01BC Antiinfiammatori non steroidei loc

S01C Antiinfiammatori e antimicrobici in associazione

- S01CA Corticosteroidi antimicrobici in associazione loc

S01E Preparati antiglaucoma e miotici

S01EA Simpaticomimetici per la terapia del glaucoma

§	S01EA03	Apraclonidina	loc	A/78	PT-RER
	S01EA04	Clonidina	loc	A	
§	S01EA05	Brimonidina	loc	A/78	PT-RER

	<u>S01EB</u>	<u>Parasimpaticomimetici</u>			
\$	S01EB01	Pilocarpina	loc	A	
\$	S01EB08	Aceclidina	loc	A	
\$	S01EB09	Acetilcolina	loc	C-OSP	
	<u>S01EC</u>	<u>Inibitori dell'anidraasi carbonica</u>			
#	S01EC01	Acetazolamide	os	A	
#	S01EC02	Diclofenamide	os, ev	A, A	
§	S01EC03	Dorzolamide	loc	A/78	PT-RER
§	S01EC04	Brinzolamide	loc	A/78	PT-RER
	<u>S01ED</u>	<u>Betabloccanti</u>			
&	S01ED01	Timololo	loc	A	
&	S01ED02	Betaxololo	loc	A	
&	S01ED03	Levobunololo	loc	A	
&	S01ED05	Carteololo	loc	A	
&	S01ED06	Befunololo	loc	A	
#	S01ED51	Timololo + Dorzolamide	loc	A/78	PT-RER
#	S01ED51	Timololo + Latanoprost	loc	A/78	PT-RER
	<u>S01EE</u>	<u>Analoghi delle prostaglandine</u>			
£	S01EE01	Latanoprost	loc	A/78	PT-RER
£	S01EE03	Bimatoprost	loc	A/78	PT-RER
£	S01EE04	Travoprost	loc	A/78	PT-RER
	<u>S01EX</u>	<u>Altri preparati antiglaucoma</u>			
	S01EX02	Dapiprazolo	loc	C	
	S01F	Midriatici e cicloplegici			
	<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	
	S01H	Anestetici locali			
	<u>S01HA</u>	<u>Anestetici locali</u>			
§	S01HA02	Oxibuprocaina	loc	C, C	
§	S01HA07	Lidocaina	loc	C	
	S01J	Diagnostici			
	<u>S01JA</u>	<u>Sostanze coloranti</u>			
	S01JA01	Sodio fluoresceinato	loc	H USPL	
	S01L	Sostanze per i disturbi vascolari dell'occhio			
	<u>S01LA</u>	<u>Sostanze antineovascolarizzazione</u>			
	S01LA01	Verteporfina	ev	H OSP	
	S01LA	Bevacizumab	intravitreale	H OSP	[DocCRF]

S01LA03	Pegaptanib	intravitreale	H OSP	[DocCRF], [Scheda AIFA online]
S01LA04	Ranibizumab	intravitreale	H OSP	[DocCRF], [Scheda AIFA online]

S01X Altri oftalmologici**S01XA Altri oftalmologici**

S01XA20	Carbomer	loc	A/83
---------	----------	-----	------

S01XA20	Lacrime artificiali	loc	C
---------	---------------------	-----	---

• S02 Otologici

V Vari

Le CPF sono invitate a scegliere secondo criteri di equivalenza 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 • non sono elencati i singoli principi attivi, la cui scelta è lasciata alle CPF.

V03 Tutti gli altri prodotti terapeutici

V03A Tutti gli altri prodotti terapeutici

- **V03AB Antidoti**

V03AC Sostanze chelanti del ferro

V03AC01	Deferoxamina	ev, im, sc	A, A, A	PT	
V03AC02	Deferiprone	os	H RNRL		
V03AC03	Deferasirox	os	H RNRL		[DocCRF e Scheda di prescrizione]

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

V03AE01	Polistirensolfonato	os	A		
V03AE02	Sevelamer	os	A	PT	[DocCRF]
V03AE03	Lantanio carbonato	os	A	PT	[DocCRF]

V03AF Sostanze disintossicanti per trattamenti antineoplastici

V03AF	Calcio mefolinato	os, ev, im	C, C, C		
V03AF01	Mesna	ev	A	PT	
V03AF02	Dexrazoxano	ev	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	[DocCRF]

V03AH Farmaci per il trattamento della ipoglicemia

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

V03AZ Deprimenti del sistema nervoso

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

- **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

• **V08** ***Mezzi di contrasto***

• **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
Bosentan ¹	C02KX01
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
Palifermin	V03AF08
Pegfilgrastim	L03AA13
Posaconazolo	J02AC04
Quinupristin + Dalfopristin	J01FG02
Rituximab	L01XC02
Sunitinib	L01XE04
Talidomide	L04AX02
Teicoplanina	J01XA02
Telitromicina	J01FA15

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

PRINCIPIO ATTIVO	ATC
Temozolomide	L01AX03
Tetrabenazina	N07XX06
Tigeciclina	J01AA12
Ziconotide	N02BG08

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

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
H02AB	Glucocorticoidi sistemici a lunga durata d'azione

J01AA	Tetraciclina
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 xantinici (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'anidraasi carbonica (tra acetazolamide e diclofenamide)
S01EC	Preparati antiglaucoma e miotici-Inibitori dell'anidraasi 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
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 etacrino	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

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Clorazepato	N05BA05	os
Clordiazepossido	N05BA02	os
Clorexidina	A01AB03	loc
Clorfenamina	R06AB04	os, im
Clortetraciclina	S01AA02	loc
Clotiapina	N05AX09	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

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Ibutilide	C01BD05	ev
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

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Norfloxacina	S01AX12	loc
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

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Sodio cloruro	B05BB01	ev
Sodio fosfato acido + Disodio fosfato	A06AD10	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

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	VIA
Vaccino rabico da colture cellulari	J07BG01	im
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

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
Aliskiren	C09XA02
Allopurinolo	M04AA01
Aloperidolo	N05AD01
Aloperidolo decanoato	N05AD01
Alprazolam	N05BA12
Alprostadil	C01EA01
Alprostadil	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
Azatioprina	L04AX01
Azitromicina	J01FA10
Aztreonam	J01DF01
Baclofene	M03BX01
Basiliximab	L04AC02
Beclometasone	A07EA07
Beclometasone	D07AC15
Beclometasone	R03BA01
Befunololo	S01ED06
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
Butilscolamina	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
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
Casopfungin	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
Cetirizina	R06AE07
Cetuximab	L01XC06
Chinidina	C01BA01
Chinina	P01BC01
Cianocobalamina	B03BA01
Ciclofosfamide	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	N05AX09
Clotiazepam	N05BA21
Clotrimazolo	D01AC01
Clotrimazolo	G01AF02
Clozapina	N05AH02
Colchicina	M04AC01
Colestiramina	C10AC01
Colistina	J01XB01
Complesso protrombinico umano	B02BD
Complesso protrombinico antiemofilico 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
Diidrococaina	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
Droperidolo	N01AX01
Droperidolo + Fentanil	N01AH51
Drotrecogin alfa (attivato)	B01AD10
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
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
Epoetina beta	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	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
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
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
Gliquadone	A10BB08
Glisolamide	A10BB
Glucagone	H04AA01
Glucosio + Potassio cloruro I e II	B05BB02
Glucosio + Sodio cloruro I, II e III	B05BB02
Gonadorelina	H01CA01
Gonadotropina corionica	G03GA01
Goserelin	L02AE03
Granisetron	A04AA02
Griseofulvina	D01BA01
Ibritumomab tiuxetano	L01XC
Ibuprofene	M01AE01
Ibutilide	C01BD05
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 antitumocitaria	L04AA04
Immunoglobulina equina antilinfocitaria	L04AA03
Immunoglobulina umana ad alto titolo di IgM	J06BA02
Immunoglobulina umana anti-D Rh0	J06BB01
Immunoglobulina umana antiepatite B	J06BB04
Immunoglobulina umana citomegalovirica	J06BB09
Immunoglobulina umana della varicella	J06BB03
Immunoglobulina umana 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
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
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 + Algeldrato	A02AD01
Magnesio solfato	A06AD04
Magnesio solfato	B05XA05
Mannitolo	B05BC01
Maprotilina	N06AA21
Maraviroc	J05AX09
Mebendazolo	P02CA01
Medrogestone	G03DB03
Medrossiprogesterone	G03DA02
Medrossiprogesterone	L02AB02
Meflochina	P01BC02
Megestolo	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 + Rosiglitazone	A10BD03
Metformina + Pioglitazone	A10BD05
Metilaminolevulinato	L01XD03
Metildigossina	C01AA08
Metildopa	C02AB01
Metilergometrina	G02AB01
Metilfenidato	N06BA04
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
Mifepristone	G03XB01
Miglustat	A16AX06
Minociclina	J01AA08
Miocamicina	J01FA11
Mirtazapina	N06AX11
Misoprostolo	A02BB01
Mitomicina	L01DC03
Mitotano	L01XX23
Mitoxantrone	L01DB07
Mivacurio	M03AC10
Modafinil	N06BA07
Morfina	N02AA01
Morocotocog 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
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
Palifermin	V03AF08
Palivizumab	J06BB16
Palonosetron	A04AA05
Pancrelipasi	A09AA02
Pantoprazolo	A02BC02
Paracalcitolo	A11CC07
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
Pidrossina	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
Pramipexolo	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
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
Ropinirolo	N04BC04
Ropivacaina	N01BB09
Rosiglitazone	A10BG02
Rosuvastatina	C10AA07
Roxitromicina	J01FA06
Salbutamolo	R03AC02
Salmeterolo	R03AC12
Salmeterolo + Fluticasone	R03AK06
Saquinavir	J05AE01
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
Sitaxentan	C02KX03
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	A06AD10
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
Sorafenib	L01XE05
Sotalolo	C07AA07
Spectinomina	J01XX04
Spiramicina	J01FA02
Spirolattone	C03DA01
Stavudina	J05AF04
Streptokinasi	B01AD01
Streptomicina	J01GA01
Streptozocina	L01AD04
Stronzio cloruro (89Sr)	V10BX01
Sucralfato	A02BX02
Sufentanil	N01AH03
Sulfadiazina	J01EC02
Sulfadiazina argenticata	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	D11AX14
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
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
Tocoferolo	A11HA03
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
Venlafaxina	N06AX16
Verapamil	C08DA01
Verteporfina	S01LA01
Vigabatrin	N03AG04
Vildagliptin	A10BH02
Vildagliptin + Metformina	A10BD08
Vinblastina	L01CA01
Vincristina	L01CA02
Vindesina	L01CA03
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.

	Caspofungin	Ambisome
Spettro d'azione	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.
Efficacia clinica	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.
Indicazioni terapeutiche approvate	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
Interazioni farmaco-farmaco	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.
Posologia	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.
Reazioni avverse	Pur avendo un'azione mirata sulla parete delle cellule fungine non è scervo 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 neutrofili) 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.

	Voriconazolo	Ambisome
Spettro d'azione	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.
Efficacia clinica	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).
Indicazioni terapeutiche approvate	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).
Interazioni farmaco-farmaco	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
Reazioni avverse	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.
Controindicazioni	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 €
Bliester di 28 cpr da 50 mg (classe H-OSP)	292,95 €	483,48 €	42,00 €
Bliester 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

22 luglio 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).

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^{1,2,3}

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" (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:
 - 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)

Terapia Non Farmacologica	Modifiche dello stile di vita: Alimentazione (B,I), Esercizio fisico (B,I), Sospensione fumo Educazione all'autocontrollo
----------------------------------	---

Se gli obiettivi glicemici individualizzati non sono raggiunti in 3 mesi rivalutare gli interventi sullo stile di vita per massimizzare i benefici. (A,I)

Passare al livello terapeutico successivo (A,I)

Terapia Farmacologica Monoterapia Orale (A,I)	Monoterapia individualizzata con ipoglicemizzante orale di prima scelta (metformina o sulfaniluree) fino a dosaggi massimali
--	--

Se gli obiettivi glicemici individualizzati non sono raggiunti in 3 mesi rivalutare gli interventi sullo stile di vita per massimizzare i benefici. (A,I)

Passare al livello terapeutico successivo (A,I)

Terapia Orale di Associazione (A,I)	Biterapia individualizzata con ipoglicemizzanti orali di due classi fino a dosaggi massimali
--	--

Se gli obiettivi glicemici individualizzati non vengono raggiunti in 3 mesi rivalutare gli interventi sullo stile di vita per massimizzare i benefici. (A,I)

Passare al livello terapeutico successivo (A,I)

Terapia di Associazione Ipo-Orali ± Insulina Bed-time (B,I)	Biterapia individualizzata con ipoglicemizzanti orali ± 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)
--	--

In caso di fallimento secondario di tutti gli schemi terapeutici precedenti, passare al livello terapeutico successivo (A,I)

Terapia Intensiva con Insulina s.c. (A,I)	Schema di terapia insulinica individualizzato: 3 o più somministrazioni giornaliere
--	---

In caso di scompenso glico-metabolico **sintomatico**, all'esordio o in un qualunque momento della vita, riportare il paziente in compenso con il trattamento intensivo prima di instaurare o continuare la terapia di scelta (A,I)
Ogni schema va personalizzato.

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)

Schema a 3 somministrazioni	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)
Schema a 3 somministrazioni VARIANTE	3 iniezioni di insulina o analogo ad azione rapida (prima di colazione, pranzo e cena) + 2 iniezioni di insulina ad azione intermedia o lenta prima di colazione o pranzo e prima di cena (in associazione all'insulina rapida somministrata)
Schema a 4 somministrazioni	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
Schema a 4 somministrazioni del tipo Basale-Prandiale VARIANTE	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)
Schema a 4 somministrazioni del tipo Basale-Prandiale (pompa) VARIANTE MICROINFUSORE	Somministrazione continua di insulina attraverso impianto di microinfusore + 3 iniezioni di insulina o analogo ad azione rapida (prima di colazione, pranzo e cena)

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[®]) 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[®]" (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.¹ 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;¹ 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).

¹ 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 PRERIEMPITE 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
					€ 0,53	€ 0,87

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.⁴ 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.⁵

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 ²)	HbA1c media (%)	Gruppo Intervento (insulina glargine)	Gruppo Controllo (insulina NPH)	Durata Follow Up	Esito Delta Glicemia a Diggiuno			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. ⁶ 2000	- Insulina glargine [30] = 110 pz - Insulina Glargine [80] = 113 pz - Insulina NPH = 110 pz	35.6	56	11	24	8.09	- Insulina glargine [30] - Insulina Glargine [80]	- Insulina NPH	Tre settimane titolazione + 1 settimana mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine e [30]	-0.73	[30]& [80] vs NPH p=0.002	glargine e [30]	-0.25	p=0.009	glargine e [30]	Notturne 39 (26) Sintomat 87 (79) Severe 7 (6)	P=0.0037 Non sign. Non sign.	glargine e [30]	Notturne 17 (15) Sintomat 44 (40) Severe 2 (2)	Non sign. P=0.059 Non sign.
										glargine e [80]	-0.80	Non sign.	glargine e [80]	-0.15	Non sign.	glargine e [80]	Notturne 41 (36) Sintomat 82 (73) Severe 5 (4)	Notturne 9 (8) Sintomat 32 (28) Severe 1 (1)	p=0.0218 P=0.059 Non sign.		
										NPH	-0.02	[30]& [80] vs NPH p=0.03	NPH	-0.03	Non sign.	NPH	Notturne 61 (56) Sintomat 87 (79) Severe 5 (5)	Notturne 21 (19) Sintomat 47 (43) Severe 1 (1)			
Raskin et al. ⁷ 2000	- Insulina glargine = 310 pz - Insulina NPH = 309 pz	38.9	49	19	26	7.6	- Insulina glargine	- Insulina NPH	1-4 settimane titolazione + 16 settimane mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine e	-30.6 (mg/dL)	P=0.001	glargine e	-0.06	Non sign.	glargine e	Notturne 1114 Sintomat 5487 Severe 29	P=0.06 Non sign. Non sign.	glargine e	Notturne 774 Sintomat 3719 Severe 20	Non sign. Non sign. Non sign.
										NPH	-10.8 (mg/dL)		NPH	-0.11		NPH	Notturne 992 Sintomat 5345 Severe 20	Notturne 703 Sintomat 3788 Severe 16			
Rather et al. ⁸ 2000	- Insulina glargine = 264 pz - Insulina NPH = 270 pz	38.2	53	18	26	7.7	- Insulina glargine	- Insulina NPH	1-4 settimane titolazione + 28 settimane mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine e	-1.12	Non sign.	glargine e	-0.16	Non sign.	glargine e	Notturne - Sintomat - Severe -	P=0.03 (confermat e da una glicemia <2 mmol/L, ma non riportate)	glargine e	Notturne (18.2) Sintomat (39.9) Severe (1.9)	P=0.0116 P=0.0219 P=0.0117
										NPH	-0.94		NPH	-0.21		NPH	Notturne - Sintomat - Severe -	Notturne (27.1) Sintomat (49.2) Severe (5.6)			

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

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 ²)	HbA1c media (%)	Gruppo Intervento (insulina glargine)	Gruppo Controllo (insulina NPH)	Durata Follow Up	Esito Delta Glicemia a Diggiuno			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. ¹⁰ 2001	- Insulina glargine = 259 pz - Insulina NPH = 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 NPH	Dati non riportati	Non sign.	glargine NPH	Dati non riportati	Non sign.	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	Nottume 66 (26.5) Sintomat 17 (6.6)	glargine NPH	Nottume 81 (35) Sintomat 17 (6.6)	glargine NPH	Nottume 92 (35.5) Sintomat 17 (6.6)	glargine NPH	Nottume 66 (26.5) Sintomat 17 (6.6)	P=0.0136 P=0.055	
Yki-Jarvinen et al. ¹¹ 2000	- Insulina glargine = 214 pz - Insulina NPH = 208 pz	59	55	10	29	9.1	- Insulina glargine	- Insulina NPH	4 settimane titolazione + 52 settimane mantenimento del dosaggio (steady-state)	glargine NPH	Dati non riportati	Non sign.	glargine NPH	Dati non riportati	Non sign.	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	glargine NPH	P=0.0001 P=0.04

Allegato 2.

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

Indice

	Pag.
A NUMERO DI PAZIENTI	17
B IPOTESI 1: 1 DDD = 15 UI	17
B.1 prezzo del farmaco	17
B.2 scenari di spesa	18
C. IPOTESI 2: 1 DDD = 40 UI	20
C.1 prezzo del farmaco	20
C.2 scenari di spesa	20
D. RISULTATI FINALI	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 PRERIEMPIE 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
Costo medio DDD					€ 0,53	€ 0,87

INSULINE TRADIZIONALI (A10AC, A10AD, A10AE)	UI totali per conf	DDD totali per conf ⁵	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
Costo medio DDD					€ 0,19	€ 0,37

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
Spesa incrementale annuale					372.058	817.469

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
Spesa incrementale annuale					353.455	776.596

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
Spesa incrementale annuale					706.910	1.553.192

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
			Spesa incrementale annuale		1.060.366	2.329.788

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
Costo medio DDD					€ 1,40	€ 2,31

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
Costo medio DDD					€ 0,49	€ 0,99

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
Spesa incrementale annuale					992.155	2.179.919

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	€ 0,99	€ 0,49	360	180	2.256.751	1.128.375
Insulina glargine	€ 1,40	€ 1,40	511	511	3.199.298	3.199.298
Spesa incrementale annuale					942.547	2.070.923

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
	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	4.513.501	2.256.751
Insulina glargine	€ 1,40	€ 1,40	511	511	6.398.596	6.398.596
Spesa incrementale annuale					1.885.094	4.141.845

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
	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	6.770.252	3.385.126
Insulina glargine	€ 1,40	€ 1,40	511	511	9.597.894	9.597.894
Spesa incrementale annuale					2.827.642	6.212.768

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

- ¹ 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
- ² Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Insulin Glargine. *Emerging Drug List*, May 24, 2001
- ³ DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;**289**:2254-2264
- ⁴ 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
- ⁵ Kelly JL, Trence DL, Hirsch IB. Rapid decrease in clinically significant hypoglycemia with insulin glargine. *Diabetes*. 2002;**51**:A123
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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*

Raccomandazioniⁱ⁻ⁱⁱ

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
70%	2.138.934	45	4.277.869	89	6.416.803	134
60%	3.011.602	63	6.023.205	126	9.034.807	189
50%	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)

Terapia Non Farmacologica	Modifiche dello stile di vita: Alimentazione (B,I), Esercizio fisico (B,I), Sospensione fumo Educazione all'autocontrollo
----------------------------------	---

Se gli obiettivi glicemici individualizzati non sono raggiunti in 3 mesi rivalutare gli interventi sullo stile di vita per massimizzare i benefici.

(A,I)

Passare al livello terapeutico successivo (A,I)

Terapia Farmacologica Monoterapia Orale	Monoterapia individualizzata con ipoglicemizzante orale di prima scelta fino a dosaggi massimali (metformina nei pazienti in sovrappeso o sulfaniluree nei pazienti in normopeso)
--	---

Se gli obiettivi glicemici individualizzati non sono raggiunti in 3 mesi rivalutare gli interventi sullo stile di vita per massimizzare i benefici.

(A,I)

Passare al livello terapeutico successivo (A,I)

Terapia Orale di Associazione	Terapia Orale di Biterapia individualizzata con ipoglicemizzanti orali di due classi fino a dosaggi massimali
--------------------------------------	--

Se gli obiettivi glicemici individualizzati non vengono raggiunti in 3 mesi rivalutare gli interventi sullo stile di vita per massimizzare i benefici.

(A,I)

Passare al livello terapeutico successivo (A,I)

Terapia di Associazione Ipo-Orali ± Insulina Bed-time	Biterapia individualizzata con ipoglicemizzanti orali ± 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)
--	--

In caso di fallimento secondario di tutti gli schemi terapeutici precedenti, passare al livello terapeutico successivo (A,I)

Terapia Intensiva con Insulina s.c.	Schema di terapia insulinica individualizzato: 3 o più somministrazioni giornaliere
--	---

In caso di scompenso glico-metabolico **sintomatico**, all'esordio o in un qualunque momento della vita, riportare il paziente in compenso con il trattamento intensivo prima di instaurare o continuare la terapia di scelta (A,I)
Ogni schema va personalizzato.

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]).^{1,iii}

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.^{1,iv,v,vi,vii}

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.¹

Figure 1: Pooled estimate of HbA1c from rosiglitazone trials

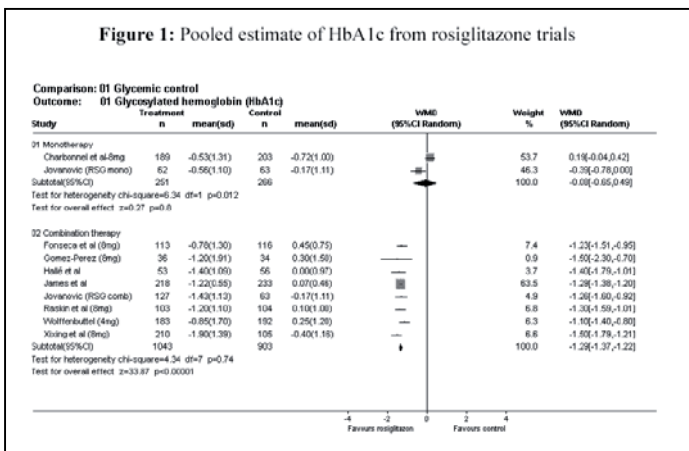
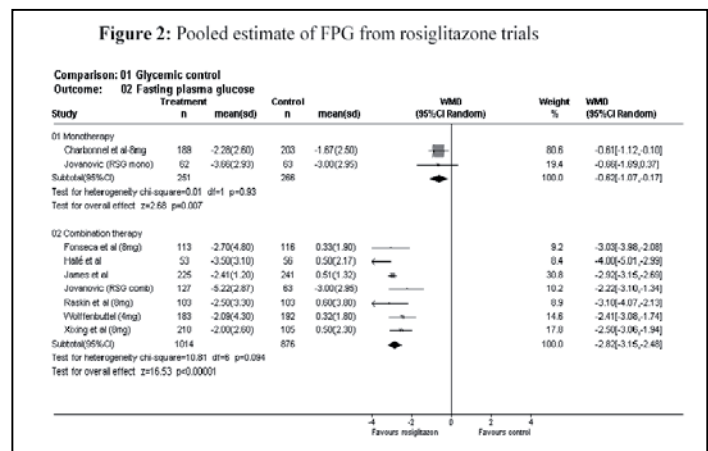


Figure 2: Pooled estimate of FPG from rosiglitazone trials

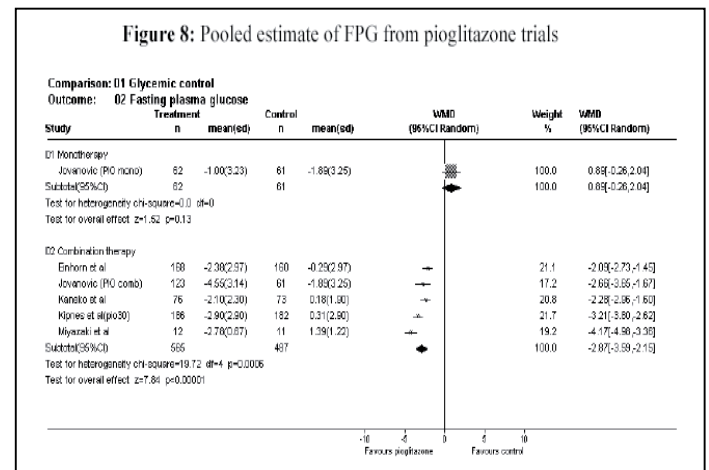
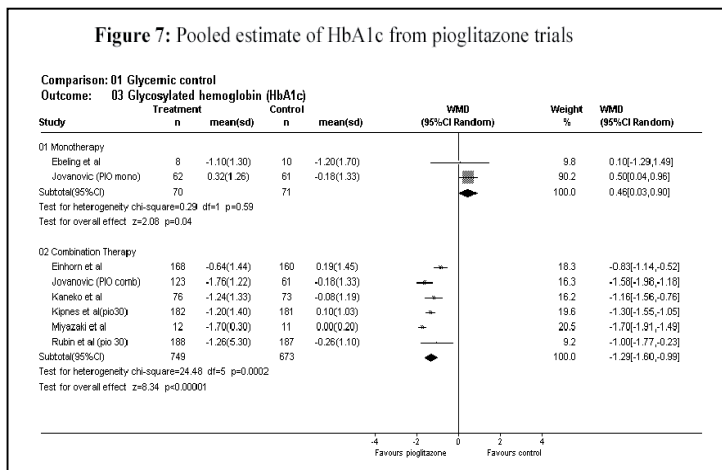


Pioglitazone

Il pioglitazone in monoterapia ha prodotto un 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]).^{1, viiii, ix, x}

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.^{1, 10, xi, xii}

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.¹



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,^{xiii} 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.^{xiv-xv}

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.^{xvi}

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.^{15-xvii}

Sono necessari studi a lungo-termine per valutare il loro effetto sullo sviluppo delle complicanze diabetiche e per valutarne la sicurezza a lungo-termine.^{1,15}

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.¹⁵

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).

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

- 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).^{15,18} L'ottima efficacia della metformina sugli end point primari (morbilità e mortalità) supporta questo approccio.¹⁸ 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.¹⁻²

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
70%	2.138.934	45	4.277.869	89	6.416.803	134
60%	3.011.602	63	6.023.205	126	9.034.807	189
50%	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

- ⁱ 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
- ⁱⁱ EMEA/2848/03
- ⁱⁱⁱ 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
- ^{iv} 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
- ^v 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
- ^{vi} 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
- ^{vii} 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
- ^{viii} 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
- ^{ix} 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
- ^x Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E, et al. Improved glycaemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001;24(4):710-9
- ^{xi} 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
- ^{xii} Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylurea therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;111(1):10-7
- ^{xiii} 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
- ^{xiv} 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
- ^{xv} Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287(3):360-72
- ^{xvi} 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
- ^{xvii} DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289:2254-2264
- ^{xviii} 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
- ^{xix} 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 FEV₁ 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**: FEV₁/FVC < 70%; FEV₁ ≥ 80%; con o senza sintomi respiratori cronici.
- stadio II: **BPCO moderata**: FEV₁/FVC < 70%; 50% ≤ FEV₁ < 80%; con o senza sintomi respiratori cronici.
- stadio III: **BPCO grave**: FEV₁/FVC < 70%; 30% ≤ FEV₁ < 50%; con o senza sintomi respiratori cronici.
- stadio IV: **BPCO molto grave**: FEV₁/FVC < 70%; FEV₁ ≤ 30% oppure FEV₁ < 50% con insufficienza respiratoria cronica

Nota: la stadiazione di gravità deve essere effettuata sulla base dei valori di FEV₁ 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 (FEV₁ < 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.

Combinazioni	Specialità medicinali	Prezzo ¹	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 (corticoide 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 corticoide 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.

¹ 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 clinico¹ 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 LIDO²

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 RUSLAN³

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 dobutamina⁴, 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.

¹ Eur J Heart Fail 2001; 5: 601-610

² Lancet 2002, 360:196-202

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

⁴ 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 uso¹.

¹ 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 abbisognano 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:

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 β -1a ricombinante e l'interferone β -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- β . 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- β 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, Johanson 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 congenita¹.

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 IMPACT² 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 CARDIAC³, 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



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:

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 placebo¹, con alendronato² e confrontando la teriparatide associata alla terapia ormonale sostitutiva (TOS) vs la TOS da sola³.

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

Il più importante è lo studio FPT¹ 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 1-84⁴ e da uno studio di modeste dimensioni con teriparatide⁵ 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 ossea⁶⁻⁸.

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 placebo⁹.

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 mesi¹⁰ 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 raccolta¹¹ 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 iniezzabile in una penna preriempiata 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 Prosecuzione 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 autoiniettabile 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 autoiniettabile monodose mg 0,165

adrenalina autoiniettabile 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 diretti¹.

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”^{2,3}. 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-agonisti⁴.

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 _____

 UPDRS¹ parte 1 _____

 UPDRS¹ parte 2 _____

 UPDRS¹ parte 3 _____ (punteggio totale) _____

Prescrizione di entacapone

 Prima prescrizione Posologia _____

 Continuazione terapia Posologia _____

Data _____

 Timbro e Firma del medico

¹ 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 italiane¹. 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 Framingham².

Il rischio così calcolato risulta essere sovrastimato nella popolazione italiana³, nella popolazione cinese e anche in quella inglese^{4,5}.

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 corretto⁶ 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.

¹ <http://www.cuore.iss.it>

² Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes JI. Factors of risk in the development of coronary heart disease six year

³ 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

⁴ 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.

⁵ Brindle P et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study BMJ. 2003;327(7426):1267-7

⁶ 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). 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 femmina⁷

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)⁷

- 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.

⁷ 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 americane⁷, 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 2005⁸, 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.

⁸ 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^a, 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 intrafamiliare 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, I:1-5) sono i seguenti:

Valutazione della variabilità fenotipica:

Documentazione della variabilità fenotipica intrafamiliare, 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:

^a. 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.

β 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

Iperlipidemia	Malattia o condizione	Caratteristiche
Ipercolesterolemia	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasi • Anoressia nervosa • Ipotiroidismo 	Ipercolesterolemia anche molto marcata. HDL elevate o ridotte. Presenza di LP-X e LP-Y.
Ipertrigliceridemia	<ul style="list-style-type: none"> • Colelitiasi • Diabete mellito • Obesità • Insufficienza renale cronica • Emodialisi • Etilismo • Paraproteinemie • Malattie autoimmuni • Pancreatite • Terapia con β-bloccanti • Terapia con diuretici • Terapia con estrogeni 	<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>
Iperlipidemie combinata	<ul style="list-style-type: none"> • Epatiti acute • Ipotiroidismo • Sdr. nefrosica • Acromegalia • S.Cushing e ipercorticismo 	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.

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

Documento relativo a:

ARIPIPRAZOLO

Luglio 2005

Aripiprazolo

Azione del farmaco e indicazioni registrate

Aripiprazolo, un derivato chinolinico, è un nuovo antipsicotico atipico la cui efficacia nella schizofrenia pare dovuta a una attività di agonista parziale sui recettori D₂ 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_{1A} della serotonina e un antagonista dei recettori 5-HT_{2A}.

“Aripiprazolo è indicato per il trattamento della schizofrenia”.¹

È disponibile come compresse orali da 5, 10 o 15 mg.

Trattamento di riferimento disponibile per la patologia elencata

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 D₂ e inibiscono la neurotrasmissione dopaminergica. Gli antipsicotici atipici quali clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina e ziprasidone agiscono sia sui recettori dopaminergici sia su quelli serotoninergici. Essi hanno una minore probabilità di indurre effetti extrapiramidali rispetto agli agenti classici, ma alcuni sono stati messi in relazione con lo sviluppo di iperlipidemia e di intolleranza al glucosio.^{2,3}

Tra questi, la clozapina sembra essere l'agente più efficace della classe degli atipici. 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.⁴

Efficacia clinica*Strumenti di valutazione dell'efficacia clinica degli antipsicotici*

Per stabilire l'efficacia dei farmaci impiegati nel trattamento della schizofrenia vengono generalmente utilizzate 4 scale di valutazione:

1. *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS): misura i sintomi positivi (es. allucinazioni, deliri), i sintomi negativi (es. apatia, tendenza all'isolamento, attenuazione dell'affettività, impoverimento dell'eloquio) e quelli non specifici (psicopatologici);
2. *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS): costituisce a tutti gli effetti una derivazione semplificata della PANSS;
3. *Clinical Global Impression* (CGI): una scala *Likert* semplice a sette punti che fornisce l'opinione del medico sulla gravità e la variazione dei sintomi;
4. *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS): valuta in modo specifico la variazione dei sintomi negativi.

Evidenze di efficacia disponibili per l'aripiprazolo e loro trasferibilità

Le evidenze di efficacia clinica sono state raccolte (a) dall'EPAR della specialità medicinale, che cita e descrive tre studi clinici a breve termine e due a lungo termine, (b) da una recente rassegna Cochrane sull'efficacia dell'aripiprazolo nei pazienti affetti da schizofrenia e da psicosi simili alla schizofrenia e (c) da un'altra rassegna che ha valutato l'utilizzo del farmaco in pazienti anziani con demenza di Alzheimer che manifestano disturbi psicotici.

(a) I tre studi clinici a breve termine, multicentrici, randomizzati di fase III, (da 4 a 6 settimane) controllati vs placebo e a dose fissa (10, 15, 20 o 30 mg/die) hanno coinvolto 1.228 pazienti schizofrenici. L'endpoint primario includeva una diminuzione $\geq 30\%$ dal valore basale nel punteggio totale della scala PANSS.

- Nel primo studio di 4 settimane (N=414), aripiprazolo (15 e 30 mg/die) e aloperidolo (10 mg/die) si sono equivalsi, dimostrandosi più efficaci del placebo sia nella scala di valutazione PANSS (aripiprazolo 15 mg/die: -12.6, p=0.0001; aripiprazolo 30 mg/die: -8.5, p=0.0089; aloperidolo 10 mg/die: -10.8, p=0.0008) che in quella CGI. Nello studio il numero totale dei dropouts è stato del 40%.¹
- Il secondo studio della durata di 4 settimane, ha confrontato l'aripiprazolo (20 e 30 mg/die) con il risperidone (6 mg/die) e il placebo in 404 pazienti con schizofrenia acuta o disturbo schizoaffettivo. Aripiprazolo e risperidone hanno prodotto miglioramenti simili, superiori a quelli registrati con placebo, nelle scale PANSS (aripiprazolo 20 mg/die: -9.6, p=0.0013; aripiprazolo 30 mg/die: -8.9, p=0.0029; risperidone 6 mg/die: -10.7, p=0.0004) e CGI. Il 60% dei pazienti randomizzati con una diagnosi di schizofrenia (n=289) ha completato lo studio.^{1,5}
- Il terzo studio della durata di 6 settimane, condotto su 420 pazienti schizofrenici con esacerbazione acuta della malattia, l'aripiprazolo (10, 15 o 20 mg/die) è risultato più efficace del placebo nella scala di valutazione PANSS (aripiprazolo 10 mg/die: -12.7, p=0.0001; aripiprazolo 15 mg/die: -9.4, p=0.0036; aripiprazolo 20 mg/die: -12.1, p=0.0002), senza una relazione dose-effetto dimostrata. Il numero totale dei dropouts è stato del 66%.¹

In complesso, l'aripiprazolo è stato associato ad un più rapido inizio d'effetto e a miglioramenti più ampi nei sintomi psicotici rispetto al placebo (p<0.05).

Secondo il CPMP, gli studi non sono stati in grado di discriminare fra le varie dosi di aripiprazolo (10, 15, 20 e 30 mg) e l'entità dell'effetto non è in relazione alle differenti dosi come ci si aspetterebbe in un processo di tipo dose-dipendente. Inoltre, negli studi non è stata stabilita una dose ottimale e la validità esterna dei risultati è probabilmente bassa.

Non esistono dati pubblicati sull'impiego dell'aripiprazolo in pazienti schizofrenici resistenti ad altri trattamenti.¹

Per quanto riguarda gli studi a lungo termine (26-52 settimane), sono stati condotti 2 studi in doppio cieco, nei 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 aripiprazolo (15 mg/die) ha dimostrato un periodo di tempo più lungo prima di una ricaduta (p<0.001) e una percentuale minore di ricadute (33.8% nel gruppo aripiprazolo e 57% nel gruppo placebo, p<0.001). Il tasso di abbandono è stato del 54% nel gruppo trattato con aripiprazolo e del 71% in quello trattato con placebo.

In questo studio l'aripiprazolo ha dimostrato superiorità rispetto al placebo, ma tale superiorità si riferisce ad una popolazione particolare (lo studio non includeva la fase acuta ma il farmaco o il placebo sono stati assegnati a pazienti stabili, esenti da disturbi in atto).^{1,6}

- In un RCT multicentrico di 52 settimane (N=1294 con recidiva acuta di schizofrenia cronica), aripiprazolo (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 mantengono una risposta al trattamento a 52 settimane (obiettivo primario) è stata simile in ambedue i gruppi (aripiprazolo 77% e aloperidolo 73%). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripiprazolo (43%) che per quelli in trattamento con aloperidolo (30%). Gli attuali punteggi nelle scale di valutazione usate come obiettivi secondari, inclusi PANSS (una diminuzione del 20% del punteggio totale) e la scala di valutazione della depressione *Montgomery-Asberg*, hanno mostrato un miglioramento rispetto all'alooperidolo (p<0.05). L'aripiprazolo si è dimostrato superiore all'alooperidolo nella misura del tempo di sospensione dallo studio (p<0.001), e il rischio di tale abbandono era 31% più basso nel gruppo dei pazienti trattati con l'aripiprazolo rispetto a quello trattato con l'alooperidolo.

Lo studio è stato inizialmente disegnato come uno studio di superiorità riguardo alla percentuale di mantenimento della risposta a 52 settimane. Benché non ci siano state

differenze statisticamente significative tra i due bracci, i dati disponibili sostengono che aripiprazolo sia efficace nel mantenimento della terapia.^{1,7}

(b) Una rassegna Cochrane⁸ (2005) ha valutato gli effetti di aripiprazolo nella schizofrenia e nelle psicosi simili alla schizofrenia, raggruppando tutti gli studi clinici randomizzati che confrontassero l'aripiprazolo con placebo, antipsicotici tipici e atipici.

- aripiprazolo vs placebo: l'aripiprazolo ha statisticamente diminuito le ricadute sia nel breve che nel medio periodo (n=300, 1 RCT, RR=0.66 IC: 0.53-0.81, NNT=5 IC: 4-8), producendo anche una migliore osservanza al protocollo dello studio (n=1348, 5 RCT, RR=0.66 IC: 0.49-0.88, NNT=15 IC: 10-41). L'aripiprazolo potrebbe diminuire i livelli di prolattina al di sotto di quelli attesi dal placebo (n=305, 1 RCT, RR=0.32 IC: 0.13-0.81, NNT=14 IC:11-50).
- aripiprazolo vs antipsicotici tipici: non ci sono stati benefici significativi riguardo allo stato globale, stato mentale, qualità della vita e all'abbandono precoce dallo studio. Entrambi i gruppi hanno riportato percentuali simili di effetti avversi, includendo acatisia (RR=0.44 IC: 0.17-1.12) ed effetti extrapiramidali generali (RR:0.53 IC: 0.18-1.53). Inoltre, aripiprazolo ha causato una maggiore insonnia rispetto alla perfenazina (n=300, 1 RCT, RR=2.23 IC: 1.57-3.18, NNH=4 IC: 3-9), ma una necessità minore di ricorrere a farmaci antiparkinson rispetto all'aloiperidolo 10-20 mg/die (n=1854, 4 RCT, RR=0.45 IC: 0.33-0.60, NNT=4 IC: 3-5).
- aripiprazolo vs antipsicotici atipici (olanzapina e risperidone): l'aripiprazolo non è stato né migliore né peggiore riguardo agli esiti dello stato globale e dell'abbandono precoce dallo studio. Le percentuali di effetti avversi sono state simili, con l'eccezione di un minor innalzamento dei livelli di prolattina (n=301, 1 RCT, RR=0.04 IC: 0.02-0.08, NNT=2) ed un minor prolungamento dell'intervallo QT con l'aripiprazolo 30mg/die quando confrontato con risperidone (n=200, 1 RCT, WMD -10.0, IC: da -16.99 a -3.01).

Secondo la citata rassegna Cochrane, i limiti di tali evidenze sono che la maggior parte degli studi ha arruolato pazienti altamente selezionati ed ha utilizzato farmaci di confronto a dosi tali che l'applicabilità dei risultati alla pratica clinica quotidiana risulta essere difficile. Inoltre, le percentuali di abbandono dei pazienti dagli studi sono alte e in ogni caso diverse da ciò che capita nella pratica clinica quotidiana.

L'aripiprazolo non è chiaramente differente dagli antipsicotici tipici e atipici in termini di esiti di valutazione dello stato globale e mentale. Sembra produrre un simile grado di effetti avversi quali problemi motori, ma non sembra essere responsabile di un'eccessiva produzione di prolattina e di problemi nella conduzione cardiaca. Tuttavia, potrebbe causare una maggiore insonnia rispetto agli antipsicotici tipici e probabilmente una minor richiesta di farmaci antiparkinson.

Attualmente, l'evidenza clinica è insufficiente nel sostenere che l'aripiprazolo sia superiore agli antipsicotici atipici e tipici in termini di risposta al trattamento, efficacia e tollerabilità.

(c) Un'altra rassegna recente⁹ ha valutato gli effetti dell'impiego di risperidone (3 studi vs placebo), olanzapina (un abstract e uno studio vs placebo), quetiapina (uno studio in aperto e un abstract vs placebo) e aripiprazolo (un solo abstract vs placebo) in pazienti anziani con demenza di Alzheimer. Tale rassegna può fornire qualche elemento riguardo l'eventuale impiego (off-label) dell'aripiprazolo nei disturbi psicotici associati alla demenza. Le evidenze sull'efficacia dell'aripiprazolo non sono conclusive, la tollerabilità a breve termine è apparentemente buona. Tuttavia, gli autori segnalano la necessità di studi testa a testa tra i vari antipsicotici atipici per chiarire le differenze di efficacia clinica.

Effetti indesiderati

I più comuni effetti indesiderati dell'aripiprazolo sono stati ansia, cefalea, nausea, vomito, stipsi, insonnia, sensazione di testa vuota e sonnolenza. L'incidenza degli effetti collaterali è stata simile a quella osservata al placebo e agli altri farmaci antipsicotici. L'aripiprazolo non sembra causare iperprolattinemia, iperlipidemia, iperglicemia e allungamenti dell'intervallo QT.

Nello studio di confronto col risperidone, l'incidenza degli effetti extrapiramidali è stata simile: 32% e 31% con aripiprazolo, rispettivamente con 20 mg e 30 mg, e 31% con risperidone.⁵

Esso sembra avere scarsa influenza sul peso corporeo, infatti, una recente rassegna¹⁰ ha concluso che l'aripiprazolo è responsabile di un aumento di peso pari a circa 1 Kg per un anno di trattamento. Tuttavia, nei trial a breve termine, un incremento ponderale significativo (definito come un aumento del peso corporeo maggiore o uguale al 7%) si è verificato nel 12% dei pazienti trattati con aripiprazolo, nel 14% dei pazienti trattati con aloperidolo, nel 16% di quelli trattati con risperidone contro il 5% con placebo.¹¹

Conseguenze del nuovo trattamento

L'aripiprazolo è un nuovo antipsicotico atipico che, sulla base degli studi disponibili, per lo più riferiti a trattamenti di 4-6 settimane, dimostra una efficacia analoga a quella di aloperidolo e risperidone. Il profilo degli effetti indesiderati a breve termine è quello degli altri antipsicotici, ma mancano dati sul lungo periodo sul rischio dei gravi eventi avversi osservati nell'animale.

Nei pazienti anziani con demenza trattati con aripiprazolo, così come è avvenuto con olanzapina e risperidone, è documentata una aumentata incidenza di eventi cerebrovascolari (ictus e TIA).¹²

I dati attualmente disponibili indicano che il ruolo definitivo di aripiprazolo nella schizofrenia non può essere stabilito a causa della scarsità di dati di confronto con gli antipsicotici atipici, nonché con quelli di prima generazione (fenotiazinici). Un potenziale vantaggio dell'aripiprazolo sembra essere la sua migliore tollerabilità in termini di minore aumento di peso corporeo.

Costi

Dal punto di vista dei costi, aripiprazolo (considerando un intervallo di dose da scheda tecnica di 15-30 mg/die) presenta un costo die (in prezzi al pubblico) sovrapponibile a quello della olanzapina (€ 5,28 – 10,56), mentre è certamente più costoso della clozapina che, considerando un dosaggio di mantenimento di 300 mg/die, costa € 3,53.

Conclusioni

Attualmente, in mancanza di studi estesi di efficacia e sicurezza, che consentano di definire la posizione in terapia dell'aripiprazolo, il farmaco non può essere considerato una prima scelta nei pazienti affetti da schizofrenia (sia che si tratti fase acuta o di mantenimento). Esso potrebbe essere considerato come un'alternativa nei pazienti non rispondenti alle dosi raccomandate di altri antipsicotici (inclusi i farmaci atipici) ed in quelli in cui il proseguimento della terapia sia limitato dagli effetti avversi.^{13,14}

Bibliografia

1. European Public Assessment Report della specialità medicinale.
2. Lindenmayer et al: Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):290-6.
3. Hedenmalm K: Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf*. 2002;25(15):1107-16.
4. Principles of Internal Medicine. HARRISON'S 15TH EDITION.
5. Potkin SG et al: Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jul;60(7):681-90.
6. Pigott TA et al: Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 64(9):1048-1056.
7. Kasper S et al: Efficacy and safety of aripiprazole vs haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Dec;6(4):325-37.
8. El-Sayeh HG: Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004578.
9. Tariot PN et al: Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 11:11-5.
10. Newcomer JW: Metabolic Risk During Antipsychotic Treatment. *Clin Ther*. 2004 Dec;26(12):1936-46.
11. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21- 436. Medical review(s).
12. Kuehn BM: FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly. *JAMA*. 2005 May 25;293(20):2462.
13. MICROMEDEX VOL.124: PLACE IN THERAPY.
14. Swainston Harrison et al: Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*. 2004;64(15):1715-36.

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/m² e doxorubicina 60 mg/m², 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 AJ Clin 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 mm³, 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'EMEA 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 TROPOS¹ e il SOTI². 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 alendronato³, 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^{4,5} 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 (EMEA) 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)¹. 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 procarbazina².

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 %⁵. 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%)³.

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.

	Solo radioterapia	Radioterapia + TMZ
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 GBM⁴.

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 mg²/dl², 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 ≥ 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 ≥ 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^a, 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.

(^a=iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al di sotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg²/dl², 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 et 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 PO₄, Ca _ PO₄ 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 precostituita 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 γ : 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_{1c} 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_{1c}) 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 solfaniluree 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 M₁ e (soprattutto) M₃. 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 giornaliera¹.

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^{2,3} 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 mesi⁴.
- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs ipratropio 40 mcg 4 al dì per 12 mesi⁵ [i pazienti inclusi in questo studio hanno valori di FEV₁ 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 mesi⁶ [66% steroidi inalatori concomitanti].
- Tiotropio 18 mcg 1 al dì vs salmeterolo 50 mcg 2 al dì per 6 mesi⁷.

Pertanto, secondo i documenti di linee guida tutti i pazienti negli studi pubblicati erano affetti da BPCO grave o molto grave (FEV₁ < 50% del predetto).

Effetti sugli outcomes analizzati

- Tiotropio si è dimostrato efficace nell'aumentare i valori di FEV₁ 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 Cochrane⁸ 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 (FEV₁ ≤ 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 FEV₁ 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 FEV₁ (% del valore predetto), come di seguito riportato:

- **BPCO lieve:** FEV₁/FVC <70%; FEV₁ ≥80%;
- **BPCO moderata:** FEV₁/FVC <70%; 50% ≤ FEV₁ <80%;
- **BPCO grave:** FEV₁/FVC <70%; 30% ≤ FEV₁ <50%;
- **BPCO molto grave:** FEV₁/FVC <70%; FEV₁ ≤30% oppure FEV₁ <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 FEV₁ 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 μ mentre la buprenorfina si comporta come agonista parziale con alta affinità per i recettori μ , dai quali si dissocia lentamente, e come antagonista dei recettori κ . 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 revisione¹. 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 CeVEAS².

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.

Assessorato Politiche per la Salute – Commissione Regionale del Farmaco

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 imiquimod¹.

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^{2,3}.

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^{4,5}.

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 pazienti⁶. 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 mesi⁷.

Secondo una rassegna sistematica apparsa sul BMJ nel 2004⁸, 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[§]. 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

[§] 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'insulina¹. 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 B29². 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 ipoalbuminemie³. 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 variabili⁴.
 - 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-time⁵. 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 studio⁸ e del rischio di ipoglicemia notturna del 32% nel secondo studio⁹ 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 studio¹, 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 clinico², 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 5HT₃ non sono altrettanto raccomandati quanto invece i corticosteroidi⁴ (v. tabella alla pagina successiva).

Conclusioni

Si propone l'inserimento del palonosetron in PTR in equivalenza con gli altri antagonisti del recettore 5HT₃, 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 ₃ + Dex + NK ₁	Dex + NK ₁
Moderate	5HT ₃ + Dex	Dex
Low	Dex + MCP	Nil
Minimal	Nil	Nil

Dex, Dexamethasone; 5HT₃, 5 hydroxytryptamine₃ receptor antagonist (e.g. ondansetron, granisetron); MCP, metoclopramide; NK₁, neurokinin₁ 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

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

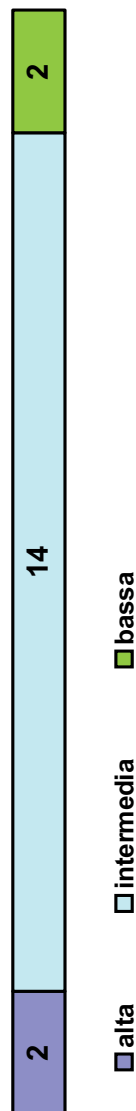
Le evidenze a supporto dell'impiego dei taxani nel trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario operato sono relative a otto sperimentazioni cliniche di fase III. Quattro studi clinici sono stati integralmente pubblicati, mentre 4 studi sono disponibili con solo *abstract*. Complessivamente 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 illustrato: la maggioranza (14/18) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni e 4 membri hanno espresso una valutazione diversa.

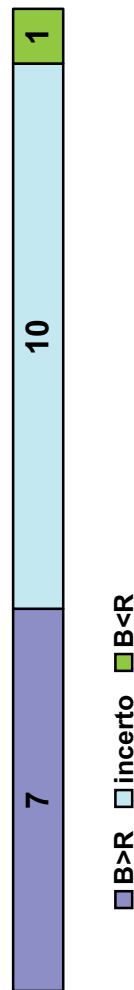
Giudizio sulla qualità delle prove



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)



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

Autore (rivista, anno)	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	a) T. sperimentale b) controllo	Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)	DFS a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)	Tossicità (grado III-IV)
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 ² 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 ² x 4 b) AC (doxorubicina 60-75-90 mg/m ²) 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%

Autore (rivista, anno)	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	a) T. sperimentale b) controllo	Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)	DFS a 5 anni N. eventi/N. non eventi (%) HR (IC 95%)	Tossicità (grado III-IV)
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 ² x 4 → FAC per 4 cicli b) FAC x 8	Non disponibile	DFS a 4 anni 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% Non disponibile
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	DFS a 3 anni 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	DFS a 4 anni 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 ² 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	TTP a 43 mesi 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. cardiotossicità
 - 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
Buona	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.
Moderata/intermedia	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.
Bassa	Gli studi controllati randomizzati non sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati.
Molto bassa	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/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²) per 6 cicli verso 6 cicli di TAC (taxotere 75 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²). 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/m², ciclofosfamide 600 mg/m²) per 4 cicli verso AC per 4 cicli seguito da paclitaxel 225 mg/m² 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/m², ciclofosfamide 600 mg/m²) per 4 cicli verso AC (60-75-90) per 4 cicli seguito da paclitaxel 175 mg/m² 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/m² per 4 cicli seguito da FAC (fluorouracile 500 mg/m² giorno 1 e 4, doxorubicina 50 mg/m² i.c di 72 ore, ciclofosfamide 500 mg/m²) 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/m², epirubicina 100 mg/m², ciclofosfamide 500 mg/m²) per 6 cicli verso FEC100 per 3 cicli seguito da docetaxel 100 mg/m² 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/m² e CTX 600 mg/m² - 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 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/m² e paclitaxel 200 mg/m² per 4 cicli seguito da CMF per 4 cicli seguito da CMF 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 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

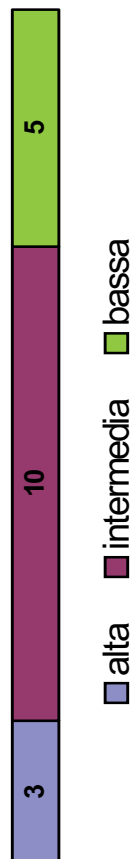
Le prove di efficacia a supporto dell'impiego del Trastuzumab come trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario operato derivano da tre studi clinici controllati di fase III di cui 2 hanno reso disponibili i risultati preliminari relativi a 6.738 soggetti. Il *follow up* mediano è piuttosto 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”.

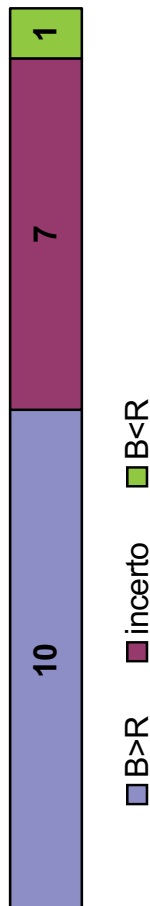
Giudizio sulla qualità delle prove



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)



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 immunohistochimica 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 cardiotoxicità 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 cardiotoxicità.

Informazioni che devono essere fornite alle pazienti per permettere una scelta consapevole

- Il Trastuzumab impiegato in aggiunta alla chemioterapia è gravato da non trascurabile cardiotoxicità. 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 cardiotoxicità.

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

Autore (rivista, anno)	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint	a) T. sperimentale b) controllo	Sopravvivenza a 3 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)	DFS a 2 anni N. eventi/ N. non eventi (%) HR (IC 95%)	Tossicità (grado III-IV)
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	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia Endpoint 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)	Cardiotossicità (scompenso cardiaco congestizio grado III e IV) NSABP B-31 4,1% vs 0,8% NCCTG N9831 2,9 % vs 0% 9 casi di polmonite interstiziale di cui 2 fatali nel gruppo trattato con Trastuzumab
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	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia Endpoint 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)	Cardiotossicità: scompenso cardiaco congestizio severo a) 9/1.668 b) 0/1.710 scompenso cardiaco congestizio sintomatico incluso il severo 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; **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
Buona	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.
Moderata/intermedia	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.
Bassa	Studi controllati randomizzati non sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati.
Molto bassa	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/m² e ciclofosfamide 600 mg/m² ogni 21 giorni per 4 cicli, seguito da paclitaxel 175 mg/m² 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/m². 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/m² o epirubicina superiore a 720 mg/m², anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, infarto miocardico, ipertensione non controllata, cardiomiopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatia e aritmia clinicamente significative. 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.

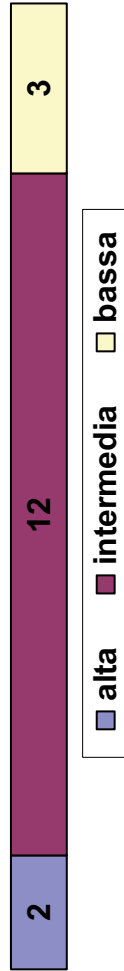
I benefici in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero di malattia sono stati valutati con *follow up* di lunghezza variabile a seconda degli studi: 68 mesi (STUDIO ATAC), 28 mesi (STUDIO ABCSG e ARNO 95), 36 mesi (STUDIO ITA), 28 mesi (STUDIO MA-17), 30.6 mesi (STUDIO IES), 25.8 mesi (STUDIO 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.

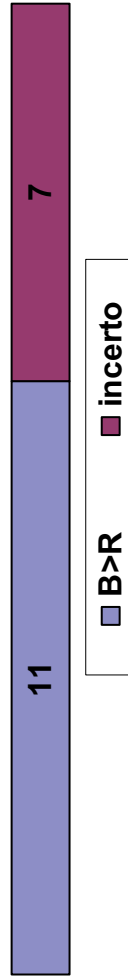
Giudizio sulla qualità delle prove



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 (≤ 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

Autore (rivista, anno)	Caratteristiche delle pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	a) T. sperimentale b) controllo	Sopravvivenza a 5 anni HR (IC95%)	DFS 2-5 anni HR (IC95%)	Fratture	Eventi tromboembolici	Incidenza neoplasie dell'endometrio	Incidenza 2° tumore mammario
ATAC Trialists' Group Lancet 2005; 365: 60-62	Studio ATAC 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	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia e tossicità Endpoint 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 ITA Paz. randomizzate: 448 in post-menopausa età mediana: 63 aa ER+: 100% N+: 100% Follow up mediano: 36 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia Endpoint 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	risultati congiunti degli studi ABCSG e ARNO 95 Paz. randomizzate: 3.224 in post-menopausa ER+/PgR+: 78% ER+/PgR-: 18% ER-/sconosciuti: 4% N-: 74%; N+: 26% età mediana: 62 anni Follow up mediano: 28 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza libera da eventi (metastasi locali/a distanza/tumore controlaterale) Endpoint 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 Ma-17 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	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia Endpoint 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 IES 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	Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia Endpoint 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)

Autore (rivista, anno)	Caratteristiche delle pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	a) T. sperimentale b) controllo	Sopravvivenza a 5 anni HR (IC95%)	DFS 2-5 anni HR (IC95%)	Fratture	Eventi trombo-embolici	Incidenza neoplasie dell'endometrio	Incidenza 2° tumore mammario
Breast Int Group (BIG) 1-28 N Engl J Med 2005; 353: 2747-2757	Studio Big 1-98 Paz. randomizzate: 8.028 in post-menopausa HR+: 63% ER+/PgR-/sconosciuto: 34% N-: 57%; N+: 41% età mediana: 61 aa <i>Follow up</i> mediano: 25.8 mesi	<i>Endpoint</i> primario: sopravvivenza libera da malattia <i>Endpoint</i> 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)

Caratteristiche	
Qualità metodologica	
Buona	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.
Moderata/intermedia	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.
Bassa	Studi controllati randomizzati non sono privi di errori sistematici tali da compromettere la validità dei risultati.
Molto bassa	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, exemestane) 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 progesteronici positivi erano il 55%, con recettore progesteronici 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 progesteronici). 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/progesteronici positivi erano 78%, quelle con recettori estrogenici negativi o sconosciuti il 4%, le pazienti con recettori estrogenici positivi/progesteronici 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, MENQOL**. 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 2006¹, 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 2005² 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 2006³, 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 gagesato 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'EMEA 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 mieloablattiva 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 morbilità, 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 emopoietiche 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 placebo¹, 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'EPAR².

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>

	Placebo (N = 106)	Palifermin 60 µg/kg/day (N = 106)	p-value^b	95% CI
WHO Grade 3 or 4 - Duration (days)				
mean (SD) - mITT population	10.4 (6.2)	3.7 (4.1)	< 0.001	(5.3, 8.1)
Median (25 th , 75 th 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%)
WHO Grade 3 and 4 - Duration (days)				
mean (SD) - affected patients	10.6 (6.1)	5.9 (3.6)	< 0.001	
median (25 th , 75 th percentile) - affected patients	9 (6, 13)	6 (3, 8)		
WHO Grade 4 - Incidence - n (%)	66 (62)	21 (20)	< 0.001	(30%, 54%)
WHO Grade 4 - Duration (days)				
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)		
WHO Grade 2, 3, or 4 - Incidence - n (%)	105 (99)	97 (92)	0.010	(1%, 13%)
WHO Grade 2, 3 or 4 - Duration (days)				
mean (SD) - mITT population	15.7 (7.8)	8.4 (5.8)	< 0.001	(5.4, 9.2)
median (25 th , 75 th percentile) - mITT population	14 (11, 19)	8 (4, 12)	<0.001	
mean (SD) - affected patients	15.8 (7.7)	9.1 (5.4)		
Patient-reported mouth and throat soreness				
VDS scale (AUC) ^a				
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	
i.v. or t.d. opioid analgesic use^c - Incidence - n (%)	103(97)	83 (78)	< 0.001	(10%, 28%)
Cumulative dose of opioid analgesics - mITT population				
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 th , 75 th percentile)	(269, 1429)	(3, 558)		
Days of opioid analgesic use - mITT population				
mean (SD)	11.8	6.7		
median (min:max)	11 (0:32)	7 (0:28)	< 0.001	
(25 th , 75 th percentile)	(8, 14)	(1, 10)		
Maximum Severity (Worst WHO Grade)				
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)		
Supplemental Feeding - Incidence - n (%)	58 (55)	33(31)	< 0.001	(11%, 37%)
Febrile Neutropenia - Incidence - n (%)	97 (92)	79 (75)	< 0.001	(7%, 27%)

Abbreviations: VDS = verbal descriptive scale; i.v. = intravenous; t.d. = transdermal; ^a Likert-type scale (0 = no soreness; 4 = extreme soreness); ^b 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); ^c 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 ω -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. ω -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
Rischio CV a 10 anni molto elevato (>30-40%%, CHD ed equivalente)	< 70 mg/dl	≥ 100 mg/dl	tra 70-100 mg/dl: opzionale
Rischio CV a 10 anni elevato (>20%, CHD ed equivalente)	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
Rischio CV a 10 anni moderatamente elevato (10-20%)	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl tra 100-130 mg/dl: opzionale
Rischio CV a 10 anni moderato (<10%)	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
Rischio CV a 10 anni basso (<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 elevato¹.

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.

¹ 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
Atorvastatina	31%	37%	43%	49%	55%*
Fluvastatina	10%	15%	21%	27%	33%
Lovastatina	---	21%	29%	37%	45%
Pravastatina	15%	20%	24%	29%	33%
Rosuvastatina	30%	43%	48%	53%	58%
Simvastatina	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)². 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:

² 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)³.

³ 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-Prevenzione⁴ () 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-prevenzione⁵.

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.

⁴ Marchioli et al. Circulation 2002;105:1897-903

⁵ 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 α -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 α -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

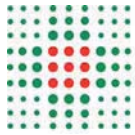
Conclusioni

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/m² e obesi quelli con BMI superiore a 30 kg/m²

Si ritiene opportuno dosare il farmaco in base al *peso corporeo reale* nei soggetti con BMI inferiore-uguale a 25 kg/m² (normopeso) e in base al *peso ideale* nei soggetti sovrappeso/obesi ovvero con BMI superiore a 25/30 kg/m².

Vi sono diverse formule per valutare il *peso ideale*. Sono tutte basate sull'altezza ed il sesso. Le più importanti sono le seguenti:

Metodi	Uomini	Donne
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	$(\text{altezza in cm} - 100) \times 0,8 + \text{Età}/2$	$(\text{altezza in cm} - 100) \times 0,8 + \text{Età}/2$
Van derWael	$(\text{altezza in cm} - 150) \times 0,6 + 50$	$(\text{altezza in cm} - 150) \times 0,75 + 50$
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/m² 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/m².

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) Ecocuore

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
Criteri Inclusione	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 Specif	X			X		X
SF 36	X	X	X	X	X	X
Scala Epwort	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 clinico¹ 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 randomizzato² 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 recentemente³ 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.

Conclusione

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 NICE⁴ 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- α (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)¹.

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 sistemico².

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%) ¹
	ACR50	11 (5%)	80 (27%) ¹
	ACR70	3 (1%)	37 (12%) ¹
Studio 2		N= 143	N= 185
	ACR20	45 (31%)	96 (52%) ²
	ACR50	19 (13%)	61 (33%) ²
	ACR70	6 (4%)	28 (15%) ²
Studio 3		N= 40	N= 40
	ACR20	15 (38%)	28 (70%) ³
	ACR50	5 (13%)	17 (43%) ³
	ACR70	2 (5%)	9 (23%) ³

¹p ≤ 0,0001; ²p ≤ 0,001; ³p < 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

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 al¹, 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 pubblicati²⁻⁵ 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 registrati⁶⁻⁷.

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 periferico¹.

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 maligna².

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"³.

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'EMA⁴ 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 ≥ 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	^b	-0.4	-2.3	^b
Mean change in UPDRS Subscale II (ADL) score, <i>on</i>	-0.39	-0.87	^b	-0.3	-0.9	^b
Mean change in UPDRS Subscale II (ADL) score, <i>off</i>	-1.76	-2.78	^b	-1.6	-2.6	^b
Mean change in UPDRS Subscale III (motor) score, <i>on</i>	-1.32	-2.62	^b	-1.3	-3.0	^b
Patients with increased <i>on</i> time of ≥ 3 hour/day, n (%)	7 (12%)	18 (29%)	^c	10 (13%)	19 (25%)	^c
Mean increase in <i>on</i> time (h/day)	0.77	1.63	^c	0.65	1.34	^c
Patients responding ^a , n (%)	11 (18%)	21 (34%)	^c	13 (17%)	24 (32%)	^c

^aDefined as patients with composite of increased *on* time of ≥ 1 hour/day and moderate/marked improvement on IGA.

^bChanges in levodopa dose and UPDRS scores were reported using descriptive statistics only, and no statistical significance testing was undertaken.

^cExploratory 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

* campo opzionale

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 = Sì

FLUTTUAZIONI CLINICHE

5. Ci sono dei periodi prevedibili di "off" come a determinare il tempo successivo ad una dose di farmaco?

- 0 = No
- 1 = Sì

6. Ci sono dei periodi imprevedibili di "off" come a determinare il tempo successivo ad una dose di farmaco?

- 0 = No
- 1 = Sì

7. I periodi di "off" insorgono rapidamente? (per esempio in pochi secondi)

- 0 = No
- 1 = Sì

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 = Sì

10. Il paziente presenta qualche disturbo del sonno? (per esempio, insonnia o ipersonnia)

- 0 = No
- 1 = Sì

11. Il paziente presenta ortostatismo sintomatico?

- 0 = No
- 1 = Sì

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: 80px; 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 ≥ 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 ≥ 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- α , 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- α nella induzione alla remissione della colite ulcerosa. Sono stati inclusi sette studi randomizzati e controllati che rispondevano ai criteri di qualità¹. 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 β -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 β -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 (≥ 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 (≥ 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 ≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 guida¹⁻⁴ 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/m² o docetaxel 75 mg/m² 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/m² 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 registrativo⁵ (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 prospettici⁶. 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 BR21⁶⁻⁸. 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 m²) 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, Borrao-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 $\leq 3\%$) 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 antiCOX₂) 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 (≥ 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 β -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 ≥ 7 mg Fe/g di peso secco trattati con deferasirox (20 e 30 mg/kg) o deferoxamina (da 35 a ≥ 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'EPAR¹.

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 deferasirox⁶.

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

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 = o 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.

Criteria 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 stato riportato 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 dalla 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 mnesici 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 autoptiche.

Allegato 1

Nota AIFA 85 Determinazione AIFA 22 settembre 200 , G.U. n.238 del 13 ottobre 200

Nota 85

<p>Inibitori dell'acetilcolinesterasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - donepezil - galantamina - rivastigmina <p>Antagonisti del recettore per il glutammato:</p> <ul style="list-style-type: none"> - memantina 	<p>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</p> <p>-di grado lieve, con MMSE tra 21 e 26 (donepezil, rivastigmina, galantamina) o moderato, con MMSE tra 10 e 20 (donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina).</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"> • 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 rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico; • ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.
---	--

Background

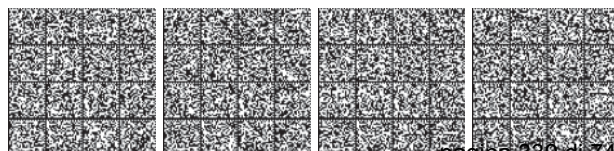
La demenza, una delle principali cause di disabilità e di disagio sociale per il mondo occidentale, rappresenta una priorità assistenziale la cui rilevanza, soprattutto in termini di costi sociali, è destinata ad aumentare nei prossimi anni a causa del progressivo invecchiamento della popolazione associato 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 Cochrane14 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.

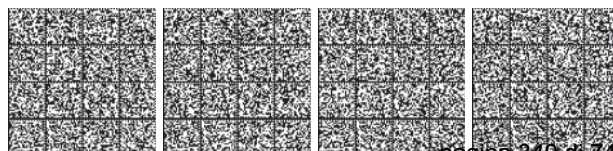
Per quanto riguarda la galantamina, una revisione sistematica che ha incluso 8 trial, di cui 6 pubblicati, mostra un miglioramento cognitivo (testato mediante la scala ADAS-Cog) e globale (scale CIBIC plus o CGIC) rispetto al placebo a dosi comprese tra 16 e 36 mg/die in soggetti con DA di grado lieve-moderato. 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.

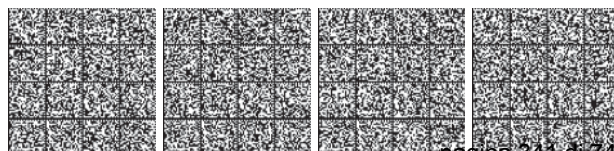
In aggiunta a ciò è opportuno ricordare che il trattamento deve essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento 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:

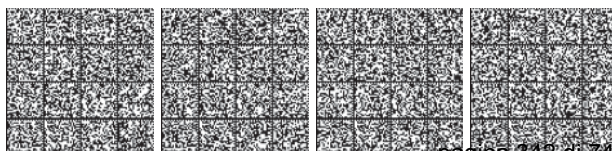
- a) Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:
 - demenza stabilita dall'esame clinico e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE) e confermata dalla somministrazione di test neuropsicologici;
 - deficit in due o più funzioni cognitive;
 - progressivo deterioramento della memoria e di 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 (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
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) ³	Durata (settimane)
<input type="checkbox"/> DONEPEZIL (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> RIVASTIGMINA (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> RIVASTIGMINA cerotto¹ (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> GALANTAMINA (.....mg/die)
<input type="checkbox"/> MEMANTINA² (.....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

ITARIO 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"/> Variazione dosaggio	<input type="checkbox"/> Sostituzione farmaco e Posologia (dose/die) ³	<input type="checkbox"/> Sospensione
nuovo dosaggio	<input type="checkbox"/> DONEPEZIL (.....mg/die)	
Posologia (dose/die) ³	<input type="checkbox"/> RIVASTIGMINA (.....mg/die)	
.....(.....mg/die)	<input type="checkbox"/> RIVASTIGMINA cerotto ¹ (.....mg/die)	
	<input type="checkbox"/> GALANTAMINA (.....mg/die)	
	<input type="checkbox"/> MEMANTINA ² (.....mg/die)	
Motivazioni:	Motivazioni:	Motivazioni:
<input type="checkbox"/> ricerca ottimizzazione dose	<input type="checkbox"/> perdita di efficacia	<input type="checkbox"/> scarsa compliance
<input type="checkbox"/> altro:	<input type="checkbox"/> effetti collaterali	<input type="checkbox"/> scarsa tollerabilità
	<input type="checkbox"/> evoluzione malattia (da lieve a moderata)	<input type="checkbox"/> insufficiente beneficio
	<input type="checkbox"/> altro:	<input type="checkbox"/> MMSE <10
		<input type="checkbox"/> decesso
		<input type="checkbox"/> altro:

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 MULTIPLA¹**

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

¹ 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 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, Heinzel-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'EPAR¹.

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 mg²/dl², 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^a vs. 23^a 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 mg²/dl²). 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^a o in presenza di intolleranza al calcitriolo.

(^a=iPTH < 300 pg/ml (senza scendere al di sotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg²/dl², 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. Clinic Nefrology 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 D₂. 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 (*Continous 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>	Metilfenidato	Atomoxetina
<i>Esami prima della prescrizione/ somministrazione</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Accurato esame fisico, anamnesi personale positiva per epilessia, valutazione basale di tutta la possibile psicopatologia, rischio cardiovascolare - Esame ematologico di routine, una visita medica generale con annotazione di peso ed altezza, un ECG. 	- 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"> - effetti gastrointestinali - cefalea, - eccitazione-disforia, - tic ed altri movimenti involontari, - tachicardia. 	/
<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

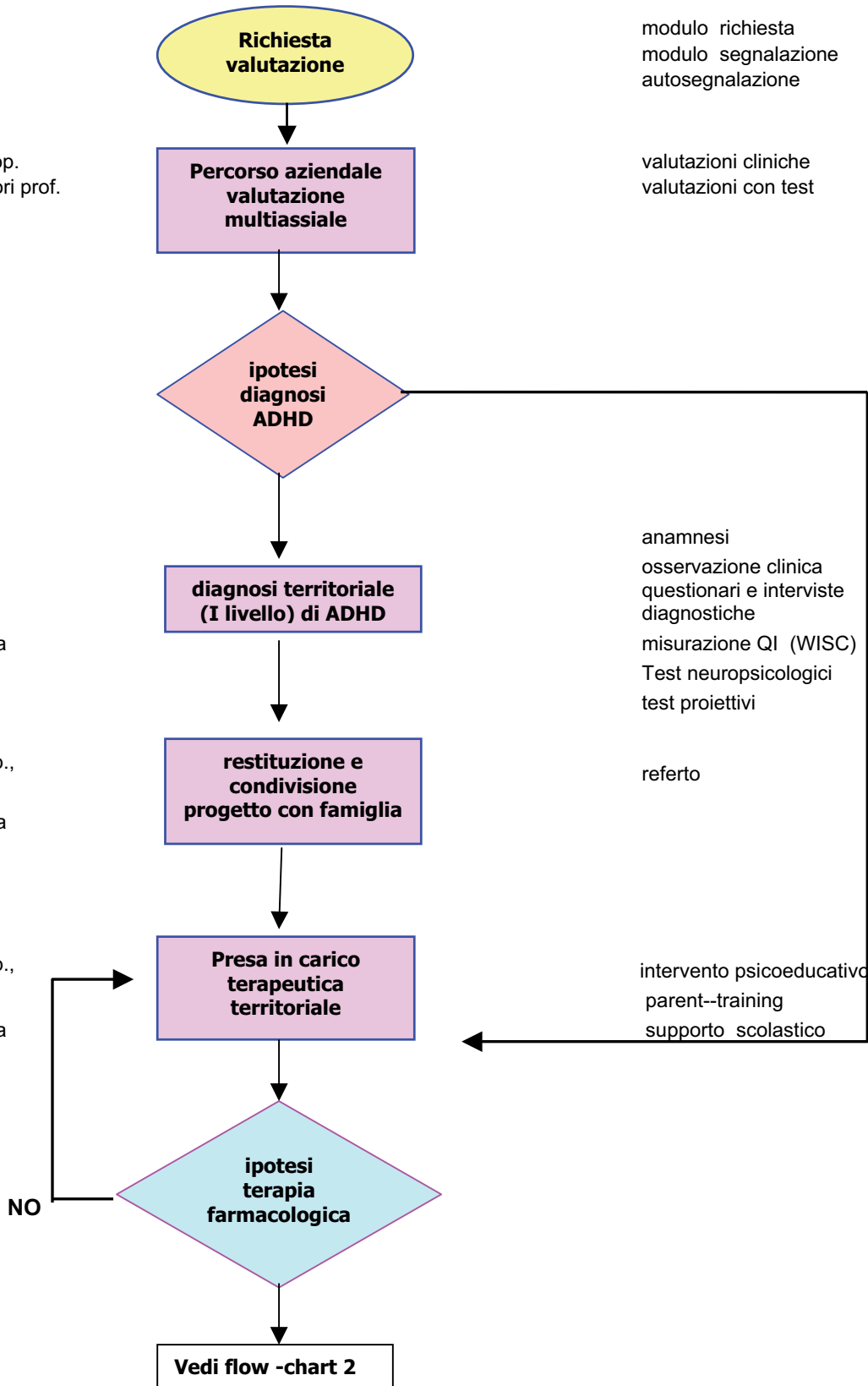
modulo richiesta
modulo segnalazione
autosegnalazione

valutazioni cliniche
valutazioni con test

anamnesi
osservazione clinica
questionari e interviste
diagnostiche
misurazione QI (WISC)
Test neuropsicologici
test proiettivi

referto

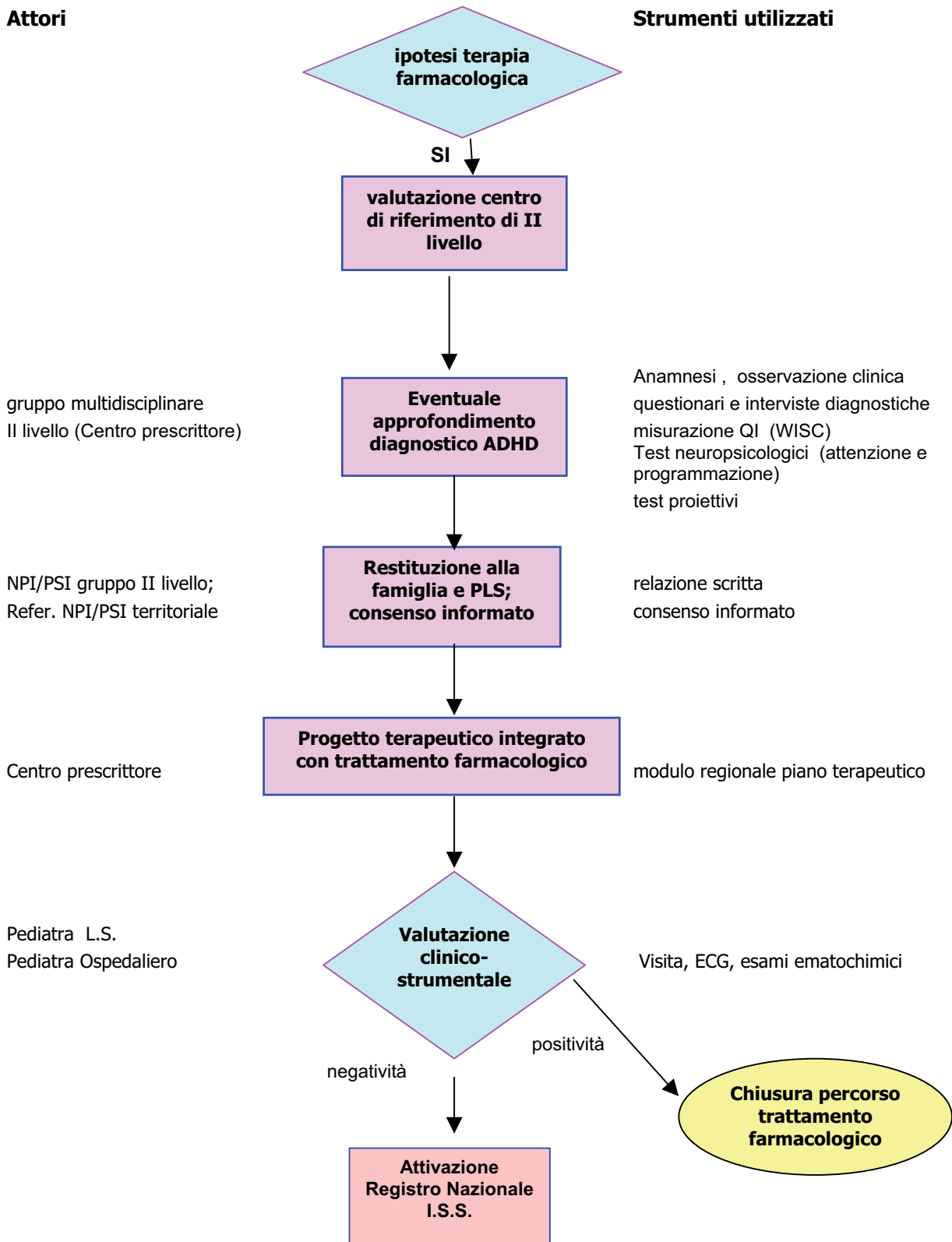
intervento psicoeducativo
parent--training
supporto scolastico



FLOW-CHART 2: PRESA IN CARICO PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Attori

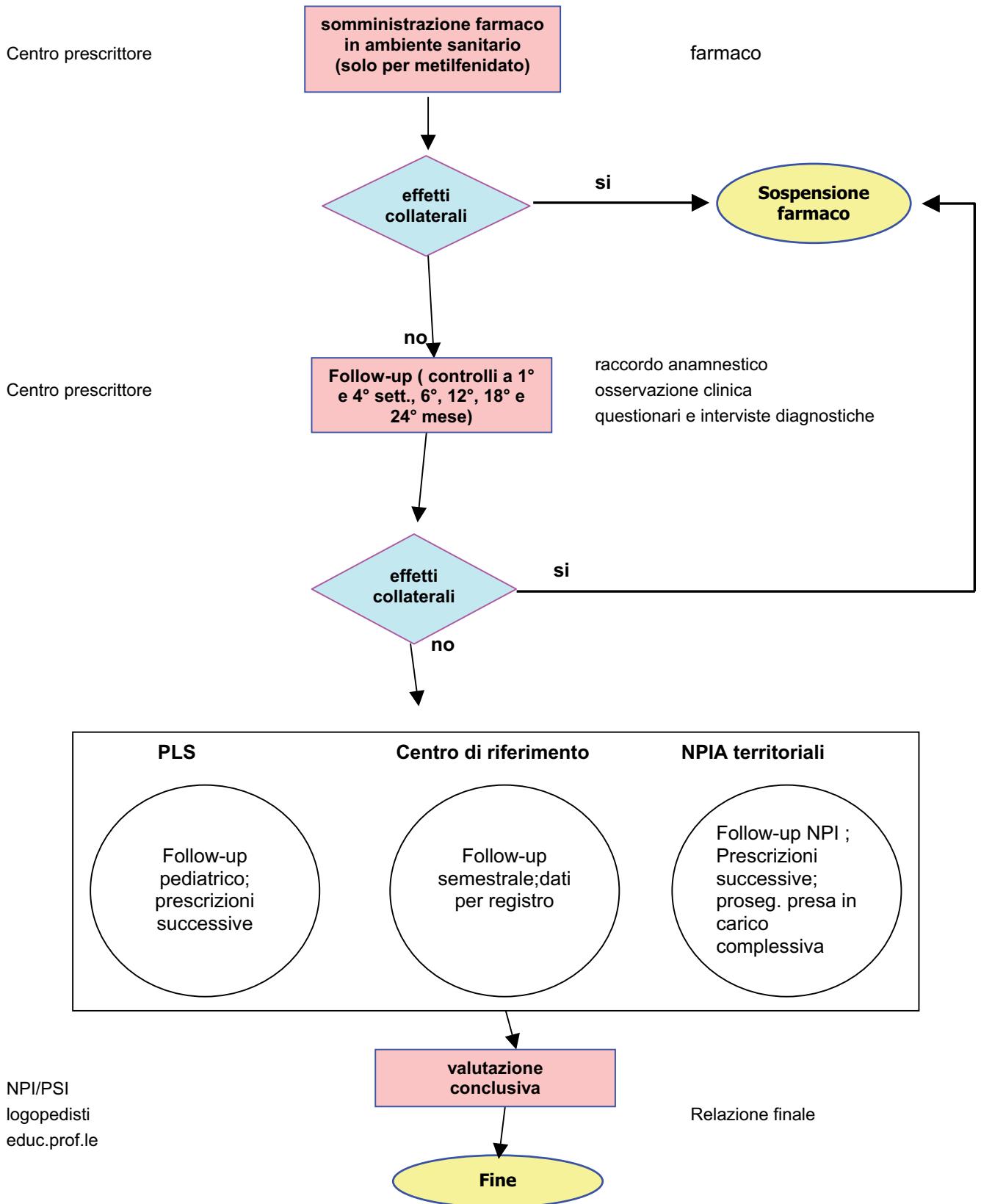
Strumenti utilizzati



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%)^{1,2} 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 trattamento 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 farmaco³.

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. 3rd 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:

SUNITINIB

NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA RENALE AVANZATO E/O METASTATICO (MRCC)

Gennaio 2008

Sunitinib nel trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC)

Indicazioni registrate (per il carcinoma renale)

Indicazione precedente:

Trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC) dopo fallimento di una terapia con interferone alfa o interleuchina-2.

Nuova indicazione:

Trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC).

Pertanto ora il farmaco è approvato per il trattamento di prima linea del carcinoma renale avanzato e/o metastatico.

Per quanto riguarda il trattamento del carcinoma renale (I e II linea), ma non per il trattamento di II linea di tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST), il farmaco è sottoposto al monitoraggio con le schede online onco-AIFA

Trattamento di riferimento disponibile per le neoplasie renali metastatiche non pretrattate (I linea)

Il trattamento di I linea ad oggi disponibile nelle neoplasie renali metastatiche è la immunoterapia con interferone (\pm interleuchina).

Evidenze disponibili a sostegno della nuova indicazione e loro trasferibilità

A sostegno di un impiego del sunitinib in I linea nelle neoplasie renali metastatiche esiste un unico studio di fase III, i cui risultati, seppure non del tutto conclusivi, sembrano indicare una superiorità del trattamento rispetto allo standard ad oggi disponibile (immunoterapia con interferone) [1]. Nello studio, che arruolava pazienti con neoplasia renale metastatica non-pretrattati con immunoterapia, 750 pazienti sono stati randomizzati tra un trattamento con sunitinib (alla dose di 50 mg/die per 4 settimane, seguiti da 2 settimane di intervallo) ed un trattamento con interferon alfa (alla dose di 9MU somministrati tre volte alla settimana). End point principale dello studio era il tempo mediano alla progressione, end point secondari il tasso di risposta, la sopravvivenza, la qualità della vita, la tossicità del trattamento. Il trattamento con sunitinib si è dimostrato superiore all'interferon alfa in termini di tempo mediano alla progressione (11 mesi vs 5 mesi, $p < 0.001$), tasso di risposta (31% vs. 6%, $p < 0.001$), e qualità della vita ($p < 0.001$). I dati di sopravvivenza riportati dallo studio non sono conclusivi non essendosi osservato un numero adeguato di eventi al momento della chiusura dello studio (13% e 17% di pazienti deceduti nel braccio trattato con sunitinib e interferon al momento della chiusura dello studio).

Conclusioni

Le evidenze ad oggi disponibili sembrano indicare una superiorità del trattamento con sunitinib rispetto alla immunoterapia con interferone. Sulla base dei dati disponibili, la CRF propone il recepimento in PTR della nuova indicazione (trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico), raccomandandone comunque l'impiego secondo i criteri di inclusione e monitoraggio previsti dall'AIFA.

Bibliografia

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115-124.

*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 β -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^a e 3^a 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 β -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- γ , 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 γ). 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



Piano Terapeutico

Per la prescrizione di glitazoni nel trattamento del diabete di tipo 2

Azienda Sanitaria _____

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 _____

Peso (kg) _____ Altezza (cm) _____ Durata di malattia ad oggi anni _____ Ultimo Valore HbA1c _____
(in data _____)

Terapia antidiabetica attuale _____

Glitazoni prescritti in associazione con: metformina sulfaniluree(SU) metformina + SU Insulina (solo pioglitazone)

Motivazione clinica della scelta del trattamento _____

Eventuali complicanze rilevanti ai fini dell'inserimento in terapia con glitazoni:

Pregressi eventi CV: Si No Sintomi di scompenso cardiaco: Si No Maculopatia al fundus: Si No

Altro specificare _____ Altri trattamenti farmacologici in atto: Nitrati Si No

Farmaci per l'osteoporosi Si No Altro, specificare _____

Farmaco prescritto _____

Posologia (dose/die) _____

Durata del trattamento prevista fino al ____/____/____ (formato giorno mese anno)

Altri trattamenti farmacologici in atto (specificare se in associazione) _____

Modifica posologia: Nuova dose/die _____ Data ____/____/____ (formato giorno mese anno)

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

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 glargine¹, 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⁽²⁻⁵⁾.

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.⁽⁶⁻⁸⁾

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 mealtime: 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 connettivo¹.

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 arteriosa²

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, treprostnil), un farmaco da somministrare per via inalatoria in somministrazioni ripetute nella giornata (iloprost) e un farmaco a somministrazione orale (bosentan.)^{2,3}.

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 (EPAR¹)

	Treatment Comparisons of the primary endpoint		
	Treatment Comparison With Placebo		
	Sildenafil 20mg	Sildenafil 40mg	Sildenafil 80mg
ITT Population (Placebo N=66)	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)
ITT Population - Sensitivity analysis (Placebo N=66)	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 pazienti⁴. 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'EPAR¹) 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^{5,6,7}.

Per quanto attiene la terapia combinata con bosentan, in letteratura sono disponibili alcuni dati preliminari a riguardo. In particolare, un articolo del marzo 2007^{8,9} 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 11¹⁰, 3¹¹ e 9¹² 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. 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 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 disotto di 150 pg/ml), prodotto Ca x P < 55 mg²/dl², 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 biumorali 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^a 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 mg²/dL², 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 m². 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:

**SCHEDA PER VALUTARE L'ELEGGIBILITÀ ALLA PRESCRIZIONE DEL FARMACO
DROTRECOGIN ALFA ATTIVATO (XIGRIS®)**

Aprile 2008

Scheda per valutare l'eleggibilità alla prescrizione del farmaco Drotrecogin alfa attivato (Xigris®)

- La presente scheda contiene le informazioni necessarie a valutare l'appropriatezza d'uso del farmaco secondo le raccomandazioni regionali.
- **Non sostituisce** la compilazione della scheda di monitoraggio dell'uso del farmaco da inviare al gruppo GiViTI come previsto dalla G.U. n.168 anno 144° - 22 luglio 2003
- Il farmaco può essere prescritto solo in caso di disfunzione documentata di **tre o più organi**, dopo aver attentamente considerato tutte le controindicazioni e dopo aver somministrato il migliore trattamento standard (EGDT; terapia antibiotica, controllo della fonte).

RACCOMANDAZIONI

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 persistenti, nonostante abbiano ricevuto il miglior trattamento standard (*early goal directed therapy* [EGDT – resuscitazione iniziale], terapia antibiotica ed eventuale controllo della fonte), che non presentino controindicazioni all'uso del farmaco.

SEPSI GRAVE

Definizione: Sepsis (infezione associata a segni di risposta sistemica – SIRS) che si associa a disfunzione d'organo (uno o più), segni di ipoperfusione o ipotensione. Le anomalie della perfusione possono includere acidosi lattica, oliguria, alterazioni acute della coscienza, ma non sono limitati a questi segni o sintomi.

SHOCK SETTICO

Definizione: Sepsis con ipotensione (PA sist. < 90 mmHg o riduzione di ≥ 40 mmHg dal valore basale) che persiste nonostante adeguata somministrazione di liquidi, accompagnata da anomalie della perfusione che possono includere acidosi lattica, oliguria, alterazioni acute della coscienza, ma non sono limitati a questi segni o sintomi. Pazienti trattati con farmaci inotropi o vasopressori possono non avere ipotensione quando si manifestano le anomalie di perfusione.

2. Il farmaco è **controindicato** nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.
3. Il farmaco è **controindicato** nei pazienti adulti con meno di tre disfunzioni d'organo.
4. 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 (*vedi successivamente*) persistenti nonostante abbiano ricevuto il miglior trattamento standard.
5. Il Drotrecogin alfa attivato (Xigris®) **non deve essere utilizzato**:
 - a. 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)
 - b. dopo 24 ore dall'insorgenza della sepsi grave nei pazienti con almeno tre insufficienze d'organo che hanno ricevuto il trattamento standard.
 - c. nei pazienti con sepsi grave e almeno tre insufficienze d'organo che hanno ricevuto il trattamento standard 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.
 - d. nei pazienti con sepsi grave e almeno tre insufficienze d'organo che hanno ricevuto il trattamento standard da meno di 24 ore ai quali il farmaco Drotrecogin alfa attivato (Xigris®) è già stato somministrato nel corso dello stesso ricovero.

COMPILARE LE INFORMAZIONI SEGUENTI:

- Sepsi grave insorta entro le ultime 24 ore: si no
- Early goal directed therapy si no
- Antibiotico terapia si no
- Controllo del focus infettivo si no non indicato, data la sede

Disfunzioni d'organo indotte dalla sepsi:

- 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 PaO₂ /FiO₂ 250 se in presenza di altre disfunzioni d'organo oppure 200 se la disfunzione d'organo è isolata.
- Ematologica*** – conta PLT < 80.000 mm³ 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.
- (*definizioni utilizzate da Bernard GR, et. al; 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 Mar 8;344(10):699-709)

- Altra disfunzione d'organo** _____
specificareC

Controindicazioni

Il paziente presenta una delle seguenti **controindicazioni relative**:

- Intervento chirurgico, nei 30 giorni precedenti si no
- Terapia trombolitica di recente somministrazione (entro i 3 giorni) si no
- Recente somministrazione di anticoagulanti orali (entro i 7 giorni) si no
- Recente somministrazione di aspirina o di altri inibitori piastrinici (entro i 7 giorni) si no
- Recente accidente cerebrovascolare acuto di origine ischemica (entro i 3 mesi) si no
- Altra condizione in cui il medico ritiene probabile un sanguinamento importante si no

Il paziente **presenta** una delle seguenti **controindicazioni assolute**:

- Sanguinamento interno attivo si no
- Patologia intracranica, neoplasia o evidenza di ernia cerebrale si no
- Precedente anamnestico di malformazione arterovenosa intracerebrale, aneurisma cerebrale o lesione del sistema nervoso centrale con effetto massa si no
- Concomitante terapia eparinica >15 Unità Internazionali/kg/ora si no
- Accertata diatesi emorragica ad eccezione della coagulopatia acuta correlata alla sepsi si no
- Malattia epatica cronica grave si no
- Conta piastrinica minore 30.000 cellule x 10⁶/l, anche se e' aumentata dopo trasfusioni si no
- Intervento di chirurgia maggiore (anestesia generale o spinale) nelle 12 ore immediatamente precedenti all'infusione del farmaco; paziente operato con segni di sanguinamento in atto; paziente con intervento previsto durante il periodo d'infusione si no
- Precedente anamnestico di grave trauma cranico che ha richiesto ospedalizzazione, chirurgia intracranica o intraspinale, o accidente emorragico entro i 3 mesi precedenti si no
- Presenza o previsione di posizionamento di catetere epidurale durante l'infusione si no
- Anamnesi di diatesi emorragiche congenite si no
- Sanguinamento gastrointestinale nelle ultime 6 settimane che ha richiesto l'intervento medico, a meno che non sia stato eseguito un intervento chirurgico a carattere risolutivo. si no
- Pazienti traumatizzati ad aumentato rischio di sanguinamento si no
- Ipersensibilità nota al prodotto si no

IN PRESENZA ANCHE DI UNA SOLA CONTROINDICAZIONE ASSOLUTA ,IL FARMACO NON PUO' ESSERE PRESCRITTO

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 $\geq 7\text{ml/kg/mese}$ 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 deferasiroxdosaggio.....

Posologia _____ Durata prevista del trattamento _____

Prima prescrizione
validità massima 6 mesi

prosecuzione della cura

Data _____

Timbro e firma del clinico prescrittore

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 $\geq 7\text{ml/kg/mese}$ 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 deferasiroxdosaggio.....

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 mesi¹.

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 mesi²⁻⁶.

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 mesi⁷.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

1)Trattamento del mesotelioma pleurico o peritoneale non operabile

In uno studio di fase III⁸ sono stati valutati efficacia e tollerabilità di un trattamento di associazione con cisplatino 75mg/m² e pemetrexed 500 mg/m² rispetto al solo cisplatino 75mg/m². 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/m² ogni 21 giorni rispetto ad un trattamento con docetaxel 75 mg/m² ogni 21 giorni⁹. 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 monochemioterapia 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 monochemioterapia. 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
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 (infiximab) 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 infiximab) rispetto al placebo. Dei 748 pazienti inizialmente arruolati, 156 erano randomizzati ad abatacept, 165 a infiximab 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 infiximab.

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, Coddling C, et al. The Efficacy and Safety of Abatacept or Infiximab 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- α 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- α agents in patients with
14. rheumatoid arthritis. A systematic review Dose escalation of the anti-TNF- α 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 α Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor α 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 ($p \leq .0001$). 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. 15th 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. 47th 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. 11th 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 < 10⁹ copie/mL nei soggetti HBeAg-positivi e < 10⁷ 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 log₁₀ 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 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 Log_{10} copie/mL vs -0,90 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



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

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>1. Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP)</p> <ul style="list-style-type: none">1.1. Idiopatica (IAPI)1.2. Familiare (IAPF)1.3. Associata a (IAPA) :<ul style="list-style-type: none">1.3.1. Malattie del tessuto connettivo1.3.2. Shunt cardiaci congeniti sistemico-polmonari1.3.3. Ipertensione portale1.3.4. Infezione da HIV1.3.5. Farmaci e tossine1.3.6. Altro (disordini tiroidei, glicogenosi, malattia di Gaucher, telangiectasia emorragica familiare, emoglobinopatie, disordini mieloproliferativi, splenectomia)1.4. Associata a significativo coinvolgimento del distretto venoso o capillare<ul style="list-style-type: none">1.4.1. Malattia veno-occlusiva polmonare (MVOP)1.4.2. Emangiomatosi capillare polmonare (ECP)1.5. Ipertensione polmonare persistente del neonato <p>2. Ipertensione Polmonare associata a patologie del cuore sinistro</p> <ul style="list-style-type: none">2.1. Malattie dell'atrio o del ventricolo sinistro2.2. Malattie delle valvole delle sezioni sinistre del cuore <p>3. Ipertensione Polmonare associata a patologie del parenchima polmonari e/o ipossia</p> <ul style="list-style-type: none">3.1. Broncopneumopatia cronica ostruttiva3.2. Malattie dell'interstizio polmonare3.3. Sindrome delle apnee ostruttive3.4. Ipoventilazione alveolare3.5. Esposizione cronica ad alte quote3.6. Anomalie di sviluppo <p>4. Ipertensione Polmonare secondaria a trombosi cronica e/o a malattia embolica</p> <ul style="list-style-type: none">4.1. Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari prossimali4.2. Ostruzione tromboembolica delle arterie polmonari distali4.3. Embolia polmonare non trombotica (tumori, parassiti, materiali estranei) <p>5. Miscellanea</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 ≥ 25 mmHg ed una pressione di occlusione polmonare ≤ 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

Principio attivo	Nome Commerciale	Via di Somministrazione	Classe OMS
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 di può essere giustificato incrementare la dose a 40mg tre volte al di 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

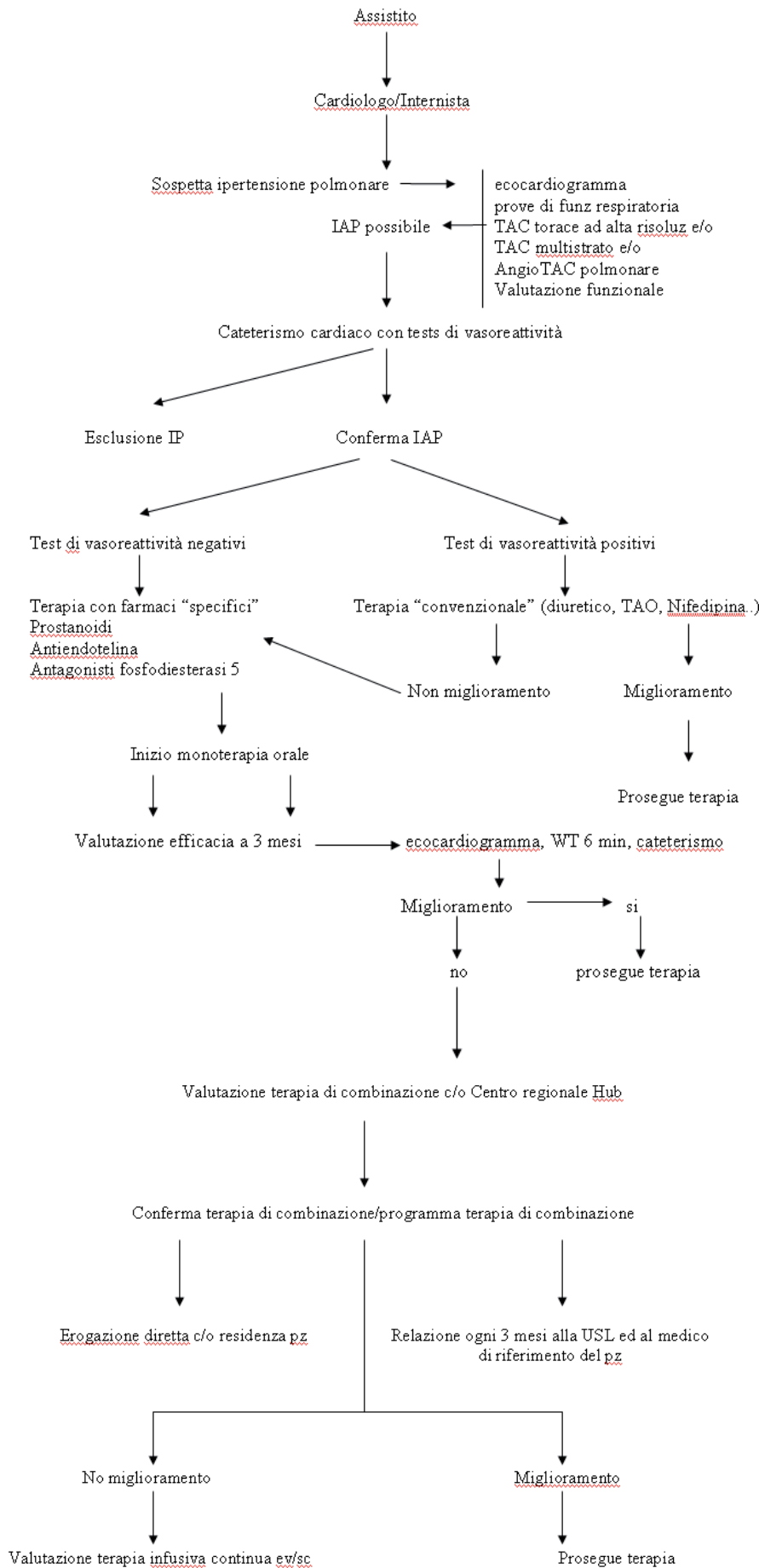
Un problema particolare riguarda il trattamento della IAP in età pediatrica nel caso i farmaci che si intendono utilizzare non abbiano l'indicazione pediatrica approvata. In realtà, nelle linee-guida sulla IAP viene indicato per i casi pediatrici di seguire lo stesso algoritmo terapeutico utilizzato 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, Dartevielle 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, Dartevielle 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 poprostenol 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)

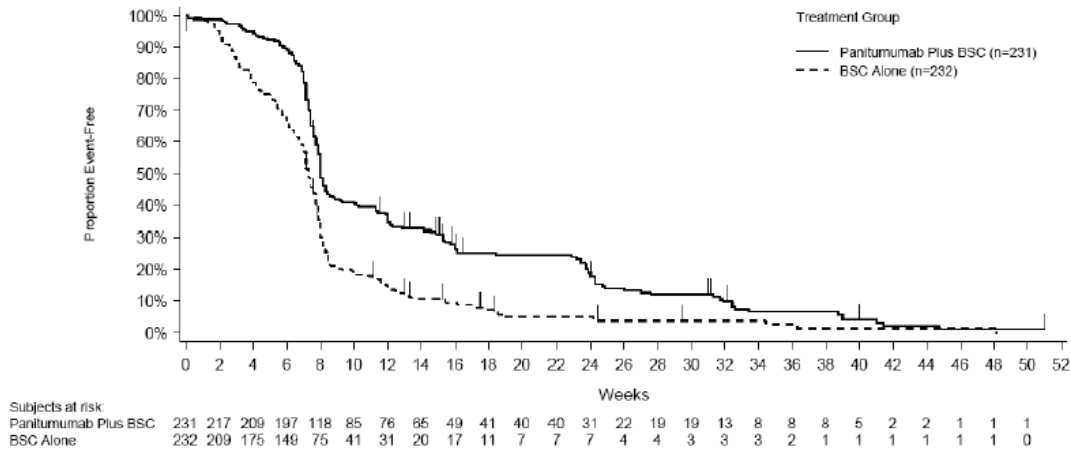
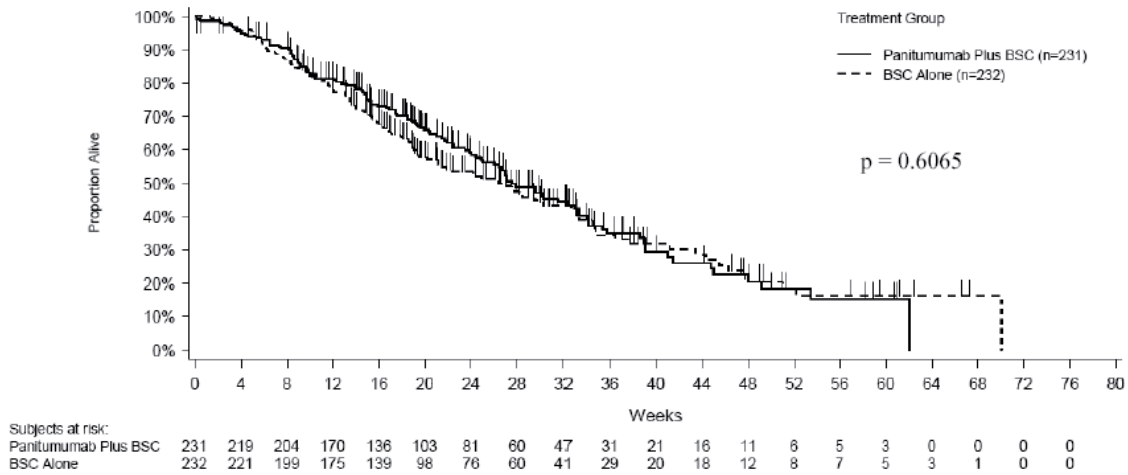


Figure 8. Study 20020408: Kaplan–Meier plot over survival time (ITT)



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)

Documento relativo a:

BEVACIZUMAB
PER IL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE RENALI

Dicembre 2008

Bevacizumab per il trattamento delle neoplasie renali

N.B. la seguente scheda si rivolge alla sola indicazione “carcinoma renale avanzato e/o metastatico”

Nuova indicazione terapeutica

Bevacizumab in combinazione con interferone alfa-2a è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma renale avanzato e/o metastatico (CRm).

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

I farmaci attualmente autorizzati per il trattamento di prima linea del carcinoma avanzato a cellule renali sono l'interferone alfa, l'interleuchina-2 e il sunitinib, mentre il sorafenib è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di IFN-alfa o IL-2. Inoltre, nel settembre 2007 CHMP ha autorizzato un nuovo principio attivo (temsirolimus) per il trattamento di prima linea di pazienti, con carcinoma avanzato a cellule renali.

Meccanismo d'azione

Il bevacizumab, legandosi al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF), impedisce a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), sulla superficie delle cellule endoteliali. Il blocco dell'attività biologica del VEGF riduce la vascolarizzazione dei tumori, impedendo perciò la crescita.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

È stato effettuato uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza di Bevacizumab (BV) in combinazione con interferone (IFN) alfa-2a rispetto a interferone (IFN) alfa-2a da solo nel trattamento in prima linea del CRm.

Caratteristiche dei pazienti e i regimi posologici

I 649 pazienti randomizzati (641 trattati) avevano un Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 70\%$, nessuna metastasi a livello del SNC e un'adeguata funzione d'organo. I pazienti erano nefrectomizzati per carcinoma renale. Bevacizumab è stato somministrato al dosaggio di 10 mg/kg ogni 2 settimane fino a progressione di malattia. IFN alfa-2a è stato somministrato per un massimo di 52 settimane o fino a progressione di malattia alla dose iniziale raccomandata di 9 milioni di unità (MIU) tre volte alla settimana, permettendo una riduzione della dose fino a 3 MIU tre volte alla settimana in 2 passaggi. Un braccio di 327 pazienti aveva ricevuto bevacizumab+IFN, mentre ai 322 pazienti era somministrato placebo+IFN.

Endpoint e risultati

L'endpoint primario è stato la sopravvivenza globale. Gli endpoint secondari sono stati la sopravvivenza libera da progressione (SLP) e la risposta tumorale obiettiva.

I risultati dello studio si sono basati sulla popolazione *intent-to-treat*. I dati di sopravvivenza globale (SG) non erano pronti al momento dell'analisi ad *interim*. Tuttavia, è stato osservato un trend di aumento della sopravvivenza globale nel braccio BV + IFN rispetto al gruppo trattato solo con IFN, con una riduzione dell'hazard ratio del 21%. Tuttavia, la differenza tra i due bracci di trattamento (HR 0,79; IC 95%; 0,62,-1,02; p=0,0670) non ha raggiunto la significatività statistica predefinita che doveva essere 0,0056.

Si precisa che i dati sulla sopravvivenza globale verranno analizzati alla raccolta di ulteriori dati.

L'aggiunta di bevacizumab a IFN alfa-2a ha aumentato significativamente la SLP e il tasso di risposta tumorale obiettiva. In particolare, il trattamento con BV + IFN ha determinato un aumento clinicamente e statisticamente significativo della mediana della sopravvivenza libera da progressione (10,2 vs 5,4 mesi del gruppo trattato con solo IFN; HR = 0,63; IC 95%, 0,52-0,75; p<0.0001). La riduzione del rischio relativo è stata del 27% a favore del braccio trattato con BV + IFN.

Alla data del cut-off, si erano verificati 505 episodi di progressione, 111 pazienti erano rimasti in trattamento, 287 avevano interrotto il trattamento (le interruzioni del trattamento durante lo studio a causa di eventi avversi sono state il 12% con IFN alfa-2a vs. il 28% con IFN alfa-2a + bevacizumab) e 251 erano deceduti. Novantasette pazienti nel braccio IFN alfa-2a e 131 nel braccio bevacizumab avevano ridotto la

dose di IFN alfa-2a da 9 MIU a 6 o 3 MIU tre volte a settimana come previsto nel protocollo. La riduzione della dose di IFN alfa-2a non sembra influenzare l'efficacia della combinazione di bevacizumab e IFN alfa-2a sulla base dei tassi di SLP libera da eventi nel corso del tempo, come mostrato dall'analisi dei sottogruppi. I 131 pazienti del braccio bevacizumab + IFN alfa-2a che hanno ridotto e mantenuto la dose di IFN alfa-2a a 6 o 3 MIU durante lo studio, hanno mostrato a 6, 12 e 18 mesi tassi di SLP libera da eventi rispettivamente di 73, 52 e 21%, in confronto a 61, 43 e 17% della popolazione totale di pazienti che ha ricevuto bevacizumab + IFN alfa-2a.

Sicurezza

Globalmente, il bevacizumab a dosi previste dal protocollo dello studio è risultato ben tollerato nei pazienti con carcinoma renale metastatico in combinazione con IFN.

In particolare, la combinazione BV + IFN non ha determinato l'aumento dell'incidenza delle reazioni avverse note quali ipertensione, proteinuria, emorragia, perforazione gastrointestinale complicanze nella guarigione delle ferite, eventi tromboembolici e scompenso cardiaco. Tali reazioni sono legate alla somministrazione del bevacizumab e l'aggiunta dell'IFN non ne ha determinato l'aumento. Non sono state osservate reazioni avverse inattese. Il tasso di abbandono a causa delle ADR è stato del 12% nel braccio trattato con IFN alfa-2, mentre nel braccio ricevente BV + IFN è stato del 28%.

Conclusioni

I dati di efficacia ad oggi disponibili, se rapportati a quelli esistenti per altre molecole inserite in prontuario terapeutico regionale con la medesima indicazione, non appaiono sufficienti per un inserimento prioritario della molecola in prontuario. Una analisi delle opzioni terapeutiche ad oggi esistenti nell'approccio alla terapia del carcinoma renale metastatico, e la definizione di una strategia di trattamento complessiva del tumore renale metastatico appare necessaria per potere collocare al meglio tutte le differenti opzioni ad oggi a disposizione del clinico

Bibliografia

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-AR-H-582-II-015.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 semisintetico¹ 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.^{2,3}

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.¹

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.¹

L'indicazione terapeutica autorizzata dell'idromorfone è il trattamento del dolore cronico severo; l'impiego nel dolore acuto è controindicato.⁴

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).⁵⁻⁸

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.⁹

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).⁵⁻⁸

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 Cochrane⁸ (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 μ .

Una ricerca bibliografica effettuata per reperire gli RCT sull'idromorfone pubblicati successivamente alla revisione sistematica Cochrane ha individuato ulteriori RCT di cui solo 3¹⁰⁻¹² hanno studiato l'impiego di idromorfone nel dolore cronico (2 nel dolore oncologico e 1 in quello osteoarticolare).

Lo studio di Hanna et al¹⁰ 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 oncologico¹¹ 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 osteoarticolare¹² 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'osteartrosi 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 equianalgesciche, 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 2005² 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.³

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 equianalgesciche^{4,9} dei diversi oppioidi maggiori presenti in PTR:

ATC5	principio attivo e via di somm.	dose equianalgescica /die	prodotto	posologia	prezzo al pubblico/conf. (€) e fascia rimborsabilità	Costo /die (€)
N02AA01	Morfina os	40 mg/die	Ms Contin®/Twice® 10 mg 16 cps ril prol	4cps/die	4,96€ (A)	1,24
N02AA03	Idromorfone*os	8 mg/die	Jurnista® 8 mg 14 cpr ril prol	1 cpr/die	31,28€ (A)	2,23
N02AA05	Oxicodone os	20 mg/die	Oxycontin® 10 mg 28 cpr ril prol	2 cpr/die	16,46€ (A)	1,18
N02AB03	Fentanil td	25 mcg/h	Fentanil generico 25mcg/h 3 cer td	0,33 cer. td/die	13,89€ (A)	1,53
N02AE01	Buprenorfina td	35 mcg/h	Transtec® 35 mcg/h 3 cerotti td	0,28 cer. td/die	26,01€ (A)	2,43
N02AA59	codeina os (+ paracetamolo)	180 mg/die	Co-Efferalgan® 500 mg + 30 mg 16 cpr riv		4,39€ (A)	1,65
N02AA	oxicodone os (+ paracetamolo)	20 mg/die*	Depalgos® 5mg+325mg 28 cpr riv	4cpr riv/die	15,3 € (A)	2,19

* il dato relativo alla dose equianalgescica 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 deputati 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 EPHEBUS 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 EPHEBUS) 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 di 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 MEDENOX¹⁹ 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 rivascularizzazione. 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.

È 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/m² al giorno nei giorni 1-14 di un ciclo terapeutico di 21 giorni (198 pazienti) è stato confrontato con la sola capecitabina 2500 mg/m² 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).¹

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 polmonare². 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.”*³

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/2008/022059s0041b1.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

Abstract	pag. 5
Indicazioni registrate EMEA/AIFA	pag. 7
Metodologia seguita	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	
Conclusioni sulla qualità delle evidenze	pag. 11
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni	pag. 14
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 15
Considerazioni aggiuntive del panel	pag. 15
Implicazioni per la ricerca	pag. 16
Informazioni da fornire al paziente	pag. 16
Bibliografia	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 ≥ 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 Ardizzone 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 sovrapposibilità 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 meta-analisi 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 Ardzizoni 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 prepianificata 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 ≥ 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					Criteria GRADE (valutazione qualitativa): <input checked="" type="checkbox"/> problemi di validità: analisi per sottogruppi (vedi qualità delle evidenze) <input checked="" type="checkbox"/> problemi di trasferibilità: ad una popolazione anziana e unfit (vedi qualità delle evidenze) <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	
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Dati Registro Tumori Modena - anno 2006	Intervento	Controllo		
RCT di fase III Ipotesi di non inferiorità per la OS (margine del 15%, limite HR= 1.176)	1725 pazienti con NSCLC, stadio IIIB o IV (PS 0 -1) naive alla chemioterapia Età >= 65 aa : 37%-32% Età mediana: 61 aa PS status: 1 → 64% Stadio IV → 76% Istologia 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 Istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	Pemetrexed (500 mg/m²) + cisplatino (75 mg/m²) al gg 1, ogni 21 gg	Cisplatino (75 mg/m²) + gemcitabina (1250 mg/m²) gg1 e 8, ogni 21 gg		
BENEFICI						
OS - Sopravvivenza globale (esito principale)						
Tutti i pazienti	OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		effetto			
	10.3 mesi (9.8-11.2)		10.3 mesi (9.6-10.9)			
	n. eventi		relativo		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)*		
PFS- Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)						
Tutti i pazienti	PFS - Mediana (95%CI)		relativo		assoluto	
	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)		%		%		
Tutti i pazienti		30.6		28.2		
Durata della risposta (esito secondario)		mesi		mesi		
Tutti i pazienti		4.5		5.1		
Sopravvivenza globale		OS -Sopravvivenza mediana (in mesi)		relativo		
sottogruppi	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)	
	Sottogruppo istologico squamoso (n. pz 244 vs 229)		9.4 (8.4-10.2)		HR=1.23 (1.00-1.51)	
Sopravvivenza libera da progressione		PFS -Sopravvivenza mediana (in mesi)		relativo		
sottogruppi	Sottogruppo istologico non squamoso (a grandi cellule e adenocarcinoma)		5.3 (4.8-5.7)		HR= 0.90 (0.79-1.02)	
	Sottogruppo istologico squamoso		4.4 (4.1-4.9)		HR= 1.36 (1.12-1.65)	
				Assoluto (in mesi)		
				+1.4 mesi		
				N.S.		
				N.S.		
				N.S.		
				N.S.		
				-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	
		Pemetrexed+ cisplatino	Cisplatino+ gemcitabina	
Rischi/Eventi avversi				
Ematologici	Eventi di grado 3-4	Incidenza %		p value
	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
Non ematologici	Neutropenia febbrile	1.3%	3.7%	0.002
	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
Altro	Piressia*	0.1 %	1.2%	0.006
	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	n. paz. 862	n. paz. 863		
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	Popolazione dello studio 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 Fattori di stratificazione della randomizzazione: - sesso (m vs f) - età (< vs >=75 aa) - PS status (0-1 vs 2) - Stadio (IIIB vs IV)	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% Istologia 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 Istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	Pemetrexed (500 mg/m²) al gg 1+ carboplatino (AUC 5) al gg 1, ogni 21 gg	gemcitabina (1000 mg/m²) gg 1 e 8, + Carboplatino (AUC 5) al gg 1, ogni 21 gg		
BENEFICI						
Health related QoL (esito principale): completamento del questionario HRQoL (87% - 2.017/2.310) nelle prime 20 settimane						
Compliance nella risposta al questionario			Da 98% a 80%	Da 99% a 78%		
			Punteggio HRQoL (differenza media)		p value	
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)*	
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)						
Tutti i pazienti (n. 436)			OS - Sopravvivenza mediana (95%CI)		p value	
			7,3 mesi (6,1-8,6)	7 mesi (5,8-8,2)	P=0,63	
Sopravvivenza globale						
sottogruppi	Non squamosi (adenocarcinoma e grandi cellule) n. pazienti 248		7,8 mesi (5,4 - 10,1)	7,5 mesi (6,0 - 9,4)	P=0,77	
	femmine n. pazienti 185		11 mesi (8,1 - 14,0)	7,5 mesi (6,1 - 9,0)	P=0,022	
	Maschi n. pazienti 251		6,1 mesi (5,3 - 7,0)	6,6 mesi (4,8 - 8,5)	P=0,16	
	PS 0-1 n. pazienti 340		8,7 mesi (7,1 - 10,3)	7,7 mesi (6,2 - 9,3)	P=0,51	
	PS 2 n. pazienti 96		4,3mesi (3,3 - 5,4)	5,1 mesi (3,3 - 7,0)	P=0,54	
Sopravvivenza globale						
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	
			Pemetrexed+ carboplatino	gemcitabina +Carboplatino		
Rischi/Eventi avversi						
Ematologici	Eventi di grado 3-4		Incidenza %		p value	
	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)		Non riportato			
	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	
			Intervento	Controllo	P value	
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:



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:

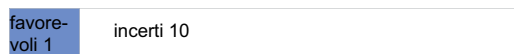


Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

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:



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:



Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE

3. Pazienti non in buone condizioni generali (Performance Status ≥ 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 ≥ 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^oB-IV^o, giovani ed in buone condizioni generali e perciò candidabili a chemioterapia di I^o 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

Arduzoni 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 et 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. (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-naive 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 - *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.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

Abstract	pag. 5
Indicazioni registrate EMEA/AIFA	pag. 7
Metodologia seguita	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	
Conclusioni sulla qualità delle evidenze	pag. 10
Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni	pag. 13
Indicatori di monitoraggio della raccomandazione	pag. 14
Implicazioni per la ricerca	pag. 14
Informazioni da fornire al paziente	pag. 14
Bibliografia	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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 doppie 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 ≥ 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 (≥ 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 istologia Adenocarcinoma → 41.7% Grandi cellule → 8.5% Squamosi → 28.8% Altro → 5.4%	n. pz (417) paclitaxel (200 mg/m ²) + carboplatino (AUC: 6 mg/ml/min) + bevacizumab 15 mg/kg al gg 1, ogni 21 gg	n. pz (433) paclitaxel (200 mg/m ²) + carboplatino (AUC: 6 mg/ml/min) al gg 1, ogni 21 gg	
BENEFICI					
OS - Sopravvivenza globale (esito principale)					
Tutti i pazienti	Sopravvivenza mediana- OS (95%CI)		effetto		
	12.3 mesi (11.3-13.73)*		10.3 mesi (9.36-11.73)*		Relativo (95%CI) HR 0.79 (0.67 - 0.92) assoluto 2 mesi
	n. eventi				
	305 (73.1%)		344 (79.4%)		
	Tasso di sopravvivenza a 12 mesi				
	51 %		44%		
Tasso di sopravvivenza a 24 mesi					
23%		15%			
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
Tutti i pazienti	PFS Mediana (95%CI)		relativo		assoluto
	6.2 mesi		4.5 mesi		HR = 0.66 (0.57-0.77)
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)	(n. paz: 381)		(n. paz: 392)		1.7 mesi
Nei pazienti con lesione misurabile	35%		15% ^a		P<0.001
Numero mediano di cicli di terapia effettuata	n.				20%
	7		5		

	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (867-popolazione di sicurezza)	n. pz 427	paclitaxel + carboplatino + bevacizumab	
RISCHI/EVENTI AVVERSI				
Ematologici	Eventi, grado (evento di altro grado)	Incidenza %		P value
	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	Eventi di grado 3 (o 4)	Incidenza %		
	iponatriemia	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
Eventi trombotici	ND	ND		
Mortalità	(n. di eventi)			
	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%	cisplatino (80 mg/m ²) + gemcitabina (1,250 mg/m ²) + bevacizumab 7.5 mg/kg ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	cisplatino (80 mg/m ²) + gemcitabina (1,250 mg/m ²) + bevacizumab 15 mg/kg ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	cisplatino (80 mg/m ²) + gemcitabina (1,250 mg/m ²) + placebo 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"/> incoerenza tra studi: i due studi disponibili hanno esiti principali diversi (OS e PFS) (vedi qualità delle evidenze) <input checked="" type="checkbox"/> problemi di trasferibilità: 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

BENEFICI

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	(n. paz: 323)*	(n. paz:332)*	(n. paz: 324)*	effetto	
	34.1%	30.4%	20.1%	(p)	Diff. Assoluta %
				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)	
		cisplatino (80 mg/m ²) + gemcitabina (1,250 mg/m ²) + bevacizumab 7.5 mg/kg ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	cisplatino (80 mg/m ²) + gemcitabina (1,250 mg/m ²) + bevacizumab 15 mg/kg ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	cisplatino (80 mg/m ²) + gemcitabina (1,250 mg/m ²) + placebo ai gg 1 e 8, ogni 21 gg	
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
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 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 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 ≥ 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 ≥ 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. 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 648/96¹ 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 assoluta² ;
- 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 fegato¹.

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'anca⁴. 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 efficacia⁴.

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-risposta⁵. 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 enoxaparina⁵.

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 trattamento⁶⁻⁸. 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'intervento⁶. 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 giorni⁷. 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)⁸. 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 fatali⁶. 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 enoxaparina⁷. 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 enoxaparina⁸.

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^{6,7}. 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^{6,7}.

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 sistemica¹. 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; 24:1-9.

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 RECORD⁴⁻⁷. 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 studi⁴⁻⁶ e 60 mg al giorno in uno⁷, 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 ± 4 giorni⁴. 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%)⁴.

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 ± 4 giorni) con rivaroxaban 10 mg/die o ad uno schema di profilassi breve (12 ± 2 giorni) con enoxaparina 40 mg/die⁵. 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)⁶ e 3148 pazienti (RECORD 4)⁷. 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 ± 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 enoxaparina⁶ ($p < 0,001$, RRR 49%, IC 95%, NNT 11); nel RECORD 4, 6,9% contro 10,1%⁷ ($p < 0,012$, 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%)^{6,7}. 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%, $p < 0,005$)⁶, statisticamente non differente nel RECORD 4 (0,7% vs. 1,2%)⁷.

Sicurezza

Negli studi di confronto, la differenza nelle percentuali degli eventi avversi non ha superato l'1%². 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)⁴, 0,1% vs. 0,1% (RECORD 2)⁵, 0,6% vs. 0,5% (RECORD 3)⁶ e 0,7% vs. 0,3% (RECORD 4)⁷. 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 creatininemia superiori alla norma contro il 6,6% dei pazienti trattati con enoxaparina². 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 chiarire². 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/min¹.

Negli studi, 1 paziente su 5 di entrambi i gruppi in trattamento ha presentato effetti indesiderati a carico dello stomaco, in particolare nausea e vomito². 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 enoxaparina². 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^{1,2}. 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 emorragico¹. 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.
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 interesse¹

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/PF₄.

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.

È 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 perché 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 Physicians² 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^{3,4} 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-911⁵ e ARG-915⁶) 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

Studio ARG-911⁵					
Referenza	Intervento	Controllo	Esiti	Risultati	Effetti avversi
<p>Pazienti</p> <p>pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT) o con HIT associata a sindrome trombotica (HITTS,)</p>	<p>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</p> <p>- paz. con HIT: 160 - paz. con HITTS: 144</p> <p>follow-up: 30 gg</p>	<p>terapia abituale al tempo della diagnosi (sospensione eparina e/o terapia anticoagulante orale)</p> <p>controlli storici (entro i 4 anni precedenti)</p> <p>- paz. con HIT: 147 - paz. con HITTS: 46</p> <p>trattati con la</p> <p>follow-up: 37 gg</p>	<p>1°: morte per tutte le cause + amputazione per tutte le cause + nuova trombosi entro 37 giorni dal baseline</p> <p>2°:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 	<p>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</p> <p>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%)</p> <p>2°:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morte per tutte le cause, nuova trombosì: 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 	<p>effetti avversi più comuni: diarrea (11% dei pazienti con HIT) e dolore (9% dei pazienti con HITTS)</p> <p>effetti avversi correlati al trattamento più comuni: rash, emorragia e porpora (pazienti con HIT, 2% ciascuno) e tromboflebite (pazienti con HITTS, 2%)</p>
Studio ARG-915⁶					
Referenza	Intervento	Controllo	Esiti	Risultati	Effetti avversi
<p>Pazienti</p> <p>pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (HIT o HITTS))</p> <p>NB: in parte, la casistica comprende anche i pazienti dello studio ARG-911</p>	<p>argatroban 2microg/kg al minuto ev (fino a 10 microg/kg min⁻¹ per mantenere un aPTT a 2 ore di 1,5-3 rispetto al baseline;</p> <p>tempo medio di trattamento: fino a risoluzione clinica o anticoagulazione con altri agenti o 14 giorni</p> <p>- paz. con HIT: 189 - paz. con HITTS: 229</p> <p>follow-up: 30 gg</p>	<p>terapia abituale al tempo della diagnosi (sospensione eparina e/o terapia anticoagulante orale)</p> <p>controlli storici</p> <p>- paz. con HIT: 139 - paz. con HITTS: 46</p> <p>follow-up: 37 gg</p>	<p>1°: morte per tutte le cause + amputazione per tutte le cause + nuova trombosì entro 37 giorni</p> <p>2°:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morte per tutte le cause 2. amputazione per tutte le cause 3. nuova trombosì 4. morte per trombosì <p>sono stati inoltre registrati:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. episodi di sanguinamento 2. adeguata anticoagulazione (aPTT > 1,5 verso baseline) 3. var concentrazione di piastrine al 3° giorno 	<p>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</p> <p>esito 1°: differenza stat signific solo per HIT (OR: 0,61, CI95%: 0,39-0,98)</p> <p>esiti 2°: differenza stat sign a favore di argatroban solo per</p> <ul style="list-style-type: none"> - morte dovuta a trombosì in pazienti con HITTS - nuovi episodi di trombosì in pazienti con HIT o HITTS 	<p>episodi di sanguinamento: nessuna differenza statisticamente significativa rispetto ai controlli per gli episodi maggiori e minori</p>

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-911⁵ e ARG-915⁶) 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 2 microgrammi/kg/min , 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 2 microgrammi/kg/min . 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	- 0,4 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa in bolo - seguito da 0,15 mg/kg di peso corporeo/ora 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.⁹

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. ^(1,2,3)

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 ^(9,8).

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 ^(6,7,7.1). Si tratta di studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati versus placebo^(1,2,3,4). 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%)⁽⁹⁾. I dati combinati dei due trial alla 48^a 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/mm³, 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 NNRTI⁹. 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⁽¹⁰⁾.

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⁽¹¹⁾ 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 - 31 marzo 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

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-HT₂ e dopaminergici D₂, bloccando anche i recettori adrenergici alfa₁, e, in misura lievemente inferiore, i recettori istaminergici H₁ ed adrenergici alfa₂.

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'alooperidolo e la clorpromazina bloccano i recettori D₂ 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:

1. Come definire la gravità della psoriasi cronica a placche?	pag. 4
2. Quando iniziare un trattamento con farmaci sistemici, con quali farmaci e quali avvertenze? <ul style="list-style-type: none">• Metotrexate• Acitretina• Ciclosporina• PUVA terapie	pag. 5
3. Come definire una mancata risposta al trattamento sistemico con farmaci convenzionali o biologici?	pag. 10
4. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici anti-TNF?	pag. 11
5. Quali sono i criteri di scelta tra i farmaci biologici e quale la durata del trattamento?	pag. 12
6. Quali trattamenti in associazione tra i farmaci disponibili sono raccomandabili?	pag. 15
7. Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?	pag. 16
Bibliografia	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). È 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 PASI₇₅ 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 PASI₇₅ 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 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)
Reazioni avverse (dose dipendenti)
Frequenti: nausea, malessere generale (limitati per lo più al giorno di assunzione)
Meno frequenti: aumentato rischio di infezioni, aumento delle transaminasi, soppressione midollare, ulcera peptica
Rare: fibrosi epatica
Rare (dose indipendenti): polmonite interstiziale
Interazioni farmacologiche
Da ridotta eliminazione del MTX: colchicina, ciclosporina, salicilati, penicillina, probenecid, sulfamidici
Aumentato rischio di tossicità midollare: sulfamidici, agenti citostatici, etanolo
Interazione con il trasporto plasmatici: barbiturici, sulfamidici, fenitoina
Aumentato rischio di epatotossicità: etanolo, leflunomide, retinoidi, tetracicline
Associazioni farmacologiche nella psoriasi
Ciclosporina: possibile (aumento dell'immunosoppressione)
Esteri dell'acido fumarico: possibile
Anti-TNF alfa: ben documentato il potenziamento dell'effetto terapeutico del MTX
Fototerapia: 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 ₇₅ 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 PASI₇₅, 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
Emocromo con formula. Dopo una settimana dall'avvio, ad ogni incremento di dose, e in fase di mantenimento, ogni 5-8 settimane. Se leucociti < 3.000 mm ³ , neutrofilii <1.000 mm ³ , piastrine < 50.000 mm ³ ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.
Enzimi epatici. 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.
Creatininemia ed esame urine. Ogni 8-12 settimane
Biopsia epatica. 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 PASI₇₅ 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 PASI₇₅ 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 recidiva 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 PASI₇₅ 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/cm² fino a 7 joule/cm² 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/cm² 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 PASI₇₅ 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 PASI₅₀ 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 osteo-

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 PASI₇₅ 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^o 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 PASI₇₅ 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^o - 60^o settimana con una risposta PASI₇₅ 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 PASI₇₅ 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, aumento 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.

Il 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 PASI₇₅ e PASI₅₀.

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, Pukkala 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. 2330/2008)

Documento relativo a:

IVABRADINA

Febbraio 2010

Ivabradina

Indicazioni registrate e meccanismo d'azione

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale che abbiano una controindicazione o una intolleranza ai beta-bloccanti.

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 ventricolare¹.

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 giorno².

Studi a breve termine

L'efficacia a breve termine dell'ivabradina è stata valutata in tre 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 settimane³. 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)⁴. 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 fisico⁵.

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 anno⁵.

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. 2,5%)⁵. 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%)⁵. 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)¹.

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 visivo⁵. 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 salute⁵. 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 visiva⁵.

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)¹. Deve essere anche evitata l'associazione dell'ivabradina con diltiazem o verapamil che sono moderati inibitori del CYP3A4 e riducono la frequenza cardiaca¹. Un'altra associazione sconsigliata è quella con farmaci che prolungano il QT sia cardiovascolari (es. chinidina, sotalolo, amiodarone) che non (es. pimozide, sertindolo, meflochina)¹.

Trattamento dell'angina pectoris stabile secondo le LG della Società Europea di Cardiologia⁶

Si rammentano alcune delle raccomandazioni (vedi box fondo pagina) delle LG dell'ESC per il trattamento dell'angina pectoris stabile:

Per migliorare la prognosi:

- beta bloccanti in pazienti con pregresso infarto o con scompenso cardiaco Classe I livello di evidenza A

Per migliorare i sintomi e il grado di ischemia:

- beta bloccante a dosaggio adeguato Classe I livello di evidenza A

- in caso di intolleranza o di inefficacia del beta bloccante tentare monoterapia con calcio antagonisti Classe I livello di evidenza A

- se l'efficacia del beta bloccante in monoterapia non è completa, aggiungere calcio antagonista diidropiridinico Classe I livello di evidenza B

- in caso di intolleranza ai beta bloccanti tentare con ivabradina (sinus node inhibitor) Classe IIa livello di evidenza B

Costo

28 giorni di terapia con ivabradina costano 78,56 euro. Il medesimo trattamento con verapamil costa 8,4 euro (alla dose di 2x120 mg/die), mentre con amlodipina costa 6,27 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

Nel trattamento di seconda linea, i calcio antagonisti diidropiridinici (amlodipina) e non (verapamil e diltiazem) (il verapamil e l'amlodipina) 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/non efficace: monoterapia con calcio antagonista
3° linea:	se beta bloccante in monoterapia non efficace: inserire calcio antagonista diidropiridinico
4° linea:	se beta bloccante e/o calcio antagonista non efficaci/non tollerati: terapia con ivabradina

Classi delle raccomandazioni

Classe I	Evidenza e/o generale consenso che una data procedura/trattamento è benefica, efficace e utile
Classe II	Evidenze non concordi e/o divergenze di opinioni circa l'utilità/efficacia del trattamento/procedura
Classe Iia	Peso delle evidenze/opinioni a favore dell'efficacia/utilità
Classe Iib	L'utilità/efficacia è meno ben stabilita dalle evidenze/opinioni
Classe III	Evidenza o generale consenso che il trattamento o procedura non è utile/efficace e, in alcuni casi, può essere dannoso
Livello di evidenza A	Dati provenienti da più RCT o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati provenienti da un RCT o studi non randomizzati di grandi dimensioni
Livello di evidenza C	Consenso di opinione di esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi e registri

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.
6. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehl001 www.escardio.org

Documento approvato nella seduta della CRF del 18 febbraio 2010

Allegato

Piano Terapeutico per la prescrizione di ivabradina (da rinnovarsi semestralmente)

Azienda Sanitaria _____		Unità Operativa del medico prescrittore _____	
Nome e cognome del medico prescrittore _____			tel _____
Paziente (nome e cognome) _____		Data nascita _____	
Sesso	M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>	Codice Fiscale _____
Indirizzo _____		Tel. _____	
AUSL di residenza _____		Medico curante _____	

La prescrizione di ivabradina è a carico del SSN nel trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti in ritmo sinusale che abbiano una controindicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti o ai calcioantagonisti.

Il trattamento a base di beta bloccanti va considerato di prima scelta

DA COMPILARSI DAL CARDIOLOGO SOLO ALLA 1° VISITA

Progresso IMA: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Profilo di rischio: <input type="checkbox"/> DIABETE <input type="checkbox"/> IPERTENSIONE
Progressa rivascolarizzazione (PTCA/Bypass) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> FUMO <input type="checkbox"/> IPERCOLESTEROLEMIA <input type="checkbox"/> BMI
Storia di angina stabile da anni: _____ numero	

CONTROINDICAZIONE O INTOLLERANZA BETABLOCCANTE

Controindicazioni , specificare _____
Intolleranza , specificare manifestazioni: _____

CONTROINDICAZIONE O INTOLLERANZA CALCIOANTAGONISTA

Controindicazioni , specificare _____
Intolleranza , specificare manifestazioni: _____

PRIMA PRESCRIZIONE

 PROSECUZIONE TERAPIA

<input type="checkbox"/> IVABRADINA 5 MG	<input type="checkbox"/> 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



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:

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 μ 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-HT₃ 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 le dosi 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 farmacologia 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 ≥ 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 ≥ 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 DAS₂₈; in caso la malattia sia predominante negli arti inferiori il gruppo di lavoro propone di adottare il DAS₄₄.

Per definire il grado di attività dell'AR il gruppo di lavoro decide di adottare i seguenti valori di DAS₂₈:

- Remissione per DAS₂₈ < 2,6
- Bassa attività (low disease activity) DAS₂₈ ≤ 3,2
- Attività moderata per 3.2 > DAS₂₈ ≤ 5.1
- Attività elevata per DAS₂₈ > 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: DAS₂₈, SDAI, CDAI, RADAI, RAPID. Il panel decide di adottare il DAS₂₈ 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 DAS₂₈ 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 corticosteroidea** 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: ≤ 2
2. n. articolazioni tumefatte in un range da 0-28: ≤ 1
3. n. articolazioni dolenti in un range da 0-28: ≤ 1
4. health assessment questionnaire in un range da 0-3: ≤ 0.5
5. valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico in un range da 0-10: ≤ 1.5
6. valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente in un range da 0-10: ≤ 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 DAS₂₈ 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 ₄₄ momento della valutazione	Decrementi di DAS ₄₄ o DAS ₂₈ rispetto al valore basale (prima del trattamento)			DAS ₂₈ 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 DAS₂₈ 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 DAS₂₈ >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
<ul style="list-style-type: none">- 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
<p>L'impiego di MTX può causare effetti teratogeni sia per l'ovulo sia per gli spermatozoi, morte fetale, embriotossicità e aborto.</p> <p>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)</p>

* per valori di creatinina compresi fra 1,5 e 2 mg/dL il paziente deve essere monitorato con cura

** Se leucociti < 3.000/ mm³, neutrofili < 1.000/ mm³, piastrine < 50.000/ mm³ 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 IIIB 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"> - insufficienza epatica - immunodeficienza grave - funzionalità midollare significativamente compromessa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, ad eziologia diversa dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica - infezioni gravi - insufficienza renale da moderata a grave - ipoproteinemia grave, ad es. sindrome nefrosica - gravidanza e allattamento. <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"> - gravidanza e allattamento - in associazione a prodotti a base di Hypericum perforatum (presente in molti prodotti da banco a scopo antidepressivo).

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 DAS₂₈ 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:

- DAS₂₈ (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 (ACR₂₀, ACR₇₀) 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)

- **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 ACR₂₀ e ACR₇₀, 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 ACR₂₀ e Sharp score. Inoltre nel confronto fra etanercept ed etanercept +MTX, l'associazione si è dimostrata superiore per i parametri: ACR₂₀, ACR₇₀, 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'ACR₂₀.
- **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 ACR₂₀, ACR₇₀ 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 ACR₂₀, ACR₇₀, 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 ACR₂₀, ACR₇₀, 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 ACR₂₀, ACR₇₀, 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 ACR₂₀, ACR₇₀, 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">- 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.- Tumori (solidi o ematologici) diagnosticati nei precedenti 5 anni con potenzialità di progressione- Scompenso cardiaco di classe III o IV (NYHA)- Malattie demielinizzanti- 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.
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 metanalisi 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 α , 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:

- DAS₂₈ (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 ACR₅₀ nel 59% rispetto al solo adalimumab in cui l'ACR₅₀ 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 ACR₅₀ 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 (ACR₅₀ 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 DAS₂₈.

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 demielinizzante, 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:

- DAS₂₈
- 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^o settimana di trattamento (Cohen SB 2006). Una risposta ACR₂₀ e ACR₅₀ 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 DAS₂₈ 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 DAS₂₈) in pazienti che sospendevano la precedente terapia anti-TNF alfa dipendeva dal motivo della sospensione. In caso di sospensione per inefficacia il miglioramento del DAS₂₈ 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^o 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">- Infezioni attive gravi (ad es. tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche, infezione da HBV)- pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. ipogammaglobulinemia o laddove i valori di CD4 o CD8 sono molto bassi)- scompenso cardiaco grave (classe IV New York Heart Association) o malattia cardiaca grave e non controllabile.

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 ACR₅₀ 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 ACR₂₀ 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-naive 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, Lindgaard 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, Gülfe 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, Schwiertman 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 onfloximab 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, Bre´ban 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 Rheumatismresponse 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

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

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 sovrapposibilità 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+ ³ 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.

	LMC-CP n=318 %	LMC-AP n=120 %
	Grado 3-4	Grado 3-4
Parametri ematologici		
Mielosoppressione		
- Neutropenia	28%	37%
- Trombocitopenia	28%	37%
- Anemia	8%	23%
Parametri biochimici		
- 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

Tabella 4: CTC di Grado 3/4 Anomalie Ematologiche nei Test di Laboratorio in Studi Clinici				
	Fase Cronica^a (n= 1.150)	Fase Accelerata (n= 502)	Fase Mieloide Blastica (n= 280)	Fase Linfoide Blastica e LLA Ph+ (n= 250)
	Percentuale (%) dei pazienti			
Parametri Ematologici				
Neutropenia	47	69	80	78
Trombocitopenia	41	72	81	78
Anemia	19	55	75	46

^a 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
			%	%	%	%
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea	15	1	2	<1
Patologie gastrointestinali	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
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea	26	1	<1	0
	Molto comune	Prurito	22	<1	<1	0
	Comune	Alopecia	7	0	0	0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	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
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia	5	0	0	0
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	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
Termine Preferito	Percentuale (%) di Pazienti							
Diarrea	25	1	29	4	31	2	27	4
Ritenzione di liquidi	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
Emorragie								
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).

NILOTINIB preferibile, in caso di	DASATINIB preferibile, in caso di
PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE GRAVE	QTc LUNGO
PRECEDENTI PATOLOGIE PLEURO-PERICARDICHE	DIABETE MELLITO MAL CONTROLLATO
MALATTIE AUTOIMMUNI	PATOLOGIA PANCREATICA
MALATTIE EMORRAGICHE	PATOLOGIA EPATICA
FARMACI ANTIAGGREGANTI	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%)

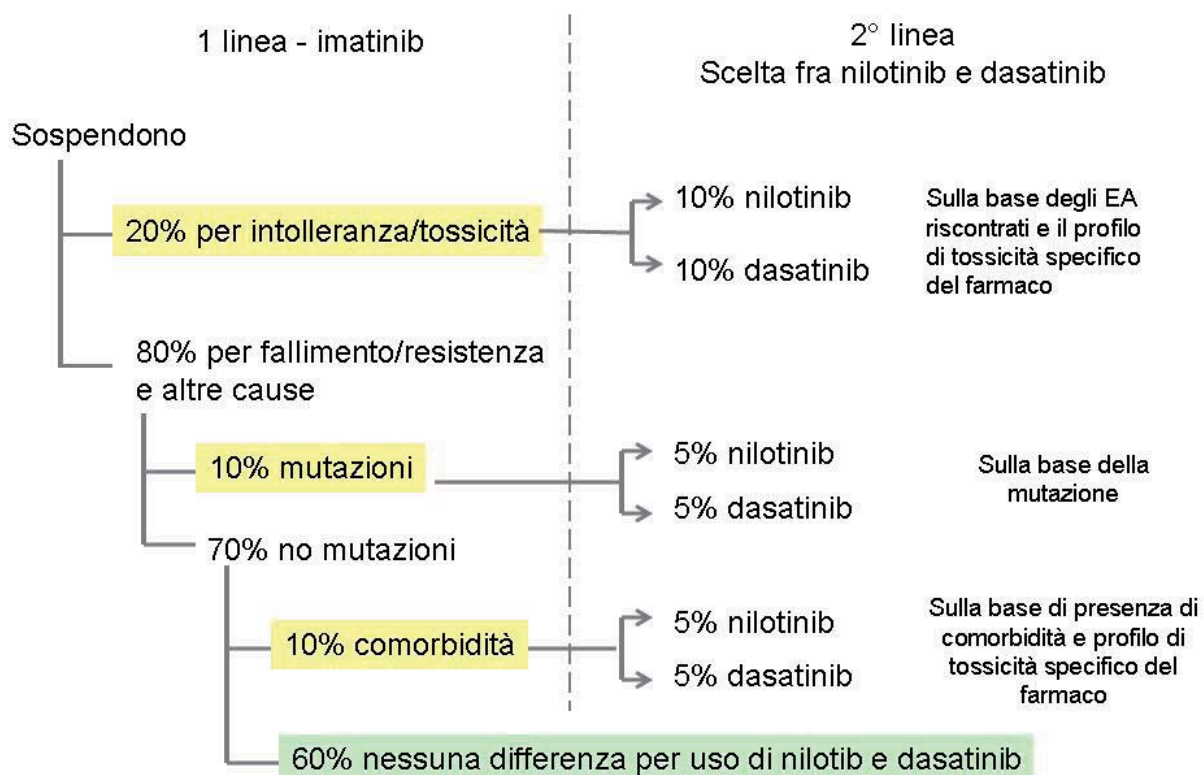


Fig. 1: Flow-chart per la definizione della quota di sovrapposibilità d'uso fra nilotinib e dasatinib; le percentuali riportate sono calcolate sulla base dei dati di resistenza e tossicità riportati nello studio IRIS (1 - O'brien et al, ASH 2008) e sono da considerarsi orientative con una variabilità 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

Raccomandazioni d'uso

Tumore mammario metastatico (I linea di terapia)

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. 5

2010

Tumore mammario metastatico - I linea di terapia

Bevacizumab (AVASTIN®)

Sintesi Raccomandazione

Quesito clinico

Nei pazienti con Tumore mammario metastatico è raccomandabile la chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel o docetaxel?

Raccomandazione

Nei pazienti con tumore mammario metastatico la chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel o docetaxel NON dovrebbe 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 debole, 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 o docetaxel indicativamente attorno ad un 5 - 10% dei pazienti affetti da tumore mammario metastatico in prima linea.

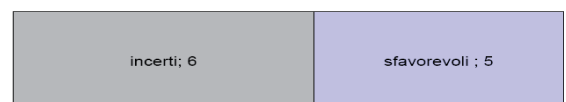
La qualità delle evidenze

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 DEBOLE

La **forza della raccomandazione** è stata definita dal Panel come negativa debole (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 o docetaxel 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 reseccabile, 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

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 delle 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/m² 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/m²) 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 (Δ 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
Miller et Al N Engl J Med 2007. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer	paclitaxel (90 mg/m ²) ai gg 1, 8 e 15 + bevacizumab (10 mg/Kg) ai gg 1 e 15 ogni 28 gg	paclitaxel (90 mg/m ²) ai gg 1, 8 e 15 ogni 28 gg	Progression Free Survival	Overall survival Tasso di risposta obiettiva
AVADO abstract ASCO, JCO 2008 Randomized, double blinde, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with place mo as first line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer	<u>Braccio 1:</u> docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (7.5 mg/Kg) <u>Braccio 2:</u> docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (15 mg/Kg) ogni 21 gg	docetaxel (100 mg/m ²) + Pb ogni 21 gg	Progression Free Survival	Overall survival Tasso di risposta obiettiva
RIBBON-1 Abstract ASCO, JCO 2009. 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	Chemioterapia + bevacizumab (15 mg/Kg) ogni 21 gg	Chemioterapia + placebo 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 dell'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		paclitaxel (90 mg/m ²) ai gg 1, 8 e 15 + bevacizumab (10 mg/Kg) ai gg 1 e 15 ciclo ogni 28 gg	paclitaxel 90 mg/m ² 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
BENEFICI							
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)							
				Sopravvivenza libera da progressione - PFS (95%CI)		effetto	
				Paclitaxel + bevacizumab	Paclitaxel	Relativo (95%CI)	assoluto
Tutti i pazienti				11.8 mes	5.9 mesi	HR= 0.60 (p<0.001)	5.9 mesi
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)							
				OS - Mediana (95%CI)		relativo	assoluto
				26.7 mesi	25.2 mesi	HR= 0.88 p = 0.16	NS
Tutti i pazienti				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							
				PFS in mesi		Relativo (95%CI)	assoluto
sottogruppi	Stato recettoriale	ER- PR-	8.8	4.6	HR=053 (0.40-0.70)	4.2 mesi	
		ER+ PR-	12.6	9.3	HR=053 (0.58-1.33)	NS	
		ER+ PR+	14.4	8.0	HR=054 (0.44-0.70)	6.4 mesi	
	Età	27-49	12.5	5.5	HR=050 (0.38-0.67)	7 mesi	
		50-64	11.3	6.7	HR=0.56 (0.44-0.72)	4.6 mesi	
		65-85	11.9	7.9	HR=0.77 (0.54-1.09)	NS	
	Metastasi solo ossee	SI	19.7	13.0	HR=0.61 (0.33-1.11)	NS	
NO		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 ²) ai gg 1, 8 e 15 + bevacizumab (10 mg/m ²) ai gg 1 e 15	paclitaxel 90 mg/m ² ai gg 1, 8 e 15		
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
Ematologici	Eventi di grado 3		Incidenza %	P value	
	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	
Non ematologici	Eventi di grado 3		Incidenza %		
	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					
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 ²) + bevacizumab (7.5 mg/Kg) ogni 21 gg	n. pz (248) docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (15 mg/Kg) ogni 21 gg	n. pz (241) docetaxel (100 mg/m ²) + Pb ogni 21 gg		<input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> incoerenza tra studi <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
BENEFICI						
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)						
		Docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (7.5 mg/Kg)	docetaxel (100 mg/m ²) + bevacizumab (15 mg/Kg)	Docetaxel (100 mg/m ²) + 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	
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)						
		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.	
Tasso di risposta globale (completa+parziale)						
		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

RISCHI / EVENTI AVVERSI					
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	Eventi tutti i gradi	Incidenza %			
	Neutropenia febbrile	21.6	21.5	19.3	n.d.
	emorragie	52.4	54.7	28.3	n.d.
Non ematologici	Eventi tutti i gradi	Incidenza %			
	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			
	N° pazienti (1237)	n. pz (824)	n. pz (413)			
RCT Stratificato per: -disease free interval - precedente terapia adiuvante - numero di siti metastatici - Antracicline o taxani o capecitabina	In pazienti con carcinoma mammario metastatico HER 2 negativo ; senza precedente chemioterapia per la malattia metastatica	Chemioterapia* + bevacizumab (15 mg/Kg) ogni 21 gg	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 stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
BENEFICI						
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)						
Sopravvivenza libera da progressione - PFS (95%CI)					effetto	
	Capecitabina+ bevacizumab (n. 409)	Capecitabina+ placebo (n. 206)	Taxano/Antraciclina+bevacizumab (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
OS - Sopravvivenza globale (esito secondario)						
OS - Mediana (95%CI)					relativo	assoluto
Dati non disponibili – riportato che non ci sono differenze di OS*					-	-
Tasso di risposta (completa+parziale)						
ORR %					relativo	assoluto
	Capecitabina+ bevacizumab (n. 409)	Capecitabina+ placebo (n. 206)	Taxano/Antraciclina+bevacizumab (n. 415)	Taxano/Antraciclina+ placebo (n. 207)	p= 0.0097 Coorte capecitabina	11.8%
	35.4%	23.6%	51.3%	37.9%	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.

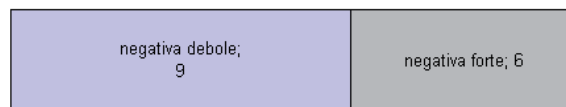
Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dal Panel **INCERTO** (vedi votazione a fianco).



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 DEBOLE

La raccomandazione è stata definita dal Panel come negativa debole (vedi votazione a fianco)



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 I° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel o docetaxel NON dovrebbe 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, *Clinicalpathological 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 di circa il 5-10%, 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 un taxano indicativamente **intorno al 5-10%** 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%20Scientifica/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

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**

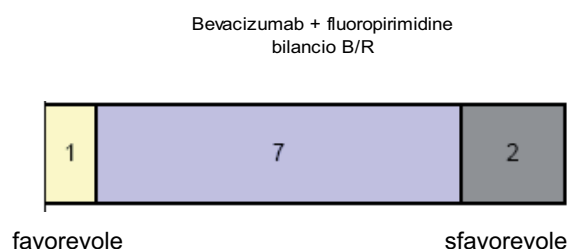
(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità bassa, con un rapporto beneficio/rischio incerto)

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.

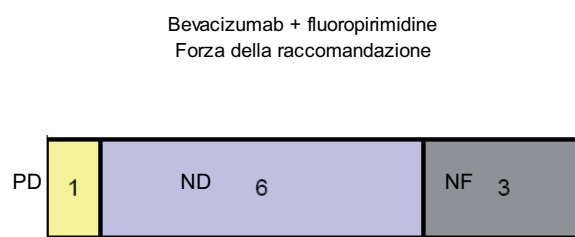
Rapporto benefici/rischi → INCERTO

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**?

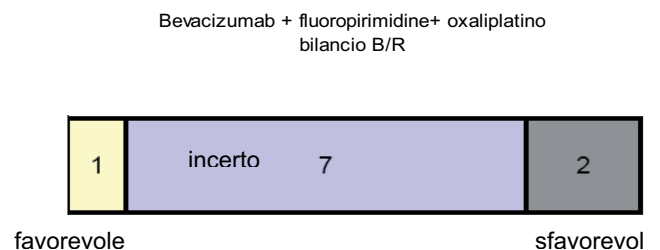
Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico o non operabile il Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia con **Fluoropirimidine ed Oxaliplatino**, in prima linea, **NON dovrebbe essere utilizzato**.

(Raccomandazione negativa debole, basata su evidenze considerate di qualità alta, con un rapporto benefici/rischi incerto)

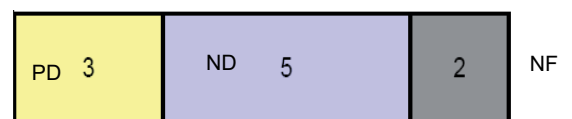
La **Qualità delle evidenze** è stata giudicata dal panel **ALTA** in quanto la valutazione dello studio disponibile non ha evidenziato limiti metodologici.

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.

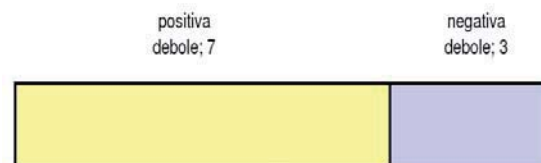
Rapporto benefici/rischi → FAVOREVOLE

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)

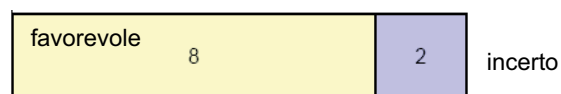
La Qualità delle evidenze

è stata considerata **MODERATA** per problemi di validità interna, essendo uno studio in aperto senza revisione indipendente degli outcomes di efficacia.

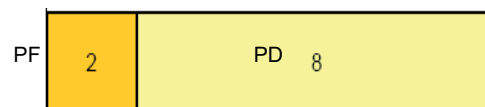
Rapporto benefici/rischi → FAVOREVOLE

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 obiettiva 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 obiettiva - 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 FULV/BV: 18.3	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	Intervento	controllo			
RCT di confronto fra due schemi (FU/LV/BV vs IFL/pb), questo confronto non è in cieco.	N° pazienti: 923 In pazienti con carcinoma colon retto metastatico, (PS 0-1), confermato istologicamente o citologicamente, senza precedente chemioterapia. - Età mediana FU/LV/BV:59.7 aa vs IFL/pl:60.3 aa - M vs f → 37% vs 63% (ambo i bracci) - PS status: 0 → FU/LV/BV:55.5 vs IFL/pl:45.0 1 → FU/LV/BV:43.6 vs IFL/pl:55.0	Irinotecan (125 mg/m2) 1 volta/sett ogni 4 sett Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (20 mg/m2) Ogni 6 sett. Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett.	FU/LV/BV^a (110) Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (20 mg/m2) Ogni 6 sett. Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett.	IFL/pb (n. pz 100) Irinotecan (125 mg/m2) 1 volta/sett ogni 4 sett Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (20 mg/m2) Ogni 6 sett. Placebo Ogni 2 sett.	<ul style="list-style-type: none"> <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 		
BENEFICI^b							
OS - Sopravvivenza globale							
		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	-		
PFS - Sopravvivenza libera da progressione							
		PFS Mediana (95%CI)		relativo	assoluto		
		FU/LV/BV (n. pz 110)	IFL/pb (n. pz 100)	HR = 0.86 (0.60-1.24); (p=0.42)	-		
		8.8 mesi	6.8 mesi				
Tasso risposta obiettiva		(n. paz:)	(n. paz:)	P=0.66	-		
		40%	37% ^c				
Durata della risposta obiettiva							
		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)	
RISCHI/EVENTI AVVERSI^b					
		Eventi, grado (evento di altro grado)	Incidenza %		P value
Ematologici	Leucopenia*, 3° o 4°		5.5	37.7	n.d.
	neutropenia		11	54	n.d.
	Anemia, 4°		Non riportati		
	Trombocitopenia, 4°		Non riportati		
	Neutropenia febbrile, 3° (5°)		3 pazienti	4 pazienti	n.d.
	Emorragie 3°, 4°		6.4	1	n.d.
	Epistassi*		32.1	10.2	n.d.
Non ematologici	Eventi di grado 3 (o 4)				
	iponatriemia		Non riportati		
	Proteinuria, 3°		1.8	0	n.d.
	Ipertensione*		18.3	3.1	n.d.
	cefalea		Non riportati		
	Problemi cutanei:*				
	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.
Mortalità a 60 gg					
		Incidenza %			
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)		<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
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%)	Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (500 mg/m2) Ogni settimana per le prime 6 settimane, dopo ogni 8 settimane Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett.	Fluorouracile (500 mg/m2) Leucovorina (500 mg/m2) Ogni settimana per le prime 6 settimane, dopo ogni 8 sett. Bevacizumab (10 mg/kg) ogni 2 sett.	Fluorouracile (500 mg/m2) + Leucovorina (500 mg/m2) Ogni 8 sett.		
BENEFICI						
TTP – tempo alla progressione (esito principale)						
			tempo alla progressione TTP mesi (range)		effetto	
			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)	
					Relativo (range)	assoluto
					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 -
Tasso risposta obiettiva (esito secondario)						
			Tasso di risposta in %		effetto	
			FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/BV (10 mg/kg)	FU/LV	
			40 (24-58)	24 (12-43)	17(7-34)	
					Relativo	assoluto
					Beva 5 mg vs controllo P=0,029	23%
					Beva 10 mg vs controllo P=0,43	-
Sopravvivenza						
			Mediana in mesi e range		Relativo	
			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	
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
	Eventi, grado 3° o 4°	Incidenza n.di casi			P value
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	Eventi di grado 3 (o 4)				
	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
Mortalità a 60 gg					
	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)		<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
RCT di fase II, in doppio cieco, di confronto fra Bevacizumab in associazione a fluorouracile/leucovorina rispetto a fluorouracile/leucovorina da sola (FU/LV/BV vs FU/LV/pb).	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: -età >= 65 aa -PS= 1-2 -Albumina sierica<=3.5 g/dl -Precedente radioterapia addome o pelvi Età mediana → b: 71.3; pb: 70,7 aa Sesso: m vs f → - Beva 5 kg: 56% vs 51% - Controllo: 44% vs 49% PS status: 0 → 29-28% 1 → 64-67% 2 → 8-6%	Fluorouracile (500 mg/m2) + Leucovorina (500 mg/m2) ogni 8 settimane Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett.	Fluorouracile (500 mg/m2) + Leucovorina (500 mg/m2) Ogni 8 sett. placebo		
BENEFICI					
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)					
		Sopravvivenza globale mesi (95%CI)		effetto	
		FU/LV/BV(5 mg/kg)	FU/LV/pb	Relativo (95%CI)	assoluto
		16.6 mesi	12.9 mesi	HR=0.79 (0.56-1.10) p=0.16	-
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
		PFS mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)	assoluto
		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		
RR - Tasso risposta obiettiva (esito secondario)					
		RR (%)		Relativo (95%CI)	assoluto
		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
RISCHI/EVENTI AVVERSI				
		Eventi, grado (evento di altro grado)	Incidenza %	
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	Eventi di grado 3 (o 4)			
	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		Incidenza %		
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

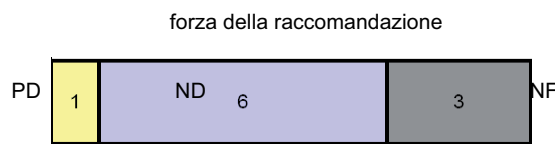
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in prima linea del bevacizumab in aggiunta a chemioterapia con solo Fluoropirimidine

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 (GRFO)

per l'elaborazione di raccomandazioni evidence based

Tab. 9 - Benefici del bevacizumab in prima linea nel tumore del colon retto metastatico (Saltz JCO 2008)

metodologia dello studio	Popolazione studio	Intervento	controllo	Durata prevista: fino a 48 settimane o progressione di malattia	Criteri GRADE (valutazione qualitativa)
	N° pazienti: 1400	N° pazienti: 699	N° pazienti: 701		
RCT di fase III, che prima confrontava folfox vs xelox. Emendato 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%	Bevacizumab (7.5 mg/kg) ogni 3 sett. + Xelox (oxalipaltino 130 mg/m2 e capecitabina 1 g/m2. ciclo 21 gg) o Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2sett. + Folfox	Pb ogni 3 sett. + Xelox (oxalipaltino 130 mg/m2 e capecitabina 1 g/m2. ciclo 21 gg) o Pb ogni 2sett. + Folfox	Follow-up mediano → 15.6 mesi Per i dati sulla OS → fino a 27.6 mesi	<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
BENEFICI					
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)					
	PFS – mesi (95%CI)			effetto	
	Beva + chemio a base di oxaliplatino	pb+ chemio a base di oxaliplatino		Relativo (97.5%CI)	assoluto
	9.4 mesi	8 mesi		HR=0.83 (0.72-0.95) p=0.0023	1.4 mesi
OS – Sopravvivenza globale (esito secondario)					
	OS- mesi			Relativo (97.5%CI)	assoluto
	Beva + chemio a base di oxaliplatino	pb+ chemio a base di oxaliplatino		HR= 0.89 (0.76-1.03); p=0.07	-
	21.3 mesi	19.9			
Tempo mediano al fallimento della terapia (esito secondario)					
	Tempo al fallimento in mesi			Relativo (97.5%CI)	assoluto
	Beva + chemio a base di oxaliplatino	pb+ chemio a base di oxaliplatino		HR= 0.63 (0.52-0.75); p=0.003	0.9 mesi
	6.9 mesi	6.0 mesi			
Durata mediana della risposta					
	Durata risposta in mesi			Relativo (97.5%CI)	assoluto
	Beva + chemio a base di oxaliplatino	pb+ chemio a base di oxaliplatino		HR= 0.82 (0.66-1.01); p=0.03	1 mese
	8.45 mesi	7.4 mesi			
RR- Response Rate					
	Beva + chemio a base di oxaliplatino	pb+ chemio a base di oxaliplatino		Relativo (97.5%CI)	assoluto
	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	Intervento	Controllo	P value ?
	N° pazienti (1369-popolazione di sicurezza)	n. pz 694	n. pz 675	
		Beva + chemio a base di oxaliplatino	pb+ chemio a base di oxaliplatino	
RISCHI/EVENTI AVVERSI				
	Eventi, grado (evento di altro grado)	Incidenza %		
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	Eventi di grado 3 (o 4)			
	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/ascesso intraddominale	1	0	n.d.
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	30	21	n.d.
	E.A di grado 3-4 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.
Mortalità		Incidenza %		
	Mortalità correlata al trattamento	2	1	n.d.

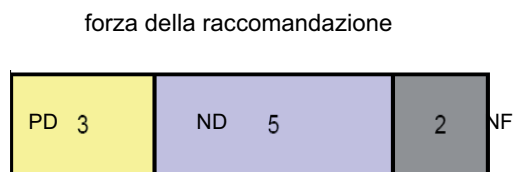
2.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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; aspettanza 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.folicnico. 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 bevacizumab in aggiunta a IFL vs IFL (c'era anche un altro braccio interrotto al ragg. 300 casi, come programmato, con 5FU/ac folinico+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 Bevacizumab (5 mg/kg) ogni 2 sett. + IFL (irinotecan 125 mg/m ² + fluorouracile 500 mg/m ² + leucovorina 20 mg/m ²) 1 volta a settimana per 4 settimane (ciclo ripetuto ogni 6 settimane)	N° pazienti: 411 Pb ogni 2 sett. + IFL 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	<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
BENEFICI					
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)					
	OS – mesi (95%CI)			effetto	
	Beva + IFL	pb+ IFL		Relativo (95%CI)	assoluto
	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
Sopravvivenza globale in paz. trattati con oxaliplatino in II linea	25.1	22.2		?	2.9 mesi
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
	PFS- mesi (95%CI)			Relativo (95%CI)	assoluto
	Beva + IFL	pb+ IFL		HR= 0.54 (0.486, 0.665); p=0.001	4.4
	10.6 mesi (9.03, 11.04)	6.2 mesi (5.59, 7.66)			
Tasso di risposta obiettiva (esito secondario)					
	Tasso della risposta %			Relativo	assoluto
	Beva + IFL	pb+ IFL		HR= 1.483 (1.111, 1.980) p=0.004	10%
	44.8 (39.9%, 49.8%)	34.8 (30.2%, 39.6%)			
Durata mediana della risposta					
	Durata risposta in mesi			Relativo	assoluto
	Beva + IFL	pb+ IFL		p=0.001	1 mese
	10.4 mesi (9.30, 11.66)	7.1 mesi (5.95, 9.07)			

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 Beva + IFL	n. pz: 397 pb+ IFL	
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
	Eventi, grado (evento di altro grado)		Incidenza %		P value
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.
	Epistassi			Non riportato	
	Eventi, grado		Incidenza %		
Non ematologici	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.
	Ipertensione (tutti i gradi)		22.4	8.3	P<0.01
	Ipertensione 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 trombotici 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
Mortalità					
			Incidenza %		
	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 (GRFO)

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	<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
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. Randomizzazione stratificata per: precedente radioterapia, PS status.	In pazienti con carcinoma colon retto avanzato o metastatico (lesioni misurabili), (PS 0 -1), confermato istologicamente, con precedente chemioterapia (irinotecan+fluoropirimidina). Non consentito precedente uso di oxaliplatino o bevacizumab Età mediana → 62-60.8-59 aa Sesso: f → 39.5-39.2-40.7% PS status: 0 → 48.9-51.248.6 % 1 → 46.9-43.0-43.6%	FOLFOX4+ Bevacizumab (10 mg/kg) ogni 2 sett.	FOLFOX4 ogni 2 sett.	Bevacizumab (10 mg/kg) ogni 2 sett.	
BENEFICI					
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)					
				effetto	
				OS – mesi (95%CI)	
				Relativo (95%CI)	
				assoluto	
				HR=0.75 (.....) p=0.011	
				2.1 mesi	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
				PFS- mesi (95%CI)	
				Relativo (95%CI)	
				assoluto	
				HR= 0.61 (.....); p<0.001	
				2.6 mesi	
Tasso di risposta obiettiva (esito secondario) – riportato da sperimentatori (no revisione indipendente)					
				Tasso della risposta %	
				Relativo	
				assoluto	
				p<0.001	
				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
			FOLFOX4+ Bevacizumab	FOLFOX4	Bevacizumab
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
		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		-
		Eventi, grado	Incidenza %		
Non ematologici	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	
	Ischemia cardiaca grado 4		0.3	0.4	0.62
	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	

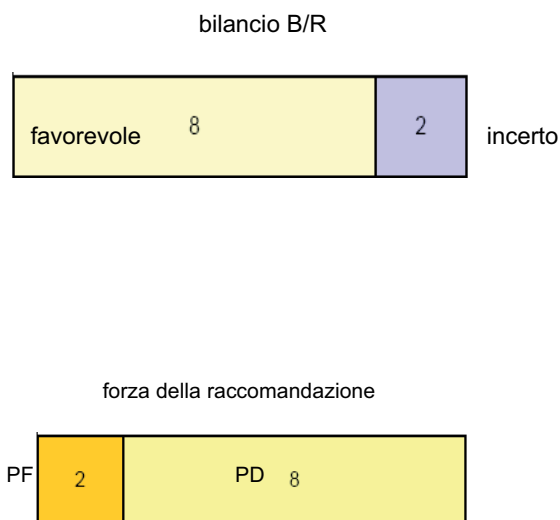
5.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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).



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 cercasse 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

26

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

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

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

Bilancio B/R

sfavorevole; 1



Raccomandazione → NEGATIVA FORTE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA FORTE** (votazione - vedi a fianco).

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.

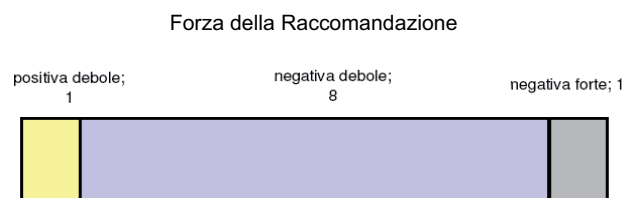
Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

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).

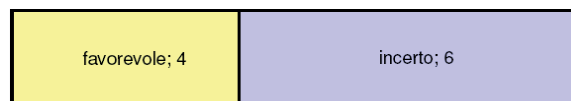
La Qualità delle evidenze

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.

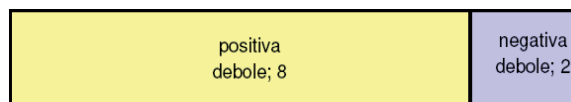
Bilancio B/R



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.

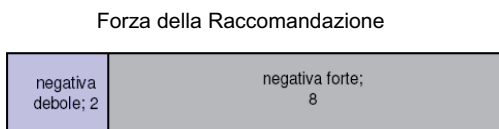
Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

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.

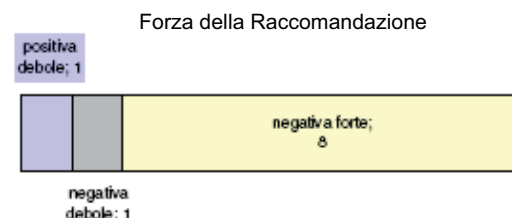
Il bilancio benefici/rischi → INCERTO

(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.

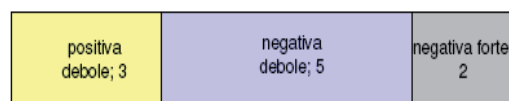
Raccomandazione → NEGATIVA DEBOLE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).

Bilancio B/R



Forza della Raccomandazione



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.

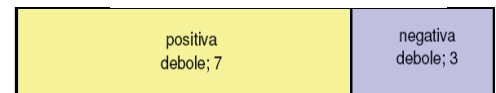
Raccomandazione → POSITIVA DEBOLE

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA DEBOLE** (votazione - vedi a fianco).

Bilancio B/R



Forza della Raccomandazione



Indicazioni registrate EMA/AIFA

Eribitux 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.

Eribitux 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'obiettivo 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 ² + 250 mg/m ²) ogni sett. + FOLFOX-4 ogni 2 sett. (oxaliplatino 85 mg/m ² leucovorina 200mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² in bolo + 2400mg/m ² 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
BENEFICI					
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); 24%		
in KRAS mutato (n. paz. 99 → 52 vs 47)	33%	49%	OR= 0.51 (0.22 - 1.15) -		
Tasso di resezione chirurgica, con intento curativo R0					
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 wild type (n. paz. 134 → 61 vs 73)	9.8%	4.1%	n.d.		
in KRAS mutato (n. paz. 99 → 52 vs 47)	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
RISCHI/EVENTI AVVERSI^a			
Ematologici	Eventi, grado 3-4	Incidenza %	
	Leucopenia	7	6
	Neutropenia	30	34
	trombocitopenia	4	2
Non ematologici	Eventi di grado 3-4	Incidenza %	
	Astenia*	4	3
	Anemia*	4	2
	Diarrea	8	7
	Vomito	Non riportato	
	Rush*	11	0.6
	Eritrodresia palmo - plantare	4	0.6
	Neuropatia sensoriale periferica	4	7
	Reazioni cutanee	18	0.6
	Reazioni correlate all'infusione	5	2
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	Non riportato	
	E.A. che hanno portato a ospedalizzazione	Non riportato	
	Mortalità	Qualsiasi evento di grado 3-4	76
		Incidenza %	
	Per ogni causa (al tempo dell'analisi dei dati)	35%	30%

^a EA riportati quelli con frequenza > al 3%

* nessuna reazione di grado 4

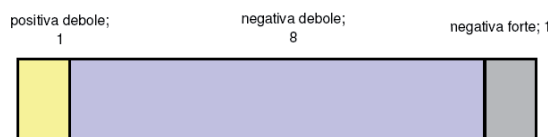
2.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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 cetuximab in aggiunta a FOLFIRI vs FOLFIRI 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%	Cetuximab (400 mg/m ² + 250 mg/m ²) ogni sett. + FOLFIRI ogni 2 sett. (irinotecan 180 mg/m ² leucovorina 200-400 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² in bolo+ 2400mg/m ² infus.	N° pazienti: 599 FOLFIRI ogni 2 sett.	durata del follow-up: cetu+folfiri:29.9 folfiri: 29.4	<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
BENEFICI					
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito principale)					
Popolazione analisi primaria - ITT (n. pz: 599 vs 599)	PFS - mesi (95%CI)			effetto	
	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFIRI		Relativo (95%CI)	assoluto
	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)	
	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFIRI		assoluto	
	19.9 (18.5-21.3)	18.6 (16.6-19.8)		HR= 0.93 (0.81-1.07); p=0.31	-
ORR- Tasso di risposta obiettiva (esito secondario)					
Popolazione analisi primaria-ITT (n. pz: 599 vs 599)	ORR %			Relativo (95%CI)	
	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFIRI		assoluto	
	46.9%	38.7%		OR= 1.4 (1.12-1.77) p=0.004	8.2%
Tasso di resezione chirurgica, con intento curativo R0					
Popolazione analisi primaria- ITT (n. pz: 599 vs 599)	Tasso di resezione chirurgica %			Relativo (95%CI)	
	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFIRI		assoluto	
	4.8%	1.7%		OR= 3.02 (1.45-6.27) p=0.002	3.1%
Analisi secondo lo stato di KRAS su 540 pazienti					
PFS	PFS mesi			Relativo (95%CI)	
	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI		assoluto	
in KRAS wild type (n. paz.348→ 172 vs 176)	9.9 (8.7-14.6)	8.7 (7.4-9.9)		HR= 0.68 (0.50-0.94); p=0.02	1.2 mesi
in KRAS mutato (n. paz. 192→ 105 vs 87)	7.6	8.1		HR= 1.07 (0.71- 1.61); p= 0.75	-
OS	OS – mesi (95%CI)			Relativo (95%CI)	
	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI		assoluto	
in KRAS wild type (n. paz.348→ 172 vs 176)	24.9 (22.2-27.8)	21.0 (19.2-25.7)		HR= 0.84 (0.64 – 1.11); p=	-
in KRAS mutato (n. paz. 192→ 105 vs 87)	17.5	17.7		HR= 1.03 (0.74 – 1.44)	-
ORR - Tasso di risposta obiettiva	ORR %			Relativo (95%CI)	
	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI		assoluto	
in KRAS wild type (n. paz.348→ 172 vs 176)	59.3%	43.2%		OR = 1.91(1.24-2.93)	16.1%
in KRAS mutato (n. paz. 192→ 105 vs 87)	36.2%	40.2%		OR = 0.80 (0.44-1.45)	-

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	
		Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	
RISCHI/EVENTI AVVERSI				
Ematologici	Eventi, grado 3-4	Incidenza %		P value
	Leucopenia	7.2	5.1	0.15
	Neutropenia (febbrile)	28.2 (3%)	24.6 (2.2)	0.16
Non ematologici	Eventi di grado 3-4	Incidenza %		P value
	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			
	Tutte		0.2	<0.001
	Rush simil acne	19.7	0	<0.001
	- Reazioni correlate all'infusione	16.2	0	<0.001
	E.A che hanno portato a interruzione dello studio	2.5	0	<0.001
E.A. che hanno portato a ospedalizzazione	Non riportato			
	Qualsiasi evento	79.3	61.0	<0.001
Mortalità	Incidenza %			
	Per ogni causa	Non riportato		

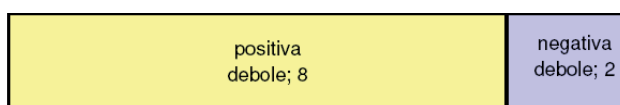
3.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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

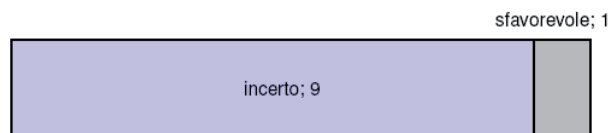
- **valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)**
non applicabile per assenza di studi pertinenti al quesito

4.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

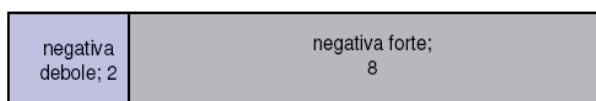
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea del **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con chemioterapia con solo **fluoropirimidine**

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)

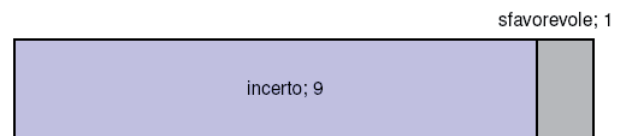
non applicabile per assenza di studi pertinenti al quesito

5.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

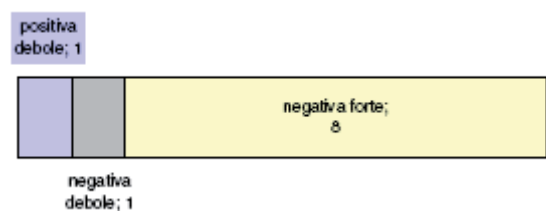
Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) in merito al bilancio tra i Benefici e i Rischi e alla raccomandazione sull'utilizzo in seconda linea del **cetuximab** in aggiunta a chemioterapia con **fluoropirimidine ed oxaliplatino**

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<.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; 26: 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 cetuximab in aggiunta a irinotecan vs irinotecan	N° pazienti: 1298	N° pazienti: 648	N° pazienti: 650	durata del trattamento: -cet+irino: 14 sett - irinotecan: 9.9 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
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 < o = 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%	Cetuximab (400 mg/m ² + 250 mg/m ² ogni sett.) + irinotecan 350 mg/m ² -ogni 3 sett.	irinotecan 350 mg/m ² - ogni 3sett.		
BENEFICI					
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)					
	OS mediana- mesi (95%CI)		effetto		
	Cetuximab+ irinotecan	irinotecan	Relativo (95%CI)	assoluto	
	10.7 (9.6-11.3)	10 (9.1-11.3)	HR=0.97 (0.85-1.11)	-	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)					
	PFS mediana – mesi (95%CI)		Relativo (95%CI)	assoluto	
	Cetuximab+ irinotecan	irinotecan	HR= 0.69 (0.62-0.77);	1.4 mesi	
	4 (3.2-4.1)	2.6 (2.1-2.7)			
ORR- Tasso di risposta globale (esito secondario)					
	ORR %		Relativo (95%CI)	assoluto	
	Cetuximab+ irinotecan	irinotecan	P<0.0001	12.2%	
	16.4% (13.6-19.4)	4.2% (2.8-6.0)			
Durata mediana della risposta					
	Durata mediana in mesi		Relativo (95%CI)	assoluto	
	Cetuximab+ irinotecan	irinotecan	n.s.	-	
	5.7 mesi	5.5 mesi			
QOL??					

Tab. 9 - Rischi del cetuximab in seconda linea nel tumore del colon retto metastatico (Sobrero JCO 2008)

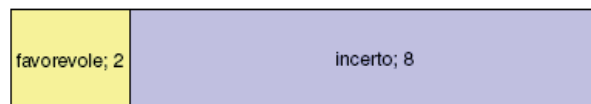
Sobrero AF et Al. JCO. 2008	Popolazione	Intervento	Controllo	
	N° pazienti (1267)	n. pz: 638 Cetuximab+ irinotecan	n. pz: 629 irinotecan	
RISCHI/EVENTI AVVERSI				
	Eventi, grado 3-4	Incidenza % (pz n. 615 - 618)		P value
Ematologici	Leucopenia	Non riportato		
	Neutropenia* (febbrile)	31.8 (8.3)	25.4 (6.4)	
	trombocitopenia	1.8	0.7	n.s.
	Anemia	2.6	3.2	n.s.
	Eventi di grado 3- 4	Incidenza % (pz. n. 638)		P value
Non ematologici	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.
	Eventi di grado 3- 4	Incidenza % (pz n. 269- 594)		
Parametri laboratoristici non ematologici	Ipomagnesiemia*	3.3	0.4	
	ipokaliemia*	4.5	2.1	
	Ipocalcemia	3.2	1.6	n.s.
	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				
		Incidenza %		
	Per ogni causa a 30 gg	8.9	6.4	n.d.

* Differenze statisticamente significative (livello di significatività 5%)

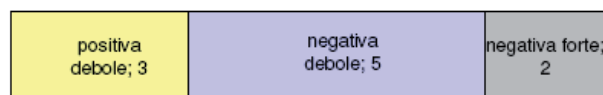
6.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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 durata del trattamento: cetuximab: 8.1 sett. BSC: durata del follow-up: 14.6 mesi	Criteri GRADE (valutazione qualitativa) <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										
metodologia dello studio	N° pazienti: 572	N° pazienti:287	N° pazienti:285														
RCT di fase III, in aperto, di confronto fra cetuximab in monoterapia 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. BENEFICI	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%	Cetuximab (400 mg/m ² + 250 mg/m ² ogni sett.)	Best supportive care (BSC)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">OS mediana- mesi (95%CI)</th> <th colspan="2">effetto</th> </tr> <tr> <th>Cetuximab + BSC</th> <th>BSC</th> <th>Relativo (95%CI)</th> <th>assoluto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6.1</td> <td>4.6</td> <td>HR=0.77 (0.64-0.92); p=0.005</td> <td>1.5 mesi</td> </tr> </tbody> </table>		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
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														
OS – Sopravvivenza globale (esito principale)																	
PFS - Sopravvivenza libera da progressione (esito secondario)																	
		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.														
RR- Tasso di risposta parziale (esito secondario)																	
		RR %		Relativo (95%CI)		assoluto											
		Cetuximab + BSC	BSC	p<0.001		8%											
		8%	0														
RR- Tasso malattia stabile (esito secondario)																	
		%		Relativo (95%CI)		assoluto											
		Cetuximab + BSC	BSC	p<0.001		20.5%											
		31.4%	10.9%														
QOL																	
		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														
Compliance ai questionari a 8 sett. → 81% vs 62% (C vs BSC) a 16 sett. → 67% vs 43% (C vs BSC)																	

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	
RISCHI/EVENTI AVVERSI					
		Eventi, grado 3-4	Incidenza % (pz n. 615 - 618)		P value
Ematologici	Leucopenia		Non riportati		Non statist signif.
	Neutropenia (febbrile)				
	trombocitopenia				
	Anemia				
		Eventi di grado 3- 4	Incidenza % (pz. n. 638)		P value
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	15.70.40	
	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	
		Eventi di grado 3- 4	Incidenza % (pz n. 269- 594)		P value
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		Incidenza %		P value	
		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%

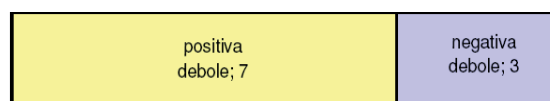
7.3 Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione delle raccomandazioni Raccomandazione

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%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

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

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 epatico¹. Il composto attivo si lega ai recettori P2Y₁₂ 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 CYP2C19² potrebbero interferire anche con la conversione del prasugrel nella sua forma attiva da parte del CYP2B6^{3,4}.

Anche se i dati disponibili sono limitati, non esistono reali limitazioni d'uso nei pazienti con insufficienza renale anche grave⁵; non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica da lieve a moderata (classe Child-Plugh A o B)⁶.

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)⁷. 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 ≥ 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%).⁷

Nell'analisi condotta al termine del follow-up sui pazienti sottoposti a impianto di stent (metallico e/o medicato; 94% dei randomizzati)¹⁴ 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*⁸.

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.⁸

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^{9,10}. 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 PTCA¹¹.

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 estensivi¹²; 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)⁷. 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 clopidogrel⁸.

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%)⁸.

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 prescritto¹³. 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. Scruabuany 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 sopraslivellamento del tratto ST, sottoposti ad intervento coronarico percutaneo eseguito in urgenza all'insorgenza dei sintomi
- Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST, sottoposti ad intervento coronarico percutaneo primario

<input type="checkbox"/> prima prescrizione (per una durata massima di 1 mese) <i>riservata a pazienti nei quali NON è in atto la doppia antiaggregazione ASA-clopidogrel o ASA-ticlopidina</i>	
<input type="checkbox"/> prosecuzione di terapia (max 6 mesi)	<input type="checkbox"/> ulteriore prosecuzione di terapia (a completamento dell'anno di trattamento)
Dose iniziale di carico (specificare) _____	
Dose/die di mantenimento (specificare) _____	
Durata del trattamento (specificare) _____	

Data (gg/mm/aaaa) _____

Timbro e firma del cardiologo prescrittore

Ai fini della rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Regionale il Piano Terapeutico è a carico delle strutture cardiologiche del SSR dotate di emodinamica

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 (>10⁶ 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)

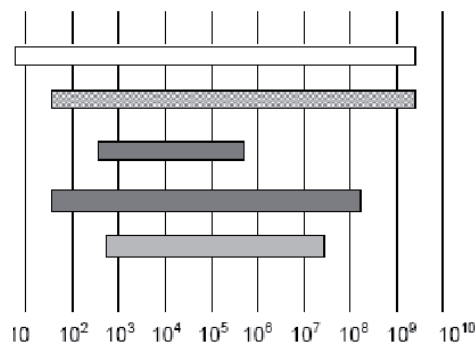


Figura 1. Range dinamici dei vari test maggiormente utilizzati nella pratica clinica e loro intervallo di sensibilità (Chevaliez S 2008)

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).

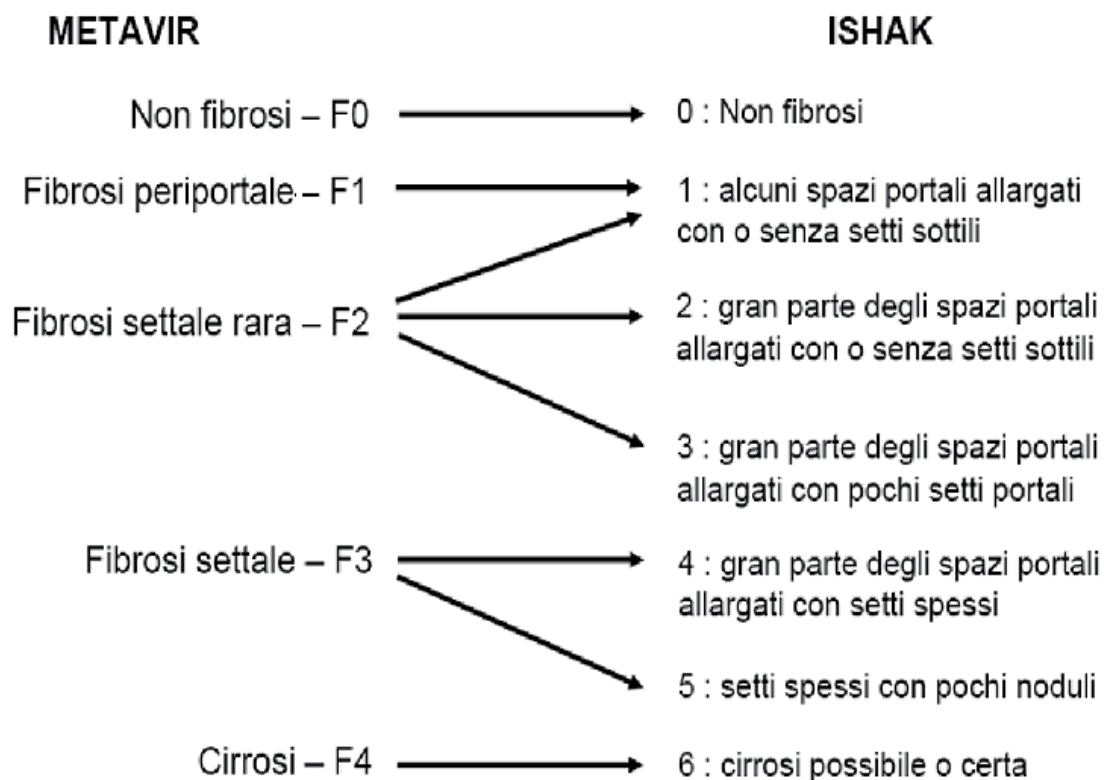


Figura 2. Conversione tra i punteggi METAVIR e ISHAK per la stadiazione della fibrosi epatica (Ishak K 1995).

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 ≥ 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 ≥ 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 fluttuanti
oppure
 - 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 ≥ 2.000 IU/ml e ALT ≥ 2 volte i limiti superiori della norma;
- 2) HBV DNA ≥ 2.000 IU/ml e biopsia indicativa per trattamento (Ishak *staging* ≥ 2).

La terapia farmacologica NON va inizialmente intrapresa nei pazienti con epatite cronica B HBeAg negativi con HBV DNA ≥ 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* ≥ 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 ≥ 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">- Cirrosi scompensata o avanzata (Child Pugh B/C).- Riaccutizzazione dell’epatite cronica B: ALT > 10 ULN (<i>flare</i>) o ittero.- Gravidanza e allattamento.
Controindicazioni relative
<ul style="list-style-type: none">- disturbi severi psichiatrici : depressione con manie suicide, in tal caso richiedere valutazione psichiatrica;- pazienti con gravi cardiopatie preesistenti o storia di cardiopatie;- gravi disturbi autoimmuni;- sindromi convulsive non controllate;- gravi disfunzioni renali o midollari;- 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;- sistema endocrino: anomalie della funzione tiroidea o peggioramento dei disturbi tiroidei preesistenti. Iperglicemia e diabete mellito.

Figura 3. HBV - HBeAg POSITIVI: 1° livello di trattamento
Algoritmo comportamentale dei pazienti candidati al trattamento con Peg-interferone alfa 2a

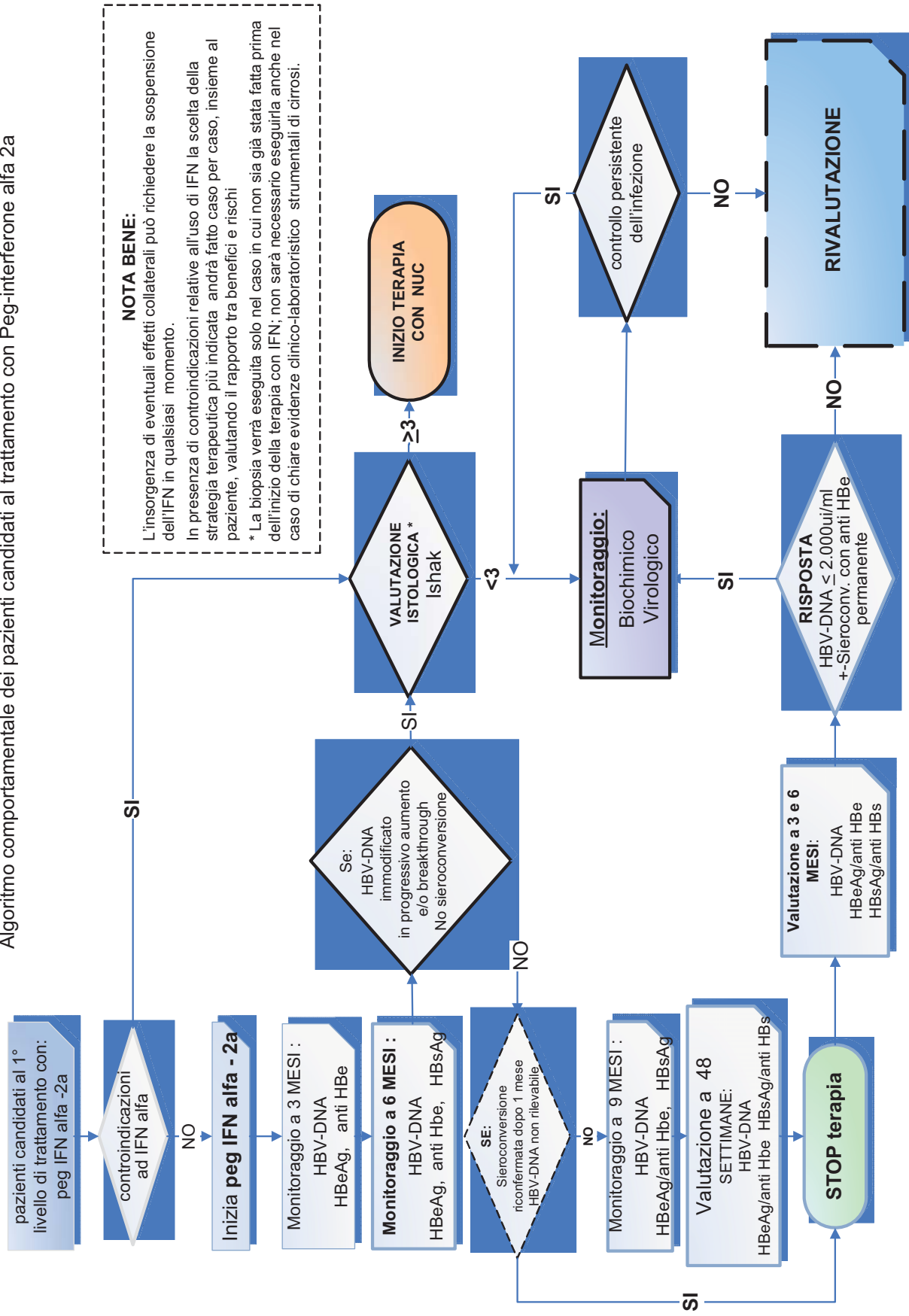
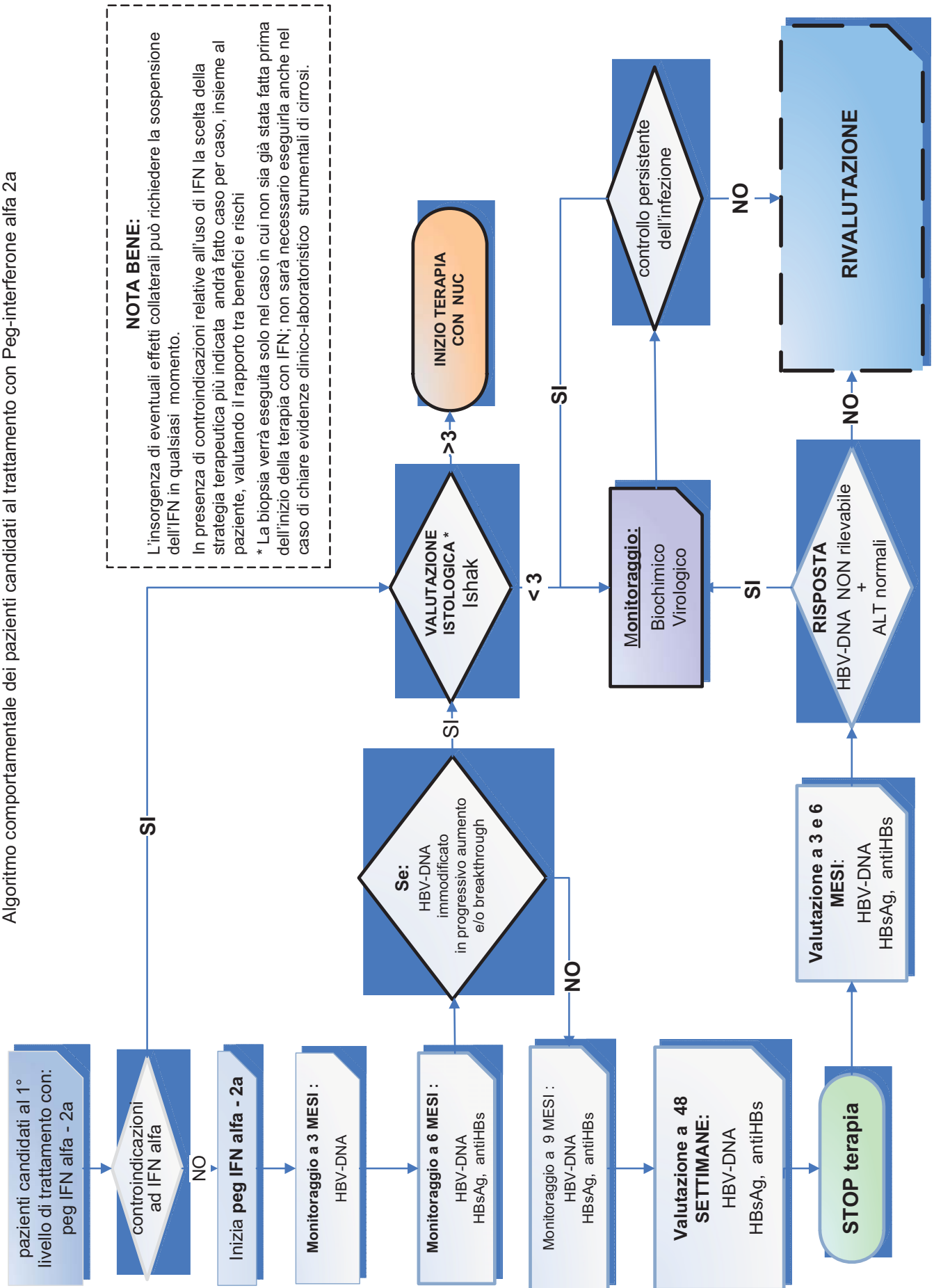


Figura 4- HBV – HBeAg NEGATIVI: 1° livello di trattamento
 Algoritmo comportamentale dei pazienti candidati al trattamento con Peg-interferone alfa 2a



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* ≥ 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 $< 7 \log_{10}$ 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 ≤ 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-naïve 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
Miopatia e mialgia 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.
Neuropatia periferica Non comune in pazienti trattati con telbivudina. Nel caso se ne documenta la presenza, l'opportunità di proseguire il trattamento va attentamente riconsiderata.
Compromissione della funzione renale 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
Funzionalità renale 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 funzionalità renale normale 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 clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min 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 non è raccomandato nei pazienti con VFG < 30 ml/min o in dialisi .

Gli eventi avversi più rilevanti per il tenofovir sono:

tenofovir	
Funzione renale	
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 medicinali nefrotossici può incrementare le sue concentrazioni sieriche, quindi il suo uso deve essere evitato in caso di somministrazione concomitante o recente di medicinali nefrotossici.	
Alterazioni a carico dell'osso	
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:

entecavir	
Non sono disponibili dati sulla nefrotossicità 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
A	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	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.
C	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.
D	Adeguati studi controllati o osservazionali su donne gravide hanno mostrato rischi sul feto. Tuttavia i benefici della terapia potrebbero compensarne i rischi.
X	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^a 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^a settimana di terapia.

Risposta virologica completa: HBV DNA non più rilevabile entro la 24^a (telbivudina) o 48^a (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^a 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 sieroconversione 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^a (telbivudina) o 48^a (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^o settimana nel caso sia utilizzata telbivudina o entro la 48^o 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^o 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 < 2x10⁵ 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 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. La 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 AI463022 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	Infezione da epatite 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 Na^+ e K^+
2. insufficienza renale
3. formazione corpi chetonici
4. aumento acido lattico con rischio di anossia tissutale 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

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 settimane¹.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Come riportato nelle Linee Terapeutiche elaborate dal Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia della RER² “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^{3,4}, 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 (PASI₇₅) 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 ≥ 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 PASI₇₅ 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 PASI₇₅ 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 PASI₇₅ (2,63 visite vs 1,58; $p=0,014$) sia in termini di percentuale di pazienti con PASI₇₅ 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 ACCEPT⁵, 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 PASI₇₅ 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^o settimana, ai 295 pazienti trattati con etanercept che non hanno ottenuto una risposta soddisfacente alla terapia (PGA score ≥ 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 ≤ 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^o 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'EMA⁶ 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^o 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

pagina 731 di 746

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*

Quesito 8

Quale il posto in terapia per ustekinumab?

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 12 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 state 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 (PASI₇₅) 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 PASI₇₅ 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^a 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 PASI₇₅ 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 PASI₇₅ (2,63 visite vs 1,58; $p=0,014$) sia in termini di percentuale di pazienti con PASI₇₅ 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 settime-

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 ≥ 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 ≤ 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
<p>Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego in pazienti affetti da un'infezione cronica o con anamnesi positiva per infezione ricorrente.</p> <p>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.</p> <p>Vista la mancanza di dati è preferibile evitare l'uso di ustekinumab in gravidanza. Le donne in età fertile devono usare efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento e fino a 15 settimane dopo la sua sospensione.</p> <p>Non sono stati condotti studi clinici che hanno incluso pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasie 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.</p> <p>Si raccomanda di non somministrare vaccini virali o batterici vivi in concomitanza con il trattamento.</p> <p>La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab in associazione ad altri immunosoppressori, compresi gli agenti biologici o la fototerapia, non sono state valutate.</p> <p>Non sono stati condotti studi specifici nei pazienti affetti da disfunzione renale o epatica</p>
Reazioni avverse
<p>Molto comuni ($\geq 1/10$) : infezione delle vie respiratorie superiori, rinfaringite</p> <p>Comuni ($\geq 1/100$ 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</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.

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 PASI₇₅ e PASI₅₀.
- Percentuale di pazienti che non hanno raggiunto un PASI₅₀ 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^{1,2} e/o con alendronato^{3,4}. Un ulteriore RCT ha valutato l'effetto del PTH 1-84 con dosi settimanali in un campione di 50 donne post-menopausa ma non osteoporotiche⁵.

Il primo studio vs.placebo¹ 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 cm²) 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 TOP² 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 PaTH³ 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 POWR⁵. 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 ≤ -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 avversi²; 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 ratto⁶. 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 necessaria⁷.

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 motivi⁸. 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

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Leonida Grisendi, 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/2010/1394

data 26/08/2010

IN FEDE

Leonida Grisendi

omissis

L'assessore Segretario: Muzzarelli Gian Carlo

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