

## EDITORIALE

Coraggio vs pavidità p. 1

## FORUM CLINICO

Calcitonina spray: una storia da non dimenticare p. 2

Il trattamento della degenerazione maculare: la protezione dei brevetti sfida la sostenibilità del sistema p. 6

Colpo di coda con le capsule di OMEGA-3: quando le metanalisi sono troppo *elastiche* p.10

Farmaci anticancro inseriti nel prontuario ma no alle illusioni p.13

## ON THE HORIZON

Horizon Scanning in Cardiologia p15 p.15

NOVITA` SULLE REAZIONI AVVERSE p. 19

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO. p.21

## ATTUALITÀ IN TERAPIA

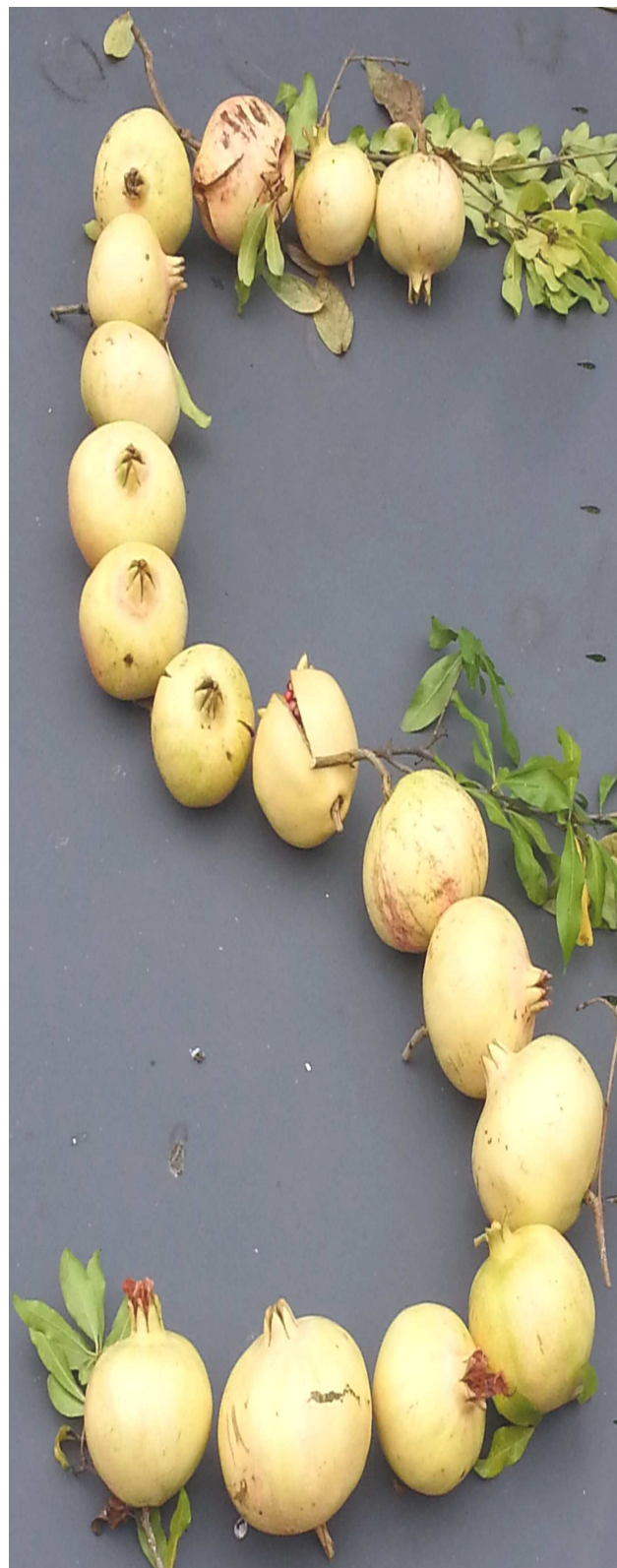
Pirfenidone p.23

Ceftaroline Fosamil p.25

MODIFICHE DEL PRONTUARIO p.27

EURONEWS p.31

IL LIBRO CHE CONSIGLIAMO p.35



## CORAGGIO VS PAVIDITÀ

Due articoli pubblicati in questo numero di INFOFARMA possono costituire un esempio emblematico di forze che, attraverso i farmaci, entrano tra loro in conflitto agendo su un Servizio Sanitario Nazionale (SSN) condizionato dall'esito di pressioni contrastanti e tra loro spesso antagoniste. Da una parte, l'impiego del farmaco è pesantemente indirizzato o deviato da forze economiche che si muovono nel cosiddetto mercato della salute laddove sono possibili profitti crescenti; dall'altra, l'intervento di quanti, a vari livelli, si battono per un uso razionale del farmaco, e ciò con scelte di natura politica e professionale affinché la prescrizione sia caratterizzata da efficacia, appropriatezza, sicurezza ed economicità.

Un esempio di questa conflittualità riguarda quanto è avvenuto esattamente negli ultimi tre mesi di venti anni fa, quando la Commissione Unica del Farmaco (CUF) procedette alla riclassificazione dei farmaci a carico del SSN. A quel tempo, la qualità delle specialità rimborsate non era certamente di alto livello se si considera che fra i 50 farmaci più venduti a valore ben 10 non avevano un'adeguata documentazione scientifica, mentre per 15 principi attivi esistevano ragionevoli dubbi d'efficacia. Per tale motivo, a partire dal 1994, non risultarono più a carico del SSN prodotti di larga prescrizione e spesa, quali *gangliosidi*, *citicolina*, *timopentina*, *timostimolina*, *ubidecarenone*, *carnitina*, *acetilcarnitina*, un insieme di prodotti che, nel 1993, avevano determinato una spesa complessiva di circa 4000 miliardi di lire (oltre 2 miliardi di euro). Oltre ad essi, fu esclusa dalla rimborsabilità la calcitonina spray, una forma farmaceutica per vari motivi iperprescritta nell'osteoporosi anche se priva di documentazione di utilità, e di cui è valsa la pena raccontarne la storia (vedi p. 2) dopo che l'Agenzia regolatoria europea (EMA) ha ordinato il suo ritiro dal commercio in tutti i Paesi dell'Unione per rischi connessi al suo impiego.

Nonostante la violenta reazione da parte di eminenti farmacologi, clinici, società scientifiche e, ovviamente, dell'industria farmaceutica, la CUF mantenne la sua decisione. Desta una certa sorpresa che molti anni dopo, con la consapevolezza dei rischi connessi all'uso prolungato di calcitonina e con un abbondante elenco di alternative terapeutiche, l'EMA abbia deciso di mantenere ancora in commercio, anche se con indicazioni molto limitate, la forma iniettabile.

Il secondo esempio di scontro tra forze antagoniste è fornito da due farmaci noti come inibitori dei fattori di crescita vascolare endoteliale (VEGF), bevacizumab e ranibizumab, utilizzati per il trattamento delle degenerazione maculare legata all'età, causa di frequente cecità nei paesi sviluppati (vedi p. 6). Entrambi i farmaci sono frutto della ricerca della ditta americana Genentech, acquistata dalla Roche nel 2009.

L'impiego di bevacizumab era stato previsto e sviluppato da Roche per varie indicazioni oncologiche (cancro al seno, colon-retto). Una seconda azienda, Novartis, sulla base di un accordo di sviluppo e commercializzazione esclusiva di ranibizumab stipulato da Genentech/Roche, acquisisce i diritti commerciali esclusivi sul farmaco al di fuori degli USA. A partire dal 2007, ranibizumab è approvato in Europa per il trattamento delle degenerazione maculare. Si dà il caso però che l'efficacia di entrambi farmaci sia sovrapponibile, non così il loro prezzo: (702 €/iniezione ranibizumab vs 30 €/iniezione bevacizumab). Per tale motivo, molti paesi hanno utilizzato bevacizumab anche per questa indicazione, pur trattandosi di un uso off-label, finché Novartis ha intrapreso azioni legali per bloccarne l'uso.

La modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di bevacizumab per uso oftalmico, deciso dall'EMA a fine agosto 2012 in seguito a segnalazioni di gravi effetti avversi sistemici correlati al suo uso intravitreale, ha indotto l'AIFA, a ottobre 2012, ad escludere dalla rimborsabilità l'utilizzo intravitreale di bevacizumab. E' stato stimato che ciò comporterà un aggravio per il SSN di circa €400 milioni/anno. I problemi di sicurezza segnalati all'EMA dalla ditta Roche sembrerebbero tuttavia non strettamente correlati a bevacizumab, ma all'uso intravitreale di tutti i farmaci di questa classe. Un atteggiamento, da parte della ditta, selettivamente pro-attivo poiché, nello stesso periodo, è stata la stessa EMA ad annunciare una indagine su Roche per non aderenza agli obblighi sulla farmacovigilanza riguardanti 19 dei loro principali prodotti, tra cui bevacizumab, per un ammontare complessivo di 80.000 eventi avversi, tra cui 15.000 decessi che non sarebbero stati riportati all'agenzia.

Recenti studi di confronto tra bevacizumab e ranibizumab, finanziati da istituzioni ed enti governativi, mostrano un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile tra i due farmaci, e, tuttavia, non è possibile ad oggi utilizzare il farmaco più economico per i condizionamenti che le due aziende, con un forte legame di tipo societario e operativo esistente tra di loro (Novartis detiene circa il 33% delle azioni Roche che, a sua volta, possiede Genentech), pongono ai vari sistemi sanitari europei. Per questo motivo è stata avviata, in Italia, una istruttoria da parte dell'Autorità garante della Concorrenza e del Mercato nei confronti di Roche-Novartis e Genentech per possibile violazione delle regole comunitarie sulla concorrenza, indagine che dovrebbe concludersi a fine dicembre.

Nella speranza di una risoluzione positiva per il pubblico interesse di questo conflitto, è altrettanto auspicabile un esercizio meno pregiudiziale dei diritti brevettuali da parte delle ditte e un maggior coraggio nella difesa del pubblico interesse da parte delle agenzie regolatorie.

**CALCITONINA SPRAY: UNA STORIA DA NON DIMENTICARE****Autore:**Dott.  
L. BozziniFarmacista  
Verona

Alla fine del 2012, da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) è stata completata una revisione dei benefici e dei rischi della calcitonina. L'iniziativa è stata presa in quanto, in base a studi clinici controllati e randomizzati, era emersa una maggiore incidenza di tumori maligni in soggetti trattati a lungo termine con tale farmaco rispetto a quelli sottoposti a placebo. L'aumento del tasso di neoplasie è risultata del 2,4% con calcitonina spray nasale, dello 0,7% con la forma iniettabile. In conseguenza di ciò, l'EMA era giunta a concludere che il rapporto beneficio/rischio della calcitonina spray è sfavorevole e quindi ne raccomanda la sospensione del mercato. Per la formulazione iniettabile vanno limitate le indicazioni. Con l'occasione, si rappresentano a grandi linee le tappe principali nel tempo della calcitonina spray.

**Calcitonina spray: il boom iniziale**

La disponibilità di farmaci per l'osteoporosi postmenopausale è attualmente abbastanza ampia, potendo i medici prescrivere, oltre al calcio e alla vitamina D, gli estrogeni e gli agonisti del recettore estrogenico (*raloxifene, lasoxifene, bazedoxifene*), i bifosfonati (*acidi alendronico, ibandronico, zoledronico*), l'ormone paratiroideo e la teriparatide, il *desonubab*. La maggioranza di questi prodotti è stata autorizzata al commercio nell'ultimo ventennio mentre

in precedenza erano disponibili sono gli estrogeni e la *calcitonina* (ovviamente, anche calcio e vitamina D). Alla fine degli anni 80 e all'inizio degli anni 90, spesa e consumo per calcitonina erano, in Italia, altissimi (vedi tabella). A livello mondiale il successo commerciale della calcitonina era stato altissimo, avendo realizzato vendite per più di 900 milioni di dollari nel 1992. Appare evidente che, a ciò, il mercato italiano contribuiva lautamente.

Calcitonina	1988	1989	1990	1991
pezzi (milioni)	7	10	13	13
spesa (milioni di Euro)	103	180	260	260



**Ma è proprio necessario lo spruzzo di massa?**

Nel numero di Dialogo sui Farmaci del maggio 1993, un articolo su tale fenomeno aveva il titolo significativo: **“Ma è proprio necessario lo spruzzo di massa”** accompagnato dalla vignetta che vi riproponiamo<sup>2</sup>.

## Una breve storia della forma spray e i motivi del successo

La calcitonina fu scoperta nel 1961 da Harold Copp e colleghi<sup>3</sup> quale ormone in grado di ridurre la calcemia, destando un enorme interesse sia nel mondo della ricerca che in quello industriale. Era ovvio che ben presto sorgesse l'ipotesi che un farmaco in grado di inibire il riassorbimento del calcio fosse utile per patologie caratterizzate da aumento del suo riassorbimento, come l'osteoporosi e il morbo di Paget.

Meno facile fu trasferire tale ipotesi nella pratica clinica, in quanto ciò era possibile dimostrando che la

calcitonina era efficace nel ridurre il rischio di fratture. Ma anche in assenza di dati a sostegno di tale outcome, la forma spray del farmaco venne autorizzata al commercio per il trattamento dell'osteoporosi, in Europa nel 1987 e negli Stati Uniti nel 1995 (la forma iniettabile, registrata alcuni anni prima, per evidenti motivi non aveva avuto molto successo).

Nel maggio del 1993 risultavano registrate in Italia, e rimborsate dal SSN, ben 24 specialità a base di calcitonina per un totale di 69 forme farmaceutiche, di cui 32 spray. Forte pressione dell'industria farmaceutica e numerosi medici disponibili a favorirla, diagnosi discutibili definite su parametri patologici inadeguati, misurazioni della massa ossea spesso effettuate con strumenti non idonei o starati, paura ed allarme in vario modo indotti, soprattutto nelle donne, generarono insieme una enorme sovrastima di persone osteoporotiche a cui prescrivere calcitonina spray. Appunto, lo **spruzzo di massa**<sup>2</sup>.

## Le decisioni della CUF

Negli ultimi tre mesi del 1993, la Commissione Unica del Farmaco (CUF) procedette alla riclassificazione dei farmaci a carico del SSN, e ciò in base alla legge che disponeva perentoriamente la data del 1° gennaio 1994 per l'entrata in vigore del nuovo Prontuario Terapeutico Nazionale (PTN).

Alcuni criteri fondamentali ispirarono l'attività della CUF: tra essi, per essere rimborsabile, un farmaco doveva dimostrare di essere clinicamente efficace (al di là di effetti favorevoli su parametri biochimici o funzionali). Nel campo dei prodotti antiosteoporotici, per essere ammesso alla rimborsabilità, un farmaco doveva diminuire il numero di fratture e non solo aumentare la densità ossea. Per tale motivo, a partire dal 1994, la calcitonina spray non risultò più a carico del SSN (insieme ad altri prodotti di larga prescrizione e spesa, quali *gangliosio*, *citicolina*, *timopentina*, *timostimolina*, *ubidecarenone*, *carnitina*, *acetilcarnitina*, ed altri).

I farmaci esclusi del PT avevano determinato, nel 1993, una spesa complessiva di circa 4.000 miliardi di lire (oltre due miliardi di euro). Nei mesi successivi all'entrata in vigore del nuovo PT si scatenò una feroce e violenta polemica nei confronti della nuova classificazione: rappresentanti di industrie, professori universitari, presidenti di società scientifiche scesero in campo con tutto il peso del loro "prestigio" ricorrendo anche a pagine di giornali per stigmatizzare l'operato di una CUF despota, "nemica del popolo", irresponsabile. Sobillate da queste critiche, si mossero anche le associazioni degli ammalati che, spesso in buona fede, non comprendevano il significato dell'avvenuto cambiamento.

La maggioranza dei mass-media, almeno per la parte di quei giornalisti che, insieme ai medici, aveva goduto di privilegi da parte dell'industria farmaceutica, mostrava un atteggiamento negativo, coniano il termine «farmacaos» e presentando un importante cambiamento culturale come se fosse determinato puramente dall'interesse di diminuire la spesa. La stessa RAI, con scarsa sensibilità pubblica, si concentrava nella presentazione di casi pietosi di pazienti danneggiati dalla presunta mancanza di farmaci, omettendo poi di presentare le smentite sulla validità dei casi presentati<sup>4</sup>.

E la calcitonina spray nasale, non più a carico del SSN e quindi non acquisibile gratuitamente in farmacia, era al centro di tale polemica. Gli interessi (economici) sul preparato erano talmente forti che fu organizzato a Verona, nella primavera del 1994, un convegno internazionale, a cui parteciparono nomi illustri dell'ortopedia e traumatologia nazionale ed internazionale, e apparve in BMJ, a firma degli stessi, una protesta sulla presunta penalizzazione dei pazienti italiani privati di un farmaco tanto indispensabile.

## La calcitonina in.....supposte

Nel maggio 1993, e quindi al culmine dell'epoca Poggiolini-De Lorenzo, fu pubblicata in GU n. 115 l'autorizzazione al commercio della calcitonina sintetica di salmone in supposte, nelle specialità *Ostotonina-Menarini* e *Calcitonina-Sandoz*. Con molta ironia, Dialogo sui Farmaci informò i lettori scrivendo quanto di seguito riportato. *"In attesa degli studi di farmacocinetica, che ci faranno conoscere i tassi di assorbimento della calcitonina tramite le vene emorroidarie e i livelli ematici raggiungibili, il nostro interesse si sposta sui tempi di inserimento delle due specialità nel Prontuario Terapeutico del SSN e, soprattutto, sulle modalità di inclusione. Sì, perché con il Decreto De Lorenzo del 15 novembre 1992 – quello per intenderci detto 'antisupposta' – è stata preclusa la rimborsabilità a carico del SSN di ogni specialità medicinale in supposte, ad eccezione di quelle a base di mesalazina. Per cui, o verrà modificato il decreto consentendo una seconda eccezione, oppure si potrà tentare di camuffare la calcitonina salificandola (se la*

cosa è fattibile) con la ..... mesalazina. Una terza ipotesi forse percorribile è di predisporre la calcitonina in microclismi, forma farmaceutica non colpita da decimazione ministeriale.....; una quarta è di predisporre la calcitonina in cerotti..... Nonostante queste incertezze siamo però convinti che le supposte di calcitonina prima o poi entreranno in Prontuario, sostituiranno nel tempo la forma spray, e finalmente faranno zittire quelle tante malelingue che sputavano maldicenza su tale via di somministrazione..... Ci riferiamo all'accusa che, essendo lo spray prescritto soprattutto a persone anziane, molta della calcitonina, più che sulla mucosa nasale, finisce nell'etere. Pur se la mano resterà tremolante, tuttavia il tremore non sarà tale da impedire l'autosomministrazione del farmaco attraverso la nuova via autorizzata"<sup>7</sup>.

La vignetta che accompagnava l'articolo, e che di seguito riproponiamo, era per sorridere un po' sull'avvenimento<sup>7</sup>. Ovviamente le supposte di calcitonina non vennero neppure prese in esame nella riclassificazione dei farmaci a carico del SSN operata dalla CUF alla fine del 1993.



### Lo studio PROOF

Nel 2000 vennero pubblicati i risultati di uno studio di cinque anni, condotto in doppio cieco controllato verso placebo su 1255 donne in post-menopausa, trattate con calcitonina spray nasale al dosaggio giornaliero di 100, 200, 400 UI<sup>5</sup>.

In base ai risultati, fu evidenziato che solo una delle dosi di calcitonina prese in esame, 200 UI/die, aveva prodotto un effetto statisticamente significativo, riducendo del 33% il rischio relativo di nuove fratture vertebrali in confronto al placebo, anche se tale significatività non era raggiunta quando l'analisi riguardava pazienti con almeno due nuove fratture vertebrali. Sorprendentemente, effetti non significativi sulle fratture vertebrali furono osservati con le dosi di 100 e 400 UI/die, mentre per le fratture non vertebrali la significatività statistica non fu raggiunta con nessun dosaggio.

Oltre all'assenza di una correlazione dose-risposta, i risultati di questo studio apparvero ulteriormente condizionati da importanti limitazioni metodologiche: assenza di correzione per test multipli; percentuale molto elevata di soggetti che avevano interrotto lo studio; parziale cecità di medici e pazienti sui risultati dei test di densità ossea evidenziati nel corso dello studio; scarsa comunicazione tra Novartis, sponsor dello studio, e i clinici che lo stavano conducendo; ampia dispersione della popolazione indagata, con troppi siti di studio, ciascuno comprendente solo un piccolo numero di soggetti<sup>6</sup>.

In conclusione, anche nell'unica indagine condotta con calcitonina spray nasale su un numero congruo di pazienti e con end point forti, la validità metodologica dello studio risultò molto discutibile e il beneficio

clinico del farmaco nell'osteoporosi si dimostrò assai modesto.

Nonostante i tentativi rivolti alle autorità sanitarie italiane di riprenderla in considerazione, tale forma

farmaceutica non fu più rimborsata dal SSN e lentamente sparì dal panorama farmaceutico. Nel 2013, nessun prodotto di calcitonina spray risultava in commercio in Italia.

### Calcitonina per via orale

Nel 2012, fu presentato alle autorità regolatorie europee e degli Stati Uniti, un dossier di registrazione per una formulazione orale di calcitonina. Questa nuova formulazione è costituita dall'ormone peptidico e 5-CNAC (acido 8-(N-2-idrossi-5-cloro-benzoil)-amminocaprilico), una sostanza che potenzia l'assorbimento dei peptidi a livello gastrointestinale.

E' stato in seguito ai risultati preliminari di due studi relativi a questa nuova formulazione, indicanti una possibile associazione con il cancro della prostata, che venne richiesta all'EMA una valutazione completa del rapporto beneficio-rischio per i medicinali a base di calcitonina e la formulazione di un parere sul fatto che l'autorizzazione all'immissione in commercio dovesse essere mantenuta, modificata, sospesa o revocata<sup>8</sup>. Di seguito sono riportate le conclusioni e le decisioni dell'EMA e dell'AIFA.

### Conclusioni

L'AIFA si è adeguata immediatamente alle decisioni dell'EMA<sup>1</sup> riguardo alle due formulazioni di calcitonina e anche le autorità sanitarie degli Stati Uniti e del Canada hanno deciso nello stesso modo di quella europea.

Le attuali indicazioni di calcitonina iniettabile sono:

- trattamento della malattia di Paget **a condizione che il trattamento si limiti a 3 mesi e in pazienti che non rispondono a trattamenti alternativi**, o per i quali tali trattamenti non sono idonei (es grave compromissione renale).

- prevenzione della perdita acuta di massa ossea dovuta ad improvvisa immobilizzazione, come in pazienti con recenti fratture osteoporotiche, **a condizione che il trattamento si limiti a 2 settimane senza superare le 4 settimane in alcun caso**.

- trattamento dell'ipercalcemia maligna, **a condizione che il trattamento sia al più breve tempo possibile e usando la dose minima efficace**.

**Vista la marginalità del beneficio della calcitonina nelle varie indicazioni, i problemi connessi di**

**sicurezza, la conseguente limitazione temporale imposta al suo utilizzo e l'ampio ventaglio di alternative disponibili per queste indicazioni, è da**

**chiedersi perché gli enti regolatori abbiano deciso di mantenere ancora in commercio. la forma iniettabile**

### Riferimenti bibliografici

1. AIFA - Nota informativa importante su calcitonina In <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rischi-o-neoplasie-nuove-restrizioni-nell%E2%80%99uso-della-calcitonina>
2. Dialogo sui Farmaci – Febbraio 1992; 2-8
3. Copp DH, Cameron EC. Demonstration of a hypocalcemic factor (calcitonin) in commercial parathyroid extract. *Science* 1961;134:2038
4. Garattini S, Bozzini L. Medicina delle prove di efficacia e interventi regolatori: CUF e mercato dei farmaci. In Liberati A. 1997 La medicina delle prove di efficacia Il pensiero scientifico In <http://www.pensiero.it/ecommm/pc/viewPrd.asp?idproduct=87>
5. Chesnut CH et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-276
6. Cummings SR, Chapurlat RD. What PROOF proves about calcitonin and clinical trials. *Am J Med* 2000;109:330-331
7. Dialogo sui Farmaci – Maggio 1993; 19-20
8. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/07/news\\_detail\\_001573.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001573.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## IL TRATTAMENTO DELLA DEGENERAZIONE MACULARE

### Quando la protezione dei brevetti sfida la sostenibilità del sistema.

#### Autore:

Dott.  
M Font

Farmacista  
ULSS 20  
Verona

#### Il trattamento della degenerazione maculare

La **degenerazione maculare** legata all'età (AMD) è una patologia cronica che colpisce la zona centrale della retina, detta macula, causando una perdita completa ed irreversibile della visione. La malattia si presenta come una diminuzione nella zona centrale del campo visivo e/o con una deformazione delle immagini che costituisce il sintomo premonitore più importante. La perdita di visione è dovuta sostanzialmente a uno di questi due processi: degenerazione maculare neovascolare (forma essudativa o wet) oppure come atrofia geografica (forma dry). Nella prima, la neovascolarizzazione coroidale, si osserva un versamento nella retina neurale di fluidi, lipidi e sangue che determinano la formazione di una cicatrice fibrosa con conseguente calo della visione centrale. La AMD è la causa più importante di cecità nei paesi sviluppati. Nella popolazione caucasica al di sopra dei 40 anni, si stima che la prevalenza sia del 6,8% e la forma tardiva della malattia attorno all'1,5%<sup>1</sup>.

Il trattamento di riferimento di questa condizione viene effettuato con iniezioni intravitreali di farmaci conosciuti come inibitori dei fattori di crescita vascolare endoteliale (VEGF), quali ranibizumab (Lucentis®-Novartis) e bevacizumab (Avastin®-Roche), successivamente sono stati commercializzati pegaptanib (Macugen®-Pfizer) e aflibercept (Eylea®-Bayer).

Bevacizumab è un farmaco con un meccanismo di azione simile a ranibizumab, ma approvato unicamente per uso oncologico (cancro di colon-retto e cancro al seno), per cui l'impiego in oftalmologia è, di conseguenza, off-label. A differenza degli altri anti-VEGF già pronti per l'uso oftalmico, per bevacizumab è necessario l'allestimento di una siringa monouso a partire dalla preparazione commerciale per uso endovenoso, in condizioni che dovrebbero essere asettiche. Il costo per iniezione di bevacizumab è di molto inferiore a quello di ranibizumab (702€/iniezione per ranibizumab; 30 €/iniezione per bevacizumab)<sup>2</sup>.

La ditta produttrice di bevacizumab, la Roche, non ha mai voluto chiedere l'estensione dell'indicazione di tale prodotto al campo oftalmologico e quindi, per anni, le evidenze sull'efficacia e la sicurezza di bevacizumab sono state limitate. Tuttavia, a partire dal 2009, vari studi clinici finanziati da enti diversi hanno confrontato bevacizumab e ranibizumab per questa indicazione<sup>3-10</sup>.

Malgrado le progressive evidenze dell'efficacia di bevacizumab nell'AMD, in molti paesi europei, tra cui

l'Italia, la Germania e il Regno Unito, è stato impedito l'uso oftalmico del farmaco<sup>9</sup>. Negli USA, invece, l'uso di bevacizumab dipende dalle decisioni individuali e dalle politiche predisposte dalle varie compagnie di assicurazione, che in molti casi hanno portato ad un progressivo uso di bevacizumab anche per l'indicazione oftalmica<sup>11</sup>.

Sia bevacizumab (con un AIC del 2004) che ranibizumab (AIC del 2006) sono stati sviluppati dalla Genentech, una ditta americana con una forte partecipazione azionaria da Roche, che nel 2009 l'ha definitivamente acquistata. Da parte sua, Novartis, con una partecipazione azionaria su Roche di circa il 33%, acquisì il brevetto di ranibizumab per l'indicazioni oftalmica<sup>12</sup>. I presupposti per una intesa orizzontale tra queste ditte per impedire la concorrenza tra le stesse sembrano pertanto ipotizzabili.

#### I risultati dello studio IVAN e MANTA

Lo studio IVAN ha confrontato in doppio cieco l'efficacia e la sicurezza dell'uso oftalmico di bevacizumab vs ranibizumab nel trattamento a lungo termine della degenerazione maculare neovascolare<sup>8-9</sup>. È stato finanziato dall'*UK National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme* e ha arruolato 628 pazienti con degenerazione maculare neovascolare e con una acuità visiva di almeno 25 lettere. I pazienti sono stati randomizzati al gruppo bevacizumab 1,25 mg/mese oppure a ranibizumab 0,5 mg/mese, con somministrazioni mensili per i primi tre mesi. I pazienti sono stati successivamente divisi a ricevere uno dei due farmaci in modalità continua (mensile) oppure discontinua (al bisogno). Tutti i pazienti erano comunque soggetti a visite mensili.

L'end point primario dello studio era il miglioramento della acuità visiva con un limite di non inferiorità di almeno 3,5 lettere (BCVA o numero di lettere lette in una tavola conosciuta come ETDR<sup>a</sup>). L'end point primario di sicurezza era costituito da eventuali eventi trombotici arteriosi oppure dal ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca.

I pazienti in trattamento continuo hanno ricevuto in media 23 iniezioni in due anni, quelli in trattamento discontinuo 13.

Bevacizumab si è dimostrato equivalente a ranibizumab (con una differenza non significativa di -1,37 lettere a

favore di ranibizumab). Il trattamento continuo è risultato tendenzialmente più efficace (con una differenza **non significativa** di -1,63 lettere a favore del trattamento continuo) e sicuro di quello discontinuo, indipendentemente dal farmaco considerato.

Degli studi precedenti che avevano confrontato i due farmaci per questa indicazione<sup>3-6</sup> solo uno, lo studio CATT<sup>6</sup>, dispone di risultati a due anni, e per questo motivo i risultati dello studio CATT e dello studio IVAN sono stati accorpati in una metanalisi.<sup>9</sup> I risultati di tale indagine mostrano che, dopo due anni di trattamento sia continuo (mensile) che discontinuo, bevacizumab non è inferiore a ranibizumab per quanto riguarda l'acuità visiva e allo spessore delle lesioni totali. Anche sulla sicurezza non si sono riscontrate, a due anni, differenze significative in termini d'eventi trombotici arteriosi oppure di mortalità.

L'efficacia del trattamento discontinuo è apparsa inferiore a quello del trattamento continuo per l'acuità visiva, anche se tale differenza non è risultata clinicamente importante. Il dato più preoccupante era l'aumento della mortalità con il trattamento discontinuo, mentre il rischio d'atrofia geografica (un assottigliamento della retina e della sua irrigazione) aumentava con il trattamento continuo.

Secondo gli autori, i risultati di questo studio e della metanalisi successiva mostrano che la scelta del farmaco per quest'indicazione è meno decisiva di quanto si pensasse.

A risultati simili giunge lo studio MANTA<sup>10</sup>, che ha confrontato entrambi i farmaci su 321 pazienti trattati inizialmente con 3 iniezioni mensili e successivamente, per un anno, al bisogno. I risultati di efficacia a 12 mesi, in termini di acuità visiva, hanno mostrato risultati sovrapponibili per entrambi i farmaci (guadagno di 4,9 lettere per i gruppo trattato con bevacizumab; 4,1 lettere per ranibizumab). Il miglioramento massimo era raggiunto attorno al 4° mese dopo l'inizio del trattamento. Non sono state trovate differenze neppure nella proporzione di pazienti che hanno manifestato miglioramento (o peggioramento) visivo. Il numero di iniezioni (oltre quelle iniziali) sono state simili (5,8 per ranibizumab e 6,1 per bevacizumab). Gli autori giungono alla conclusione che, per un anno di trattamento, entrambi i farmaci forniscono risultati simili in termini di acuità visiva (BCVA), spessore retinale, misura della lesione e numero di effetti avversi.

### La sicurezza dell'uso intravitreale di Bevacizumab

L'uso intravitreale di farmaci anti-VEGF può comportare un aumentato rischio di eventi avversi, non solo a livello oculare, ma anche sistemico, in particolare

di tipo cardiovascolare. Inoltre, l'AMD sembra anch'essa associata ad una aumentata incidenza di malattia cardiovascolare e alcuni studi hanno mostrato un rischio aumentato di ictus in questi pazienti, indipendentemente dal trattamento<sup>13</sup>.

La sicurezza dell'uso intravitreale di bevacizumab rispetto a ranibizumab nell'AMD è stata valutata in vari studi (osservazionali e in RCT) e nelle relative revisioni sistematiche con risultati contrastanti<sup>14-18</sup>

In una revisione del 2011, che ha incluso 278 studi, è stato riscontrato che l'incidenza di effetti gravi a livello oculare e sistemico risultava inferiore a 1 per 100 iniezioni effettuate per tutti i farmaci anti-VEGF considerati (bevacizumab, ranibizumab e pegaptinib). L'incidenza di effetti avversi gravi a livello sistemico era simile tra i tre farmaci e complessivamente l'incidenza di quelli sistemici era addirittura inferiore per bevacizumab rispetto gli altri due farmaci<sup>14</sup>.

Una successiva revisione sistematica sulla sicurezza di bevacizumab e ranibizumab nell'AMD, ha considerato unicamente RCT, sia di confronto diretto che indiretto di entrambi i farmaci. I risultati mostrano invece un incremento degli effetti avversi sia oculari che sistemici per bevacizumab<sup>15</sup>.

Uno studio di coorte su un database Medicare ha valutato il rischio di mortalità, d'infarto miocardico (IMA), d'ictus e di emorragia correlato alle varie terapie per la degenerazione maculare legata all'età (terapia fotodinamica, bevacizumab, ranibizumab e pegaptinib). Seppure non erano state riscontrate differenze significative per quanto riguarda la mortalità oppure l'IMA tra bevacizumab e le altre terapie; dopo aggiustamento per le caratteristiche dei pazienti, il rischio di mortalità, IMA e ictus era inferiore per ranibizumab rispetto a bevacizumab<sup>16</sup>.

In studi più recenti, come quello caso-controllo svoltosi in Canada, non è stato riscontrato un aumento del rischio d'ictus, IMA, insufficienza cardiaca o TEV per nessuno dei due farmaci. A differenza dello studio Medicare<sup>16</sup>, questo studio, realizzato in un contesto di copertura universale, non presentava il rischio di confounding per status socio-economico<sup>17</sup>.

Tra gli RCT più recenti, IVAN conferma un miglior profilo di sicurezza per l'uso mensile (continuo) dei due farmaci rispetto all'uso al bisogno. A due anni, il rischio di morte (5% per entrambi i farmaci) o di eventi trombotici arteriosi o di ricovero per insufficienza cardiaca (4% bevacizumab vs 6% ranibizumab) non è significativamente diverso tra i due farmaci. Gli eventi gravi di tipo gastrointestinale erano però superiori con bevacizumab (1% vs 3%). La metanalisi dei due studi<sup>9</sup> (IVAN e CATT) mostra un aumento del rischio di eventi sistemici gravi per bevacizumab (35,6% vs 29,7%).

Lo studio MANTA conferma una frequenza di effetti avversi leggermente superiore, ma non significativa, per

bevacizumab (12,3% vs 9,2%), mentre non riscontrato casi di endoftalmite o pseudo-oftalmite<sup>10</sup>.

Il 30 agosto 2012, l'EMA ha autorizzato una modifica del RCP di Avastin®, nella sezione 4.4 (precauzioni), riportando avvertimenti sugli effetti avversi di tipo oculare in seguito all'uso intravitreale, alcuni dei quali in grado di provocare perdita visiva o cecità. Sono segnalati anche effetti sistemici, tra cui emorragie e trombosi arteriose in seguito all'uso intravitreale del farmaco. E' stato altresì precisato che bevacizumab non è formulato per l'uso intravitreale<sup>18</sup>.

### In Italia

Il 3 ottobre 2012, l'AIFA, in seguito alla comunicazione EMA, ha adottato una determinazione con la quale ha definitivamente escluso dalla lista di farmaci autorizzati per l'uso off label (L. 648) le due indicazioni di Avastin per uso intravitreale: trattamento delle maculopatie non correlate alla età e del glaucoma neovascolare.

Stando alla segnalazione della SOI (Società di Oftalmologia Italiana), la modifica del RCP da parte dell'EMA sarebbe causata dalla segnalazione da parte di Roche all'agenzia europea delle complicità dell'uso intravitreale di Avastin®, che invece riguarderebbero non solo bevacizumab ma a tutti i farmaci inibitori VEGF (ranibizumab e pegaptinib). Sembra che sia stata proprio Roche a prendere contatto con le varie agenzie regolatorie internazionali per ottenere l'aggiornamento delle informazioni dell'RCP<sup>12</sup>. Di fronte a questo zelo da parte dell'azienda, sorprende la notizia, di ottobre 2012, in cui l'EMA annuncia l'inizio di una indagine su Roche per non aderenza agli obblighi sulla farmacovigilanza riguardanti 19 dei loro principali prodotti, tra cui bevacizumab, per un ammontare complessivo di 80.000 eventi avversi, tra cui 15.000 decessi<sup>19</sup>.

La ricaduta economica della decisione AIFA di escludere bevacizumab dalla lista di farmaci autorizzati per l'uso off label, che costringe a trattare questi pazienti con gli altri farmaci anti-VEGF, comporterà un aggravio per il SSN stimato attorno a 400 milioni di euro/anno<sup>12</sup>.

Alcune Regioni, quali Emilia Romagna e Veneto, hanno provveduto, con proprie delibere, a garantire l'erogabilità di bevacizumab nelle proprie strutture. Tali decisioni sono state impugnate dalla ditta Novartis, che è ricorso ai tribunali amministrativi competenti al fine di ottenerne l'annullamento. Il TAR dell'Emilia Romagna ha rimesso alla Corte Costituzionale una questione di legittimità in merito alla possibilità delle amministrazioni regionali di avere un potere d'iniziativa di deliberare in merito. Il TAR Veneto ha sancito la possibilità di proseguire l'impiego del farmaco per i pazienti già in trattamento.

A novembre 2012, l'Associazione italiana unità dedicate autonome private di day surgery (Aiudapds) e successivamente, a gennaio 2013, la SOI hanno segnalato rispettivamente all'Autorità Garante della concorrenza e del mercato una presunta intesa anticoncorrenziale tra le società Roche e Novartis, tramite Genentech, volta a impedire l'uso intravitreale di bevacizumab a vantaggio di ranibizumab con grave danno per il SSN.

A quanto pare, Roche non aveva interesse ad allargare le indicazioni di bevacizumab per uso oftalmico, in quanto trae forti profitti dalle royalties di ranibizumab pagate da Novartis a Genentech, e ciò sulla base di un accordo in base al quale Roche difende le quote di mercato di ranibizumab evitando la registrazione del bevacizumab per uso oftalmico. I forti legami di tipo societario e operativo intercorrenti tra le tre società possono aver condizionato questa condotta.

Per questi motivi, il Garante per la concorrenza ha avviato un'istruttoria<sup>12</sup> nei confronti di queste tre società per accertare l'esistenza di violazioni dell'articolo 101 del Trattato CE (TFUE). Il procedimento dovrebbe concludersi entro la fine di dicembre 2013.

### Conclusioni

In attesa dei risultati dell'istruttoria avviata dall'Autorità garante della concorrenza e del mercato, le Regioni dovranno provvedere a ripianare la spesa generata dal passaggio da bevacizumab ad altri inibitori VEGF il che comporterà un aggravio per il SSN stimato attorno i €400 milioni/anno<sup>12</sup>.

I risultati degli studi più recenti confermano per bevacizumab una efficacia sovrapponibile a ranibizumab. A conferma di ciò, nella nuova lista dei farmaci essenziali dell'OMS, bevacizumab per uso oftalmico è l'unico farmaco inibitore VEGF incluso<sup>20</sup>.

I risultati degli studi in corso che confrontano bevacizumab e ranibizumab nell'AMD, quali lo studio LUCAS, GEFAL o VIBERA, tra altri, contribuiranno a chiarire definitivamente la questione della relativa sicurezza dei due farmaci<sup>15</sup>.

Malgrado le difficoltà che la registrazione di una nuova indicazione di un farmaco può comportare, quando non sostenuto da una ditta farmaceutica nel interfacciarsi alle autorità regolatorie, occorrerà trovare alternative istituzionali per evitare che un uso anticoncorrenziale della protezione brevettale possa verificarsi in futuro a danno dei sistemi sanitari pubblici.

## Riferimenti Bibliografici

1. Lim LS et al: Age-related macular degeneration. *Lancet* 2012; 379: 1728–38
  2. Desametasone impianto intravitreale. Report HTA Regionale . UVEF (<http://www.uvef.it/extfiles/10429/attachment/FILE1358946672678-58.pdf> (accesso del 18.10.2013)). \*Il prezzo di ranibizumab è al netto degli sconti negoziali confidenziali.
  3. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2009; **148**: 875–82.
  4. Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, et al. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2011; **59**: 191–96.
  5. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ, and the CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; **364**: 1897–908.
  6. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al, and the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; **119**: 1388–98.
  7. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al, and the MANTA Research Group. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; **97**: 266–71.
  8. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al, and the IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; **119**: 1399–411.
  9. Chakravarthy U et al: Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *The Lancet* 2013; Published online July 19, 2013 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61501-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61501-9). (accesso del 10.09.2013)
  10. Krebs I et al: A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; **97**:266-71.
  11. Editorial: Beyond cost considerations. *Nature Medicine* 2012; **18**. doi: 10.1038/nm.2842
  12. Provvedimento relativo all'avvio dell'istruttoria, ai sensi dell'art.14 della legge n.287/90, nei confronti delle società Novartis AG, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Genentech Inc., Novartis Farma S.p.A. e Roche S.p.A. Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato. Proc. N. I760/dse.
  13. Cheung CMG & Wong TY: treatment of age-related macular degeneration. *Lancet* 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61580-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61580-9). (accesso del 20.09.2013)
  14. van der Reis MI, La Heij EC, De, et al. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 2011;31:1449–69.
  15. Schmucker C et al: A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLOSone* 2013; **7**:e42701.
  16. Curtis LH, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(10):1273-1279.
  17. Campbell RJ et al: Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: nested case-control study. *BMJ* 2012;345:e4203 doi: 10.1136/bmj.e4203 .
  18. RCP Avastin. ANNEX I. Summary of product characteristics In: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf). (accesso il 20.09.2013)
  19. EMA adverse event probe, with teeth, may threaten Roche drugs worth \$28bn. *SCRIP* 28 October 2012.
  20. WHO Model List of Essential Medicines 18<sup>th</sup> list. April 2013.
- <sup>a</sup>: *Tavola ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study): ottotipi per lontano nei quali le dimensioni dei caratteri hanno una progressione logaritmica, in cui la variazione percentuale della dimensione del carattere tra lettere adiacenti è la stessa per tutti i livelli di acuità visiva. La tavola consiste di 14 righe di 5 lettere ciascuna; è ancora poco usata nella pratica clinica quotidiana, mentre è richiesta, per la sua precisione ed attendibilità soprattutto nelle acuità visive basse, nella maggior parte degli studi clinici*

**Conflitto di interessi:** nessuno

**Autori:**

Dott. Alberto Donzelli

Direttore del Servizio Educazione alla

Appropriatezza ed EBM dell'ASL di Milano

Dott. Luca Mascitelli

Cardiologo, Ufficiale Medico, Comando Brigata alpina "Julia", Udine

## COLPI DI CODA CON LE CAPSULE DI OMEGA-3.

### Quando le metanalisi sono troppo elastiche

#### Abstract

*Quest'ennesima metanalisi di RCT sui supplementi di omega-3 in prevenzione secondaria rileva questa volta effetti protettivi, ma è afflitta da gravi distorsioni. Infatti stabilisce criteri d'inclusione atti a escludere recenti RCT sfavorevoli, ma viola i suoi stessi criteri per includere un grosso e datato RCT che determina il risultato finale. Le sue conclusioni risultano inficiate.*

#### Contesto e disegno della ricerca

E' stata pubblicata, e ripresa dalla stampa, la metanalisi effettuata da ricercatori delle Università Statale e Bicocca di Milano sugli effetti a lungo termine dei supplementi di omega-3 in cps nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari (CV)<sup>1</sup>. La metanalisi è pubblicata su un supplemento a una rivista di settore, supportato da un *contributo educativo senza restrizioni* da parte delle industrie Sigma-Tau, autrici del ricorso al TAR Lazio, Roma, contro il provvedimento AIFA sulla non rimborsabilità di omega-3 cps nei pazienti con pregresso infarto. La trattazione del merito del ricorso avverrà nell'udienza pubblica del 17 dicembre 2013 presso il Consiglio di Stato.

L'unico autore della metanalisi che dichiara un conflitto di interessi, ALC, precisa di agire come relatore delle industrie Sigma-Tau.

Gli autori dichiarano di aver utilizzato trial clinici randomizzati (RCT) in doppio cieco, controllati con placebo, pubblicati sino a marzo 2013.

La metanalisi ha selezionato 11 RCT in base ai seguenti criteri:

- 1) il disegno doveva essere un **RCT in doppio cieco**, controllato con placebo
- 2) su adulti con storia di malattia CV
- 3) che abbiano usato nell'intervento almeno 1 g/die di omega-3 cps per almeno un anno
- 4) studiato esiti come mortalità totale, cardiaca, improvvisa, infarto miocardico o ictus
- 5) e riportato stime quantitative dell'associazione tra esposizione ed esiti, o i dati per calcolarle.

#### Risultati dichiarati

Non sono state rilevate associazioni statisticamente significative per mortalità totale (RR 0,89; IC 95% 0,78-1,02) o per ictus (RR 1,31; IC 95% 0,90-1,90),

ma effetti protettivi significativi per:

- mortalità cardiaca (RR 0,68; IC 95% 0,56-0,83),
- morte improvvisa (RR 0,67; IC 95% 0,52-0,87)

- infarto miocardico (RR 0,75; IC 95% 0,63-0,88).

#### Commenti

La metanalisi è però affetta da una serie di errori che ne invalidano completamente le conclusioni.

**Primo.** Nel titolo e in seguito più volte nel testo, a partire dal punto (1) sui criteri di selezione, si afferma che la selezione dei RCT sarebbe avvenuta scartando studi che non fossero in doppio cieco. Però lo studio con peso di gran lunga maggiore in base al numero di eventi (oltre i 2/3 delle morti nel gruppo di controllo)<sup>2</sup> non è in doppio cieco, ma in aperto. Gli autori ammettono, senza avere apparente consapevolezza di questo fatto, che l'esclusione di tale studio renderebbe tutte le differenze non statisticamente significative (Ndr: e invertirebbe la direzione del trend di mortalità totale).

Ci si potrebbe già fermare qui, ma purtroppo c'è molto altro.

**Secondo.** Il RCT<sup>2</sup> (GISSI-Prevenzione) è stato pubblicato la prima volta nel 1999, e condotto negli anni precedenti, quando non erano standard di buona pratica terapie oggi consolidate nel post-infarto. Ad es. solo il 4% dei pazienti di questo studio assumevano statine alla partenza, e meno della metà a fine studio. E' possibile che gli effetti benefici riscontrati, statisticamente significativi (benché inferiori a quelli rilevati 10 anni prima in un altro RCT<sup>3</sup> che ha consigliato agli infartuati del gruppo d'intervento di consumare pesce grasso 2 volte/sett.), siano oggi assicurati da altre terapie.

Comunque **tutti i grandi RCT in prevenzione secondaria con omega-3 cps su esiti CV pubblicati negli ultimi quattro anni<sup>4,5,6</sup> hanno dato risultati nulli** con trend più o meno accentuati a favore del placebo. Lo stesso è accaduto con i pazienti dislipemici ad alto rischio CV del RCT ORIGIN<sup>7</sup>, e in quelli pure ad alto rischio CV ma in prevenzione primaria del RCT R&P<sup>8</sup>.

**Terzo.** Grazie a criteri discutibili, la metanalisi esclude RCT che ne avrebbero modificato le conclusioni.

Ad es. Alpha-Omega<sup>4</sup> è escluso grazie al limite inferiore di 1 g/die di omega-3 cps fissato per l'inclusione nella metanalisi, benché le dosi di EPA e DHA utilizzate in tale RCT siano congrue alla luce della revisione<sup>9</sup>, che mostra l'esistenza di una soglia, oltre la quale l'effetto protettivo degli omega-3 da fonti ittiche non aumenta. La riprova è fornita dagli stessi dati di Alpha-Omega, da cui risulta che chi ha introdotto una dose intera o superiore delle previste quantità di EPA e DHA ha avuto un esito primario in tendenza peggiore (HR 1,06) di chi ne ha introdotto meno della metà (HR 1,02) o una quantità intermedia (HR 0,92)<sup>4</sup>.

E' escluso SU.PHOL.OM3<sup>5</sup>, RCT in prevenzione secondaria, che nel gruppo trattato con omega-3 aveva HR di mortalità totale, eventi CV maggiori, ictus e infarti cardiaci non fatali tutti superiori all'unità: rispettivamente 1,03, 1,08, 1,04 e 1,15. L'esclusione è forse dovuta al fatto che i partecipanti non avevano solo storia di eventi cardiovascolari (74%), ma anche di ictus (26%)?

E' escluso anche ORIGIN<sup>7</sup>, forse perché solo il 59% dei 12.536 partecipanti aveva storia di eventi CV, mentre gli altri erano caratterizzati solo dal principale criterio di inclusione: l'essere con alterata glicemia a digiuno o diabetici (ma gli autori di<sup>1</sup> non sostengono la tesi, infondata<sup>10</sup>, che il diabete sia un equivalente di rischio coronarico?).

**Quarto.** Nel citare il RCT JELIS<sup>11</sup>, la metanalisi riporta i dati della mortalità cardiaca e degli infarti miocardici, a favore del gruppo omega-3 (per inciso, anche JELIS non è in doppio cieco ma in aperto, benché con valutazione in cieco degli esiti...), ma omette quello della mortalità totale (HR 1,09), forse in quanto JELIS non chiarisce se gli HR di mortalità siano o no analoghi nei sottogruppi in prevenzione primaria e in prevenzione secondaria.

**Quinto.** Il RCT più favorevole ai supplementi di omega-3 riportato (se si esclude un piccolo studio con 13 eventi in tutto<sup>12</sup>) è quello di Singh RB<sup>13</sup>. Sfortunatamente la credibilità di questo autore e dei risultati vantati nelle sue pubblicazioni è stata duramente contestata e messa in dubbio da colleghi<sup>14</sup>, dal direttore del BMJ Richard Smith<sup>15</sup> (preoccupato della veridicità di un RCT di Singh del 1992) e quindi dal direttore di Lancet Richard Horton<sup>15</sup>.

### Risultati contrastanti da altri studi

Uno studio osservazionale retrospettivo<sup>16</sup> in un campione rappresentativo di pazienti italiani dimessi per infarto miocardico nel 2003, seguiti per 4 anni, trova impressionanti benefici (tra cui una riduzione del 41% della mortalità totale) nei trattati con omega-3 cps + statine, rispetto alle statine da sole. Gli autori invocano "un grande RCT (un altro?!) per confermare questi risultati", e auspicano un ripensamento dell'AIFA. Ma le conclusioni di questo studio di validità inferiore sono in stridente contrasto con quelle di tutti i ben più validi RCT pubblicati negli ultimi 4 anni, anche in infartuati<sup>17</sup>. Una

possibile spiegazione<sup>17</sup> per i poco plausibili benefici rilevati sta nel fatto che nel 2003-2007 la prescrizione di statine + cps di omega-3 negli infartuati era considerata, specie in Italia, uno *standard di buona pratica*. E' dunque verosimile che i medici che le associavano, e i pazienti che persistevano nell'assumere tale combinazione, differissero in modo sistematico da "altri" medici e pazienti. La potente distorsione impressa da fenomeni simili a questo meriterebbe maggior consapevolezza in medicina<sup>18</sup>.

Si aggiunge che una metanalisi di 26 studi di coorte *prospettivi* (considerati più validi di quelli *retrospettivi*) e di 12 RCT sui rapporti tra omega-3 e ictus<sup>19</sup> mostra che il consumo di pesce si associa a una moderata protezione dall'ictus, mentre quello di omega-3 in cps in prevenzione secondaria si associa a un aumento di ictus che sfiora la significatività (RR 1,17, IC 95% 0,99-1,38).

Il grande RCT R&P<sup>8</sup> ha escluso per le cps di omega-3 ogni effetto utile in prevenzione primaria. Anzi, come si vede dalla Supplementary Appendix, in tendenza tali cps hanno aumentato la morte improvvisa (di presumibile causa aritmica: HR +22%), quelle da ictus (+5%), da cancro (+9%), altre morti non CV (+4%), e infine la mortalità totale (+3%. NB: non sarà una differenza significativa, ma sono stati sempre 11 morti più del placebo), oltre ad essere associate con quasi 40 cancro incidenti in più rispetto al gruppo placebo.

E tutto ciò in un RCT in cieco, dove i partecipanti non sapevano se stavano prendendo cps di omega-3 o placebo. Ne consegue che nel mondo reale chi sa di prenderle, e continua a farlo pensando che gli facciano bene, ne riceve presumibilmente un danno netto (per il dimostrato "effetto licenza" o "risk compensation"<sup>20, 21</sup>, cioè la tendenza a "farsi sconti" da qualche altra parte, riducendo comportamenti salutari perché tanto "sto proteggendomi con le capsule...").

Per non parlare della perdita di costo-opportunità per i 200 milioni di € annui spesi dal SSN nel 2012, oltre a chissà quanti di spesa privata per questi futili integratori.

**In conclusione**, all'approssimarsi del verdetto finale sulla rimborsabilità delle cps di omega-3 si moltiplicano tentativi di condizionarlo. In presenza di argomenti come questi, c'è da augurarsi che l'AIFA mantenga la sua posizione, nell'interesse della salute, oltre che della salvaguardia di preziose risorse pubbliche per migliori destinazioni.

**Riferimenti Bibliografici**

1. Casula M, et al. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atherosclerosis Supplements* 2013; 14:243-51.
2. Marchioli R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002;105:1897-903.
3. Burr ML, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
4. Kromhout D et al, for the Alpha Omega Trial Group. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010; 363:2015-26.
5. Galan P, et al. Effects of B vitamins and omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 341:c6273.
6. Rauch B, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 23;122:2152-9.
7. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:309-18.
8. The Risk and Prevention Study Collaborative Group n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med* 2013; 368:1800-1808.
9. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296:1885-99.
10. Bulughapitiya U et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
11. Yokoyama M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised, open label, blinded end points analysis. *Lancet* 2007; 369:1090-8.
12. Von Schacky C et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554-62.
13. Singh RB et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival--4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:485-91.
14. Soman CR. Indo-Mediterranean diet and progression of coronary artery disease. *Lancet* 2005; 366:365-6.
15. Horton R. Expression of concern: Indo-Mediterranean Diet Heart Study. *Lancet* 2005; 366:354-6.
16. Macchia A et al. Exploratory Analysis on the Use of Statins with or without n-3 PUFA and Major Events in Patients Discharged for Acute Myocardial Infarction: An Observational Retrospective Study. *PLoS ONE* 2013; 8: e62772
17. Donzelli A, Mascitelli L. Promote fatty fish (and vegetable ALA), not n-3 PUFA supplements. *PLoS ONE Readers Comments* posted on 04 Jun 2013 to: Macchia A<sup>16</sup>.
18. Simpson SH, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333:15-20.
19. Chowdhury R et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6698.
20. Chiou W-B et al. A randomized experiment to examine unintended consequences of dietary supplement use among daily smokers: taking supplements reduces self-regulation of smoking. *Addiction* 2011; 106:2221
21. Chiou W-B et al. Ironic effects of dietary supplementation: illusory invulnerability created by taking dietary supplements licenses health-risk behaviors. *Psychological Science* 2011; 22:1081-6.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## FARMACI ANTICANCRO INSERITI NEL PRONTUARIO MA NO ALLE ILLUSIONI

*L'articolo è stato pubblicato contemporaneamente su IL MATTINO e IL MESSAGGERO il 13 luglio 2013*

### Autore:

Silvio  
Garattini

Direttore  
Istituto di  
Ricerca  
Farmaco-  
logica  
Mario  
Negri,  
Milano

Molti progressi sono stati fatti nel campo della terapia antitumorale. Infatti, nonostante che a causa dell'allungamento della durata della vita, vi sia un aumento nella comparsa dei tumori, la mortalità è diminuita. Ciò è dovuto essenzialmente alla diagnosi precoce che, molto spesso comporta l'intervento chirurgico capace di asportare tutto il tumore prima che avvenga una migrazione delle cellule tumorali con le conseguenti temibili metastasi che rappresentano l'essenza della malignità. I farmaci hanno certamente contribuito a migliorare la situazione, in alcuni casi in modo determinante, ma nella maggioranza dei casi solo in modo palliativo.

Tuttavia, anche a causa del battage propagandistico delle industrie e di alcuni ricercatori, il pubblico e soprattutto gli ammalati ripongono grandi speranze nei benefici che apporteranno i nuovi farmaci cosiddetti intelligenti, noti anche come farmaci antitumorali biologici.

E proprio vero? Purtroppo la risposta è molto articolata perché, almeno per il momento, i risultati più importanti si ottengono ancora con la chemioterapia, fatta di varie associazioni di farmaci citotossici. I nuovi farmaci raramente vengono somministrati da soli, perché di solito vengono aggiunti alla chemioterapia ed è solo in queste condizioni che aggiungono qualche mese di vita, in generale di cattiva qualità a causa degli effetti tossici che si sommano a quelli ben noti della chemioterapia.

Questi nuovi farmaci, non si sa bene per quale ragione, hanno la caratteristica di essere estremamente costosi. Mentre i costi della chemioterapia sono dell'ordine delle centinaia di euro, quelli dei nuovi farmaci hanno costi intorno alle decine di migliaia di euro. Proprio per questa ragione le industrie farmaceutiche multinazionali si sono gettate su questa area di ricerca, sfornando quasi ogni giorno qualcosa di nuovo che molto spesso è molto preliminare, mal studiato e con dati che sono certamente prematuri. Si deve aggiungere che tutta la documentazione necessaria per ottenere l'approvazione di un nuovo prodotto è concepita, condotta e presentata solo dall'industria farmaceutica senza che vi sia alcun intervento da parte di organismi indipendenti.

E' evidente che siamo di fronte ad un colossale conflitto di interessi perché, anche inconsciamente, chi vuole ottenere la possibilità di vendere un nuovo prodotto non farà altro che sovrastimare i benefici e minimizzare i rischi. Ciò comporta molto spesso la presentazione di dati molto parziali e la mancanza di confronti con le terapie già esistenti. Il tutto avvolto da segreto, perché i dati che servono per ottenere l'approvazione del farmaco da parte dell'autorità regolatoria europea

(EMA) non sono disponibili per valutazioni da parte delle società scientifiche o delle associazioni degli ammalati.

Quando il farmaco è stato approvato dall'autorità regolatoria europea gli Stati membri hanno l'obbligo di metterlo in commercio. Per questo anche in Italia tutti i farmaci vengono messi inizialmente in fascia C (a carico dell'acquirente) e solo dopo una valutazione da parte dell'AIFA, l'organismo italiano deputato alla compilazione del Prontuario terapeutico del Servizio sanitario nazionale (SSN), il farmaco potrà passare in fascia H ed essere utilizzato dagli Ospedali senza alcun carico economico per il paziente. Naturalmente è molto difficile per l'AIFA negare la rimborsabilità a causa delle pressioni esercitate dalle associazioni degli ammalati, spesso spinti dall'industria farmaceutica che evidentemente ha tutto l'interesse ad accelerare i tempi del rimborso.

Questa situazione ha creato e continua a creare un aumento molto forte della spesa farmaceutica ospedaliera che anche quest'anno, secondo le previsioni, sforerà ampiamente la spesa del 2012, annullando tutti i vantaggi ottenuti sulla spesa farmaceutica del territorio grazie alla aumentata accettazione dei farmaci dal nome generico. Si deve sottolineare che circa un terzo della spesa farmaceutica ospedaliera è determinata dagli esorbitanti prezzi dei nuovi farmaci antitumorali.

E' ovvio che i miliardi di euro spesi per questi farmaci non sono disponibili per una serie di altre necessità altrettanto importanti, che riguardano l'assistenza domiciliare e gli interventi palliativi nella fase terminale dei pazienti portatori di tumori. Allo stato attuale non si può ancora avere una idea dei reali vantaggi dei nuovi farmaci. Infatti ancora oggi i dati sono incompleti e frammentari, determinando l'impossibilità di stabilire quale sia il costo per anno di vita guadagnato.

Cosa si può fare per migliorare la situazione, cioè per diminuire la spesa senza intaccare minimamente i diritti dei pazienti? Parecchie cose: certamente accelerare i tempi delle decisioni sulla rimborsabilità, così come ha stabilito ieri il Consiglio dei ministri, ma l'AIFA deve avere più coraggio. I cittadini sono in grado di capire purché vi sia un'adeguata comunicazione, non solo digitale, ma anche cartacea e soprattutto attraverso i mass media e i social network.

Quante volte si è spiegato al pubblico perché un farmaco verrà rimborsato oppure no? La comunicazione è fondamentale e deve essere capillare. Ovviamente non si deve dimenticare che i farmaci vengono prescritti dai

medici. Quali sono le informazioni indipendenti che arrivano ai medici rispetto alla pressione quotidiana esercitata dalle industrie farmaceutiche?

In secondo luogo si dovrebbe perseguire con molto vigore e rigore il principio di «pago in rapporto al risultato» che tecnicamente può essere realizzato con varie modalità, attraverso la tenuta di registri nazionali o regionali. Infine è molto importante mettere in atto un'adeguata ricerca indipendente per una valutazione il

più possibile obiettiva con la finalità della identificazione degli eventuali sottogruppi di pazienti per cui il farmaco può essere utile.

E' necessario nel clima attuale di scarse risorse avere la sicurezza di un buon rapporto fra spesa e benefici, avendo il coraggio di saper resistere al ricatto dell'emotività che regna intorno alla patologia tumorale. Va mantenuta ed alimentata la speranza di un futuro migliore, ma non vanno create colpevoli illusioni solo per aumentare i profitti industriali.

## HORIZON SCANNING IN CARDIOLOGIA

### Autori:

Dott. C Poggiani<sup>1</sup>

Dott. E Carbonieri<sup>2</sup>

Dott. D Pase<sup>1</sup>

Dott. R Joppi<sup>1</sup>

1. Serv. Farmaceutico ULSS 20 Verona

2. UOC Cardiologia

ULSS 22 Bussolengo

In questo articolo sono presentate le principali tecnologie (farmacologiche e non-farmacologiche) in avanzata fase di sviluppo per l'insufficienza cardiaca e per la sindrome coronarica acuta.

### 1. Insufficienza cardiaca

L'insufficienza cardiaca (o scompenso cardiaco) cronica è una sindrome clinica caratterizzata da grave e progressiva compromissione della funzionalità cardiaca, a cui è associato un aumentato rischio di mortalità. I principali sintomi sono dispnea, ritenzione di liquidi, astenia e morte improvvisa. L'insufficienza cardiaca cronica può riacutizzarsi con peggioramento dei sintomi e conseguente ospedalizzazione<sup>1,2</sup>.

Tra i pazienti europei non ospedalizzati, l'insufficienza cardiaca cronica è di grado moderato (classe NYHA I e II) nel 72% dei soggetti e severo nel 20% dei casi. La frazione di eiezione ventricolare sinistra è preservata nel 36.1% dei soggetti<sup>3</sup>. La terapia farmacologica raccomandata per tali pazienti include beta-bloccanti, ACE inibitori o sartani, antialdosteronici e, per ridurre i segni/sintomi di congestione, diuretici. I pazienti con insufficienza cardiaca acuta hanno età media pari a 70 anni, si presentano con frazione di eiezione preservata (>40%) nel 39% dei casi e con ipertensione nel 62%<sup>2</sup>.

### 1.1 Farmaci emergenti per l'insufficienza cardiaca

#### Serelaxina per l'insufficienza cardiaca acuta

Serelaxina è la forma ricombinante della relaxina, un ormone con proprietà vasodilatatrici a livello sia periferico che renale<sup>4</sup>. Serelaxina è attualmente in valutazione all'EMA per il trattamento dello scompenso cardiaco acuto<sup>5</sup>.

**Efficacia.** L'efficacia di serelaxina è stata studiata in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio-cieco (RELAX-AHF), condotto in 1.161 pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco acuto. I pazienti (età media 72 anni) dovevano presentare all'ingresso una pressione arteriosa sistolica >125 mm Hg; circa il 45% dei soggetti all'inclusione presentava frazione di eiezione  $\geq 40\%$ <sup>6</sup>. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, attraverso infusione endovenosa, serelaxina (30 mcg/kg/die) o placebo entro 16 ore dall'episodio acuto e in aggiunta alla terapia standard raccomandata per tali pazienti. I due endpoint primari di efficacia erano: (1) variazione al quinto giorno, rispetto al valore basale registrato al giorno 0, del grado di dispnea quantificato dal paziente attraverso l'area sottesa alla curva (AUC) della scala analogico visiva (VAS)<sup>1</sup>; (2) la proporzione di pazienti con miglioramento di grado

moderato o marcato della dispnea sulla scala Likert<sup>2</sup> durante le prime 24 ore. Il trattamento con serelaxina è stato associato ad un miglioramento significativo della dispnea rispetto al placebo, alla rivalutazione sulla scala VAS dopo 5 giorni dall'evento ( $p=0,007$ ), mentre non ha indotto alcun miglioramento significativo rispetto al placebo secondo la valutazione sulla scala Likert nelle prime 24 ore. La percentuale di pazienti con miglioramento moderato/marcato sulla scala Likert è stata del 27% nel gruppo placebo e del 26% nel gruppo serelaxina (serelaxina vs placebo,  $p=0,70$ ). L'incidenza di morte per eventi cardiovascolari o riospedalizzazione per scompenso cardiaco o insufficienza renale a 60 giorni non è stata significativamente diversa tra i due bracci di trattamento (13,2% vs 13,0%;  $p=0,89$ ). Il trattamento con serelaxina è invece stato associato ad una riduzione della mortalità per tutte le cause (7,3% vs 11,3%;  $p=0,02$ ) e della mortalità cardiovascolare (6,1% vs 9,6%;  $p=0,028$ ) a 180 giorni<sup>6</sup>.

**Tossicità.** Come era logico prevedere, trattandosi di farmaco con proprietà vasodilatatrici, la serelaxina determina una riduzione significativa della pressione arteriosa sistolica rispetto al placebo durante 24 ore dopo il termine dell'infusione (in media 4-6 mm Hg), con necessità di aggiustamento del dosaggio del farmaco nel 29% dei pazienti in serelaxina rispetto al 18% dei pazienti in placebo ( $p<0,0001$ ). Nel gruppo placebo, al contrario, si sono rilevati un numero significativamente maggiore di eventi legati al peggioramento della funzione renale rispetto al gruppo serelaxina (9% vs 6%,  $p=0,03$ ). L'incidenza di eventi avversi è stata pari a 49,3% nel braccio serelaxina vs 53,5% in quello placebo. Gli eventi avversi riportati con maggiore frequenza tra i pazienti trattati con serelaxina sono stati: alterazioni a livello ematico e linfatico (1,8% vs. 1,1%); disturbi oculari (0,5% vs. 0,2%); lesioni, intossicazione, complicanze procedurali (0,5% vs. 0%); alterazioni metaboliche e nutrizionali (12,5% vs. 11,9%); modificazioni del tessuto connettivo e muscolo scheletrico (4,8% vs. 3,7%); insorgenza di neoplasmi (0,7% vs. 0,4%); alterazioni dell'apparato riproduttivo e della mammella (0,4% vs. 0%); alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo (1,2% vs. 0,4%). Il trattamento è stato interrotto a causa di eventi avversi nell'1,2% dei pazienti trattati con serelaxina e nell'1,6% di quelli trattati con placebo<sup>6</sup>.

**Commento critico.** I farmaci ad oggi utilizzati nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono sostanzialmente in grado di controllare i sintomi associati alla patologia ma non di migliorare la sopravvivenza a distanza. Serelaxina si presenta come un nuovo farmaco in grado di migliorare i sintomi, senza una evidente efficacia sulla mortalità dei pazienti, dal momento che lo studio era disegnato per

<sup>1</sup> Il punteggio della scala VAS varia da 0 a 100 mm. Un aumento del punteggio corrisponde ad un miglioramento del sintomo.

<sup>2</sup> La scala Likert a 6 livelli permette di valutare il sintomo dispnea da fortemente migliorato a fortemente peggiorato.

determinare la capacità di ridurre la dispnea nei pazienti ospedalizzati per una riacutizzazione.

Per quanto concerne la popolazione inclusa nello studio, è comunque da rimarcare che sono stati selezionati soggetti con caratteristiche cliniche simili alla popolazione del mondo reale<sup>7</sup>.

## 1.2 Dispositivi emergenti per l'insufficienza cardiaca.

### **ARCHITECT: Test prognostico della galectina-3**

La galectina-3 è un biomarker infiammatorio le cui concentrazioni plasmatiche sono più alte in pazienti con scompenso cardiaco rispetto ai soggetti sani, indipendentemente dall'eziologia e dalla tipologia di insufficienza cardiaca (con o senza riduzione della frazione di eiezione). Alla galectina-3 è stato associato un possibile valore predittivo rispetto alla prognosi dei pazienti a breve e lungo termine<sup>8</sup>.

ARCHITECT è un immunotest a chemiluminescenza in grado di quantificare i livelli sierici di galectina-3 a scopo prognostico. Questo test ha ricevuto il marchio CE in aprile 2013<sup>9</sup>.

La validazione analitica del test è avvenuta attraverso il confronto con un test già in commercio, l'ELISA BG Medicine per la galectina-3. Utilizzando due diversi rivelatori ARCHITECT, il coefficiente di correlazione è stato, rispettivamente, pari a 0,93 e 0,97, e il coefficiente di regressione lineare, rispettivamente, pari a 1,0 e 1,2.

**Commento critico.** I dati fin qui disponibili indicano che il test in questione è in grado di rilevare il biomarker di interesse in modo confrontabile con le tecniche analitiche già in commercio. Tuttavia, mancando i dati clinici relativi ai campioni su cui sono state effettuate le determinazioni di prova, non è stato possibile determinare sensibilità e specificità clinica del test. Il potenziale vantaggio di questa tecnica diagnostica, rispetto al test ELISA, consiste nella maggior velocità con cui sembrerebbe essere possibile ottenere il risultato<sup>10</sup>.

## 2. Sindrome coronarica acuta

Si tratta della manifestazione clinica più frequente della cardiopatia ischemica e può prevedere diversi quadri clinici, determinati nella maggior parte dei casi da durata dell'ischemia, grado ed estensione della malattia aterosclerotica coronarica: angina stabile, angina instabile, infarto acuto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) o senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). Le procedure di rivascolarizzazione a cui si ricorre per ripristinare un'adeguata circolazione coronarica sono l'intervento di angioplastica percutanea (PTCA), in genere associata all'impianto di stent, metallici (BMS) o a rilascio di farmaco (stent medicati o DES), oppure quello di bypass coronarico. Classicamente, prima della

PTCA, i pazienti ricevono doppia terapia antiaggregante, cioè acido acetilsalicilico (ASA) in associazione ad una dose di carico di una tienopiridina (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor). Dopo la procedura, è raccomandata una terapia di mantenimento per la prevenzione secondaria di eventi coronarici costituita da ASA in associazione a una—tienopiridina (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) per una durata che dipende dalla sindrome clinica e dal tipo di stent impiegato<sup>11,12</sup>.

In Italia nel 2000 si sono stimati oltre 51.000 nuovi eventi coronarici negli uomini di età compresa fra 25 e 84 anni, e oltre 26.000 nelle donne della stessa età. Il tasso di incidenza standardizzato è stato di 227,3 eventi ogni 100 mila uomini e di 97,9 eventi ogni 100 mila donne<sup>13</sup>.

## 2.1 Farmaci emergenti per la sindrome coronarica acuta

### **Cangrelor**

Si tratta di un agente antiplastrinico che agisce come inibitore del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> per l'ADP che può essere somministrato per via endovenosa, a differenza di clopidogrel, prasugrel, ticagrelor che sono somministrati per via orale. L'azione antiplastrinica si manifesta entro 30 minuti dalla somministrazione per infusione e può durare fino a 72 ore. L'emivita del farmaco non supera i nove minuti. E' atteso che la rapidità di insorgenza dell'effetto antiplastrinico faciliti il trattamento dei pazienti mediante PTCA già dopo pochi minuti dalla somministrazione. La breve emivita e la reversibilità dell'azione sono ritenute importanti per il rapido ripristino della normale attività piastrinica, limitando, pertanto, l'insorgenza di complicazioni emorragiche<sup>14</sup>. Questo farmaco è stato studiato per la prevenzione di eventi ischemici in pazienti sottoposti a intervento di PTCA elettiva o urgente. La presentazione del dossier registrativo ad EMA per la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio in EU è prevista per il quarto trimestre del 2013<sup>15</sup>.

**Efficacia.** Lo studio di fase III, randomizzato, controllato, in doppio cieco (CHAMPION PHOENIX) è stato condotto in 11.145 pazienti candidati a PTCA per angina stabile, sindrome coronarica acuta senza ST-elevato o STEMI, non trattati in precedenza con un agente antiplastrinico<sup>16</sup>. I pazienti inclusi nello studio (28% femmine) avevano età mediana pari a 64 anni (18% con età  $\geq 75$ ) e sono stati randomizzati a ricevere per via endovenosa, prima dell'inizio dell'intervento, cangrelor (somministrazione in bolo da 30 mcg/kg seguita da infusione di 4 mcg/kg/min per almeno due ore o per l'intera durata della PTCA, se superiore alle due ore) oppure clopidogrel (dose di carico di 600 o 300 mg; a discrezione dello sperimentatore). Alla fine del periodo di infusione, i pazienti nel braccio cangrelor hanno ricevuto clopidogrel 600 mg, mentre quelli nel braccio clopidogrel hanno ricevuto placebo. Al termine dell'intera procedura, a tutti i pazienti è stata assegnata

la duplice terapia antiaggregante standard per la prevenzione secondaria (ASA + antiplastrinico).

L'*endpoint* primario dello studio era un *endpoint* composito che includeva mortalità per tutte le cause, infarto del miocardio, rivascolarizzazione per eventi ischemici o trombotici da stent, nelle 48 ore successive alla randomizzazione nella popolazione *Intention To Treat* modificata (tutti i pazienti randomizzati e sottoposti a PTCA). Lo studio è stato disegnato come *adaptive trial*, con la possibilità, cioè, di ridefinire la potenza dello studio e adeguare conseguentemente la dimensione campionaria dopo l'analisi *ad interim* condotta al verificarsi del 70% degli eventi attesi. L'incidenza dell'*endpoint* primario è stata pari a 4,7% nel braccio cangrelor vs 5,9% in quello clopidogrel ( $p=0,005$ ). A 48 ore dalla randomizzazione il trattamento con cangrelor ha ridotto l'incidenza di trombotici da stent (0,8% vs 1,4%;  $p=0,01$ ) e di infarto del miocardio (3,8% vs 4,7%;  $p=0,02$ ) rispetto a clopidogrel. L'incidenza di morte per tutte le cause è stata pari a 0,3% in ciascun braccio<sup>16</sup>.

**Sicurezza.** Nello studio pilota, l'incidenza di sanguinamenti severi o pericolosi per la vita secondo la classificazione GUSTO<sup>3</sup> (*endpoint* primario di sicurezza) è stata pari a 0,16% con cangrelor vs 0,11% con clopidogrel ( $p=0,44$ ); l'incidenza di sanguinamenti maggiori<sup>4</sup>, secondo la classificazione TIMI, è stata pari a 0,1% in ciascun braccio di trattamento ( $p>0,999$ ); l'incidenza di sanguinamenti minori<sup>5</sup> TIMI è risultata pari a 0,2% vs 0,1% ( $p=0,08$ ).

La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata pari a 20,2% nel braccio cangrelor vs 19,1% in quello clopidogrel. Gli eventi avversi più frequenti tra i pazienti trattati con cangrelor rispetto a quelli trattati con il controllo sono stati: dispnea transitoria (1,2% vs 0,3%;  $p=0,001$ ); agitazione (0,2% vs 0,1%;  $p=0,03$ ); diarrea (0,3% vs 0,1%;  $p=0,05$ ). Gli eventi avversi sono stati causa di interruzione del trattamento nello 0,5% dei pazienti trattati con cangrelor rispetto allo 0,4% di quelli trattati con clopidogrel<sup>16</sup>.

**Studi interrotti prematuramente.** Cangrelor, per la medesima indicazione e al medesimo dosaggio sopra descritti, era stato confrontato con clopidogrel in due precedenti studi: CHAMPION PLATFORM<sup>17</sup> (cangrelor somministrato prima della PTCA vs

clopidogrel iniziato dopo) e CHAMPION PCI<sup>18</sup> (cangrelor vs clopidogrel, entrambi somministrati prima della PTCA). Tuttavia, in nessuno dei due studi era stata riscontrata la superiorità di cangrelor vs clopidogrel rispetto all'*endpoint* primario composito. Le principali differenze tra i due studi in cui non è stata riscontrata la superiorità e il CHAMPION-PHOENIX sono le seguenti: a) elevata percentuale di pazienti con angina stabile (57%) all'inclusione nel PHOENIX rispetto ai 2 studi con risultato negativo; b) nello studio PHOENIX i pazienti dovevano essere *naive* rispetto agli inibitori del recettore P2Y12; c) possibilità di trattare i pazienti con clopidogrel 300 mg anziché 600 mg, a discrezione dello sperimentatore, solo nello studio PHOENIX<sup>17,18</sup>.

**Commento critico.** Considerando le evidenze sin qui disponibili (studio CHAMPION-PHOENIX), cangrelor si presenta come una potenziale efficace alternativa per pazienti sottoposti ad intervento di PTCA: pazienti *naive* rispetto agli inibitori di P2Y12, affetti da infarto miocardico (STEMI),—sindrome coronarica acuta senza ST-elevato o angina stabile. Tuttavia, va sottolineato che il principale limite allo studio è stata la scelta, a differenza di quanto effettuato negli studi interrotti prematuramente, di trattare i pazienti del braccio di controllo in maniera discrezionale, con dose di carico di clopidogrel a dosaggio di 600 mg o dimezzato (300 mg), come previsto dal disegno dello studio<sup>16</sup>.

## 2.2 Dispositivi emergenti per la sindrome coronarica acuta

### Stent biodegradabile SYNERGY<sup>TM</sup> a rilascio di everolimus

SYNERGY<sup>TM</sup> è uno dei più recenti stent a rilascio di farmaco con matrice polimerica bioassorbibile autorizzato al commercio (Marchio CE in ottobre 2012). Questo stent è stato progettato per consentire il rilascio di everolimus e il successivo bioassorbimento della matrice polimerica dopo tre mesi dall'intervento, lasciando solo uno stent nudo in platino-cromo<sup>19</sup>.

Lo stent è stato testato in uno studio di non-inferiorità, in singolo cieco, condotto in 291 pazienti randomizzati a ricevere stent Synergy a rilascio di everolimus (38-179 mcg), stent Synergy a rilascio di dose dimezzata di everolimus (19-90 mcg: SynergyH) oppure stent non biodegradabile PROMUS.

L'*endpoint* primario dello studio, verificato per via angiografica, è stata la perdita luminale tardiva in corrispondenza dello stent dopo 6 mesi. Il margine di non-inferiorità è stato fissato a 0,20 mm. Dopo 6 mesi, l'entità del restringimento luminale è stata pari a 0,15 mm tra i pazienti portatori di PROMUS; 0,10 mm e 0,13 mm tra quelli che hanno ricevuto, rispettivamente, Synergy e SynergyH. In entrambi i bracci Synergy è stata verificata la non-inferiorità rispetto al controllo<sup>20</sup>.

<sup>3</sup> Sono incluse: emorragie intracraniche o emorragie che compromettono l'emodinamica del paziente e richiedono un intervento [NEJM 1993, 329:673-682].

<sup>4</sup> Sono incluse: emorragie intracraniche o emorragie con riduzione dei livelli di emoglobina  $\geq 5$  g/dL o riduzione dell'ematocrito  $\geq 15\%$  [Circulation 1987, 76:142-154].

<sup>5</sup> Sono incluse: emorragie osservabili che causano riduzione dei livelli di emoglobina di 3-5 g/dL o riduzione dell'ematocrito di 10-15%; evidente ematuria; riduzione dei livelli di emoglobina  $\geq 4$  g/dL o riduzione dell'ematocrito  $\geq 12\%$  anche in assenza di emorragie osservabili [Circulation 1987, 76:142-154].

Dopo 30 giorni, nei bracci Synergy è stata registrata una frequenza maggiore dell'endpoint clinico composito di morte cardiovascolare o infarto del miocardio relativo al vaso target o rivascolarizzazione dovuta a ischemia del vaso interessato, sebbene la differenza rispetto al controllo non fosse statisticamente significativa (0,0% per PROMUS; 1,1% per Synergy; 3,1% per SynergyH)<sup>20</sup>. Dopo due anni di follow-up l'incidenza dell'endpoint clinico composito è risultata essere 6,1% per PROMUS; 5,5% per Synergy; 5,2% per SynergyH (p non significativo) e la mortalità per tutte le cause è stata pari a 0,0% per PROMUS; 4,4% per Synergy (p=0,04 vs PROMUS); 3,2% per SynergyH (p=0,07 vs PROMUS)<sup>21</sup>.

**Commento critico.** Questo stent fa parte della nuova categoria di stent bioassorbibili, progettati al fine di prevenire le complicazioni a lungo termine, associate alla permanenza del polimero *in situ*. Tuttavia, non esistono, ad oggi, prove di superiorità di efficacia di questi stent rispetto a quelli tradizionali, rendendo, pertanto, necessari ulteriori avanzamenti della ricerca al fine di introdurre prodotti in grado di migliorare in modo significativo i benefici per il paziente sottoposto a intervento di PTCA<sup>22</sup>.

### Riferimenti bibliografici

1. Krum H and Abraham WT. Heart failure. Lancet 2009; 373: 941–55
2. McMurray JJV et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2012, 33: 1787–1847
3. Maggioni AP et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European Journal of Heart Failure 2010, 1076–1084
4. Dschietzig T et al. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. Journal of Cardiac Failure 2009, 15:182–190
5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/09/WC500148672.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/09/WC500148672.pdf). Accesso del 15/10/2013
6. Teerlink JR et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2013, 381:29–39
7. Konstam MA et al. RELAX-AHF: rising from the doldrums in acute heart failure. Lancet 2013, 381:5–6
8. Hrynchyshyna N et al. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure. Archives of Cardiovascular Disease 2013, doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.054
9. <http://www.abbott.com/press-release/abbotts-galectin3-test-provides-doctors-in-europe-with-new-tool-for-assessing-the-prognosis-of-chr.htm>. Accesso del 14/10/2013
10. La'ulu SL et al. Performance characteristics of the ARCHITECT Gakectin-3 assay. Clinical Biochemistry 2013, 46:119–122
11. Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054
12. Steg G et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619
13. <http://www.cuore.iss.it/indicatori/incidenza.asp>. Accesso del 15/10/2013
14. Storey RF et al. Open multicentre study of the p2t receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes. Thromb Haemost 2001, 85:401–7
15. Totality of Data From Three Phase III Trials of The Medicines Company's Intravenous Cangrelor Presented and Published. The Medicines Company press release, 09/03/13
16. Bhatt DL et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. N Engl J Med 2013, doi:10.1056/NEJMoal300815
17. Bhatt DL et al. Intravenous Platelet Blockade with Cangrelor during PCI. N Engl J Med 2009, 361:2330–2341
18. Harrington RA et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. N Engl J Med 2009, 361:2318–2329
19. [www.bostonscientific.com](http://www.bostonscientific.com). Accesso del 07/05/2013
20. Meredith IT et al. Primary endpoint results of the EVOLVE trial. A randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. J Am Coll Cardiol 2012, 59:1362–1370
21. Meredith IT et al. Six-month IVUS and two-year clinical outcomes in the EVOLVE FHU trial: a randomised evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting stent. EuroIntervention 2013, 9:308–315
22. Sammel AM et al. New generation coronary stent technology—is the future biodegradable? Heart, Lung and Circulation 2013, 22:495–506

## Autore:

M R  
LuppinoFarmacista  
Azienda  
ULSS 20,  
Verona.**GRAVE EPATOTOSSICITÀ****Agomelatina  
Antidepressivi**Thymanax®/STRODER  
Valdoxan®/SERVIER ITALIA  
Classe C

Agomelatina, entrato in commercio in Italia nel 2010 per il trattamento degli episodi di depressione maggiore negli adulti, è stata oggetto di una Nota Informativa Importante dell'AIFA pubblicata il 14 ottobre, nella quale viene richiamata l'attenzione sulla necessità di **monitorare attentamente la funzionalità epatica durante il trattamento con il farmaco**<sup>1</sup>. È stato ritenuto opportuno ricordare tale avvertenza, già presente nel RCP del farmaco fin dall'autorizzazione in commercio, in seguito alla rilevazione nel periodo post-marketing di **casi di danno epatico grave inclusi insufficienza epatica con esito fatale e trapianto di fegato** in pazienti con preesistenti fattori di rischio<sup>1</sup>. L'epatotossicità correlata ad agomelatina, rilevata fin dal suo sviluppo clinico, era stata evidenziata anche un anno fa dall'AIFA (insufficienza epatica grave, aumento degli enzimi epatici di 10 volte maggiore rispetto alla norma, epatite e di ittero). Fino ad ottobre 2012, tuttavia, non erano stati riportati eventi ad esito fatale<sup>2</sup>.

Si riportano, per completezza, **le raccomandazioni relative al monitoraggio epatico da effettuare durante il trattamento con agomelatina**:

- effettuare i test di funzionalità epatica all'inizio della terapia, in seguito ad intervalli regolari ogni 3 settimane, ogni 6 settimane (termine della fase acuta), dopo 12 e 24 settimane (fine della fase di mantenimento);
- in caso di aumento della dose va adottata la stessa frequenza di controllo prevista all'inizio della terapia;
- nel caso di incremento delle transaminasi epatiche i test vanno ripetuti entro le 48 ore.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Ottobre 2013. [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it) (accesso del 16.10.2012).

2. AIFA, Nota Informativa Importante Ottobre 2013. [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it) (accesso del 16.10.2012).

**AUMENTO DEL RISCHIO DI  
SANGUINAMENTO****Apixaban**

Eliquis®/BRISTOL MYERS SQUIBB

**Dabigatran**

Pradaxa®/BOEHRINGER INGELHEIM

**Rivaroxaban**

Xarelto®/BAYER

**Antitrombotici**

Classe A PHT

A settembre 2013, l'AIFA ha pubblicato una **Nota Informativa Importante sulla correlazione tra i nuovi anticoagulanti orali (NAO) apixaban, dabigatran rivaroxaban ed il rischio di sanguinamenti maggiori, anche fatali**, evidenziato da studi clinici e da segnalazioni post-marketing<sup>1</sup>. Si ricorda che sia l'EMA che la FDA, nel corso degli ultimi due anni, avevano evidenziato più volte l'aumento del rischio di eventi emorragici anche fatali, imputabile a dabigatran. Per quest'ultimo, nel 2012, come misura di contenimento del rischio, sono state rafforzate le controindicazioni e le avvertenze d'uso. Le nuove evidenze considerate hanno consentito di armonizzare le controindicazioni già presenti per dabigatran con quelle di apixaban e di rivaroxaban. Le condizioni che comportano significativi fattori di rischio di sanguinamenti maggiori comprendono<sup>1</sup>:

- ulcera gastrointestinale in corso o recente,
- neoplasie maligne ad alto rischio di sanguinamento, recente intervento chirurgico cerebrale, spinale o oftalmico,
- recente emorragia intracranica,
- varici esofagee accertate o sospette,
- malformazioni arterovenose,
- aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspirali o intracerebrali.

Va, inoltre, evitata la somministrazione concomitante di eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare, altri anticoagulanti orali, FANS. Unica eccezione è il cambio di terapia da o verso un NAO e l'impiego di eparina non frazionata per il mantenimento della pervietà di un catetere centrale venoso o arterioso. Come già raccomandato in precedenza, va attentamente monitorata la funzionalità renale la cui compromissione costituisce un'altra controindicazione all'uso di questi farmaci<sup>1</sup>.

Un **aggiornamento delle segnalazioni di eventi emorragici gravi relativi a dabigatran e rivaroxaban** confrontati con quelli da warfarin, **lo rende disponibile l'Institute for Safe Medication Practices (ISMP)**<sup>2</sup>. In totale, **le reazioni emorragiche gravi pervenute alla FDA nel 2012 correlabili a dabigatran sono state 2.520, quelle relative rivaroxaban 378 rispetto a 685 con warfarin**. Il 19% dei casi di emorragia riportati per dabigatran è stato ad esito fatale rispetto all'8% per rivaroxaban e il 4% per warfarin<sup>2</sup>. Tenuto conto delle differenze dovute a età, sesso, tipo e fonte dei report, è stato evidenziato che dabigatran espone al rischio di emorragie fatali 5 volte di più rispetto a warfarin (OR 5,2; IC 95% 3,4-8). Il rischio correlato a rivaroxaban, invece, è apparso due volte inferiore rispetto a quello rilevato con warfarin (OR 1,93; 1,01-3,7)<sup>2</sup>. Infine, l'Agenzia regolatoria neozelandese ha evidenziato l'**associazione tra dabigatran e lo sviluppo di ulcere esofagee**, evento non ancora noto per il farmaco che deve essere assunto con il cibo e con un bicchiere intero di acqua al fine di minimizzarne la frequenza<sup>3</sup>.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Settembre 2013. [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it) (accesso del 16.09.2013).
2. ISMP, April 18, 2013. Update on anticoagulants dabigatran (Pradaxa) and rivaroxaban (Xarelto). [www.ismp.org](http://www.ismp.org) (accesso del 16.09.2013).
3. Medsafe, Communication 4 October 2013. Pradaxa (dabigatran etexilate) and oesophageal ulcer. [www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz) (accesso del 16.09.2013).

## TROMBOEMBOLIA VENOSA E ARTERIOSA: REVISIONE EMA

### Contraccettivi ormonali

Tutte le specialità e gli equivalenti

Classe C

**L'11 ottobre scorso, il PRAC dell'EMA ha pubblicato le conclusioni della revisione**, richiesta dalla Francia nel Febbraio 2013, **sul rischio di tromboembolia venosa (TEV) e arteriosa correlabile all'intera classe dei contraccettivi ormonali combinati (COC)<sup>1</sup>**. Le precedenti revisioni dell' Agenzia regolatoria europea avevano focalizzato l'attenzione soprattutto su uno dei COC, l'associazione di etinilestradiolo/drospirenone, per il quale è stato documentato un rischio di TEV doppio rispetto a quello dei COC di II generazione contenenti levonorgestrel<sup>2</sup>. Per quanto riguarda il rischio di tromboembolia venosa, secondo il PRAC il profilo di rischio è basso per tutti i COC anche se ha ammesso che esistono delle differenze, definite "piccole" tra le associazioni in funzione del progestinico che contengono<sup>1</sup>. Rispetto a un rischio di 2 casi/anno su 10.000 donne non trattate, viene confermato che **il rischio minore di TEV è ascrivibile ai COC di II generazione a base di levonorgestrel: 5-7 casi/anno su 10.000 donne**. Si assiste, quindi, ad un **progressivo incremento del rischio per i COC di terza e quarta generazione**: tra 6 e 12 casi/anno su 10.000 donne per le associazioni contenenti **etonorgestrel e norelgestromina**; tra 9 e 12 casi/anno su 10.000 donne per i COC a base di **gestodene, desogestrel e drospirenone<sup>1</sup>**. Per quanto attiene al rischio di tromboembolia arteriosa, il PRAC lo definisce molto basso e non ha rilevato differenze tra le diverse associazioni<sup>1</sup>. Questo dato appare in contrasto con i risultati di uno studio di coorte retrospettivo (n=835.826 donne) pubblicato nel 2012, finanziato dalla FDA, nel quale era stato evidenziato un incremento del rischio di eventi trombotici di tipo arterioso tra le utilizzatrici di COC a base di **drospirenone<sup>3</sup>**.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Settembre 2013. [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it) (accesso del 16.09.2013).
2. EMA PhVWP Montly Report, 26 January 2012. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 16.09.2013).
3. Quellet-Hellstrom R et al. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accesso del 16.09.2013).

## AUMENTO DEL RISCHIO DI ADR PANCREATICHE: REVISIONE EMA

### Exenatide, liraglutide, sitagliptin, sitagliptin/metformina, saxagliptin Ipglicemizzanti

Tutte le specialità

Classe A PT/PHT

Nonostante negli anni si siano susseguite diverse note informative da parte delle Agenzie regolatorie in merito all'aumento del rischio di pancreatite e di cancro al pancreas, segnali potenzialmente correlabili alla classe terapeutica dei nuovi antidiabetici che agiscono sul sistema delle incretine, evidenziati anche da recenti studi osservazionali e da segnalazioni post-marketing (vedi Infofarma n. 2-3, pagg. 38-41), gli esiti della relativa revisione dell'EMA pubblicata lo scorso settembre non confermano l'aumento di tali rischi<sup>1</sup>.

**L'Agenzia europea, sulla base del parere di un panel di esperti, non ha considerato attendibili le evidenze che suggerivano un aumento del rischio di pancreatite e di metaplasie del dotto pancreatico** rilevate da uno studio indipendente condotto su campioni di tessuto pancreatico, in quanto ritenuto metodologicamente limitato e fonte di potenziali bias<sup>1</sup>. Oltre a questo studio, la revisione ha considerato anche tutti i dati disponibili di tipo clinico e non clinico, la cui disamina non ha determinato alcuna modifica delle informazioni disponibili sul rischio di eventi avversi pancreatici. Per quanto attiene al rischio di pancreatite, l'EMA afferma che esiste un numero significativo di segnalazioni spontanee della reazione (la cui entità non viene specificata) che tuttavia andrebbero valutate con cautela.

**Relativamente all'aumento del rischio di cancro al pancreas**, viene però almeno evidenziato che **esistono delle incertezze sull'effetto a lungo termine dei nuovi antidiabetici**, considerando soprattutto il loro meccanismo di azione (stimolazione delle cellule beta e soppressione delle cellule alfa del pancreas)<sup>1</sup>. Infine, l'EMA<sup>1</sup> rende noto che sono in corso dal 2011 due ampi studi indipendenti, finanziati dalla Commissione Europea, finalizzati alla valutazione del profilo di rischio globale degli incretino-mimetici e delle gliptine, con particolare riferimento agli effetti sul pancreas, i cui risultati sono attesi per la primavera del 2014.

A marzo di quest'anno anche la FDA aveva annunciato di avere intrapreso una revisione sugli eventi avversi pancreatici dei nuovi antidiabetici, i cui esiti, però non sono stati ancora pubblicati<sup>2</sup>.

1. EMA, Press release 26 July 2013: Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 16.09.2013).
2. FDA, 14 March 2013. FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accesso del 15.05.2013).

**Autore:**

Dott.ssa  
F  
Schievenin

Farmacista  
ULSS 2  
Feltre

## Sintesi normativa in ambito sanitario

G.U. dal 01.08.2013 al 15.10.2013

### Antipsicotici nel trattamento dei pazienti affetti da demenza

Con Nota del 17.09.2013 la Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA ha confermato le modalità di **prescrivibilità dei farmaci antipsicotici nei pazienti affetti da demenza** secondo quanto indicato nella Comunicazione AIFA del 2006, aggiornata dalla Comunicazione del 08.05.2009.

La prescrizione dei farmaci antipsicotici nella demenza dovrà quindi essere effettuata attraverso i **Centri specialistici autorizzati**, identificati dalle Regioni, con la procedura di rimborsabilità da parte del SSN, in regime di **distribuzione diretta**.

La prescrizione dovrà avvenire attraverso la compilazione di una **scheda di prescrizione di inizio trattamento** e una serie di **schede di monitoraggio**.

Le **visite di monitoraggio** devono avere **cadenza bimestrale** pertanto la dispensazione degli antipsicotici non deve superare i **60 giorni di terapia**.

- Comunicazione AIFA del 17.09.2013  
([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it))

### Legge 648/96

- A partire dal 20.08.2013 il medicinale **lomitapide** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), in aggiunta a una dieta a basso tenore di grassi e ad altri medicinali ipolipemizzanti, con o senza LDL-afèresi" e con il seguente **limite temporale** "fino ad approvazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, o al massimo per 12 mesi".

- A partire dal 20.08.2013 il medicinale **cladribina** (Litak<sup>®</sup>) è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "mastocitosi sistemica aggressiva in terapia di prima linea o successiva; leucemia a mastocellule in terapia di prima linea o successiva".

- A partire dal 22.09.2013 il medicinale **ponatinib** (Iclusig<sup>®</sup>) è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della Leucemia Mieloide Cronica (LMC) Ph+ e della Leucemia Acuta Linfoide (LAL) Ph+, in pazienti adulti resistenti agli inibitori delle tirosin-chinasi di seconda generazione (dasatinib, nilotinib), limitatamente ai pazienti con mutazione T315I.

Ai fini del rimborso a carico del SSN, la prescrizione deve essere effettuata per singolo paziente mediante la

**compilazione** in modalità cartacea **della scheda di prescrizione** pubblicata sul sito

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio> fino alla disponibilità di un analogo servizio web.

- A partire dal 22.09.2013 i medicinali inibitori della proteasi **telaprevir** e **boceprevir** risultano **inseriti** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento antivirale, in associazione con peginterferone alfa e ribavirina, dell'infezione da HCV genotipo 1 recidivante dopo trapianto di fegato, in pazienti adulti affetti da epatite C cronica (CHC) compensata (compresa la cirrosi), naive al trattamento o che non hanno risposto a precedente terapia.

Ai fini del rimborso a carico del SSN, la prescrizione deve essere effettuata per singolo paziente mediante la **compilazione** in modalità cartacea **della scheda di prescrizione** pubblicata sul sito

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio> fino alla disponibilità di un analogo servizio web.

- A partire dal 22.09.2013 il medicinale **istamina dicloridrato** (Ceplene<sup>®</sup>) è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96. Tale medicinale risulta ora **regolarmente in commercio in Italia** per la stessa indicazione che ne aveva determinato l'inserimento: "terapia di mantenimento nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta in prima remissione trattati contemporaneamente con interleuchina-2".

- A partire dal 10.10.2013 il medicinale **terlipressina** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96, a seguito di aggiunta della stessa indicazione terapeutica che ne aveva determinato l'inserimento: "trattamento della sindrome epatorenale in pazienti con cirrosi epatica, in associazione alla somministrazione di albumina umana".

- Determina n. 745 del 02.08.2013 in G.U. n. 193 del 19.08.2013

- Determina n. 746 del 02.08.2013 in G.U. n. 193 del 19.08.2013

- Determina n. 803 del 16.09.2013 in G.U. n. 222 del 21.09.2013

- Determina n. 804 del 16.09.2013 in G.U. n. 222 del 21.09.2013

- Determina n. 805 del 16.09.2013 in G.U. n. 222 del 21.09.2013

- Determina n. 832 del 30.09.2013 in G.U. n. 237 del 09.10.2013

### Prescrizione del medicinale ranelato di stronzio (Osseor® e Protelos®)

E' stata pubblicata in G.U. la Determina AIFA che modifica le **modalità e condizioni di impegno** dei medicinali a base di **ranelato di stronzio** a seguito di nuovi dati recentemente evidenziati dall'EMA che dimostrano un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori quali l'infarto del miocardio associato all'utilizzo di tali farmaci.

Finora ranelato di stronzio era prescrivibile dal MMG, nel rispetto delle limitazioni previste dalla Nota 79, per il trattamento dell'osteoporosi di qualsiasi grado e severità.

A partire dal 20.09.2013 tali farmaci risultano ancora in classe A/Nota 79 ma la prescrizione è soggetta a **diagnosi e piano terapeutico su template AIFA (PT AIFA)** redatto esclusivamente da parte dei **centri specializzati esperti in osteoporosi individuati dalla Regione, da rinnovare ogni 6 mesi**.

L'indicazione d'uso di ranelato di stronzio, riportata nel PT AIFA, è la seguente: "**ranelato di stronzio è indicato nelle donne postmenopausali o nei maschi con osteoporosi severa a elevato rischio di frattura**".

Nel Piano Terapeutico vengono esplicitati i rischi cardiovascolari e le controindicazioni

- **Controindicazioni:** il farmaco è controindicato, per l'aumentato rischio di eventi avversi gravi, in presenza di comorbidità o situazioni cliniche quali malattia tromboembolica venosa, malattie cardiovascolari, cerebrovascolari, vascolari periferiche o pazienti ad alto rischio di eventi coronarici;

- **Fattori di rischio:** vengono elencati una serie di fattori di rischio per eventi CV per i quali il trattamento con ranelato di stronzio va iniziato solo dopo attenta valutazione del beneficio/rischio (ad es. ipercolesterolemia, insufficienza renale, fumo, diabete tipo 2 o 1).

- Determina n. 800 del 13.09.2013 in G.U. n. 220 del 19.09.2013

### Inserimento del medicinale denosumab (Prolia®) in Nota 79

L'AIFA, con Determinazione del 02.08.2013 in vigore dal 04.09.2013, ha modificato il regime di rimborsabilità del medicinale **denosumab (Prolia®)**, riclassificandolo in **classe A/Nota AIFA 79**. Denosumab rimane soggetto a **diagnosi e piano terapeutico** e ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri prescrittori individuati dalle Regioni, dovranno compilare la **scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, il piano terapeutico** e la **scheda di follow-up** secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA, all'indirizzo **<https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>**.

Tali schede, già in vigore prima dell'inserimento di denosumab nella Nota 79, sono state **modificate con allineamento dei criteri dalla attuale Nota**.

Per la Nota 79, la prescrizione di denosumab a carico del SSN è limitata alle **donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture** che presentano le seguenti **condizioni di rischio:**

- pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore;

- età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -4 (o < -5 per ultrasuoni falangi);

- età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < -4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:

- storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore;
- artrite reumatoide e altre connettiviti;
- pregressa frattura osteoporotica al polso;
- menopausa prima 45 anni di età;
- terapia cortisonica cronica.

Ai fini della fornitura il medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta (**RNRL**). Gli **specialisti autorizzati** alla prescrizione sono **internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo**. Si ricorda che il farmaco è **inserito nel PHT**.

- Determina del 02.08.2013 in G.U. n. 194 del 20.08.2013

## PIRFENIDONE

**Codice ATC:** L04AX05

**Esbriet®** - InterMune

### Confezione e costo

63 cps 267 mg – EF 634,50 € (IVA esclusa); PP 1047,19 € (IVA inclusa)

252 cps 267 mg – EF 2538 € (IVA esclusa); PP 4188,75 € (IVA inclusa)

Sconto alle strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali.

### Classificazione - Classe H- tipo di ricetta:

RNRL: su prescrizione di centri ospedalieri e di specialista pneumologo

**Condizioni di rimborsabilità:** Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN i centri utilizzatori, specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili, e la scheda di follow-up. Il farmaco è rimborsato dal SSN solo se si è dimostrato in grado di apportare un reale beneficio clinico (payment by results). La Regione Veneto ha concesso la prescrivibilità del pirfenidone a 4 centri pneumologici: Verona, Vicenza, Padova e Treviso.

**Data dell'autorizzazione europea** (procedura centralizzata): 28 febbraio 2011. [Farmaco orfano](#)

**Indicazione** - Trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis) da lieve a moderata in adulti. Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento della IPF<sup>1</sup>

**Posologia e modalità di somministrazione** – La dose giornaliera di mantenimento raccomandata di pirfenidone è di tre capsule da 267 mg tre volte al giorno, assunte con il cibo, per un totale di 2403 mg/giorno. La dose va titolata nel corso di un periodo di 14 giorni nel modo seguente:

- dal giorno 1 al giorno 7: una capsula, tre volte al giorno (801 mg/giorno); dal giorno 8 al giorno 14: due capsule, tre volte al giorno (1602 mg/giorno); dal giorno 15 in poi: tre capsule, tre volte al giorno (2403 mg/giorno)

Il farmaco va assunto intero e con il cibo per ridurre la possibilità di nausea e capogiri. Per gli opportuni aggiustamenti posologici ed altre considerazioni in determinate condizioni cliniche (problemi epatici,

reazioni di fotosensibilizzazione ed eruzioni cutanee, vertigini, perdita di peso, ecc.) vedi Esbriet<sup>1</sup>.

**Controindicazioni:** Compromissione grave della funzionalità epatica o renale.

### IL NOSTRO GIUDIZIO

In base ai dati di due studi condotti in soggetti con IPF lieve-moderata, l'efficacia del pirfenidone appare alquanto modesta sul piano clinico, non in grado di modificare mortalità, progressione della malattia, decessi, trapianti di polmone, ospedalizzazioni per problemi respiratori. Notevoli sono gli eventi avversi, talora anche gravi. Il ruolo del farmaco nel trattamento della IPF, al momento non definito, è assai discutibile.

### Punti Chiave:

La fibrosi polmonare idiopatica è una patologia rara, progressiva, irreversibile, invalidante, ad esito fatale. Non si conoscono al momento trattamenti farmacologici in grado di stabilizzare o rallentare tale patologia, aumentando la durata della sopravvivenza. Di solito si utilizzano terapie a base di corticosteroidi o altri immunosoppressori, senza che per tali trattamenti esistano prove di efficacia dimostrata. Il trapianto del polmone mostra di migliorare la sopravvivenza: il 40% - 50% dei pazienti trapiantati sono ancora vivi dopo 5 anni.

Pirfenidone, designato come medicinale orfano per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica da lieve a moderata in adulti, è il primo farmaco ad ottenere l'autorizzazione per questa condizione. Il suo meccanismo d'azione non è del tutto stabilito, anche se il prodotto è classificato come immunosoppressore.

Efficacia e sicurezza del pirfenidone sono state valutate in due studi clinici, praticamente identici, in cui il farmaco è stato confrontato a placebo. In solo uno dei due studi la riduzione della capacità vitale forzata (outcome primario di efficacia) è risultata statisticamente inferiore nel gruppo pirfenidone rispetto al gruppo placebo.

I dati medi osservati nei pazienti trattati con il farmaco sperimentale derivano da quanti hanno risposto poco o nulla e da altri che hanno risposto in modo soddisfacente. E' possibile che nel tempo si possano classificare i soggetti in responder e non-responder.

Nessuno dei due studi ha mostrato benefici clinicamente significativi su mortalità per ogni causa, frequenza di aggravamenti della patologia polmonare, decessi ad essa correlati, trapianti di polmone, ospedalizzazioni per problemi respiratori.

Durante lo svolgimento degli studi, le interruzioni del trattamento della fibrosi polmonare idiopatica sono risultate maggiori nel gruppo pirfenidone.

Le interruzioni per effetti indesiderati hanno riguardato

il 14,8% dei soggetti del gruppo pirfenidone e l'8,6% del gruppo placebo.

Disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea, dispepsia), neurologici (vertigini, affaticamento), dermatologici (fotosensibilità e rash), perdita di appetito e di peso sono gli eventi avversi più frequentemente riscontrati nel gruppo pirfenidone.

Aumento delle transaminasi oltre il limite normale è stato osservato in circa il 4% dei soggetti trattati con pirfenidone e pertanto si raccomanda che siano eseguiti controlli della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e a intervalli regolari nel corso della terapia.

Il pirfenidone è soprattutto metabolizzato da CYP 1A2 del citocromo P450. Gli inibitori di tale isoenzima possono pertanto determinare una esposizione a un sovradosaggio del farmaco: ad esempio, il succo di pompelmo è associato all'inibizione di CYP1A2 e deve essere evitato durante il trattamento con pirfenidone, così come la fluvoxamina, certi fluorochinoloni, amiodarone, la maggior parte dei macrolidi, ecc. E' da prevedere che gli induttori enzimatici possano accelerare l'eliminazione del pirfenidone, diminuendo i suoi effetti.

**Al fine di raccogliere dati aggiuntivi concernenti tutti gli eventuali pericoli per la sicurezza d'impiego, identificati e potenziali, e per informazioni mancanti significative, è stato previsto dall'EMA per il pirfenidone un piano di gestione del rischio.**

In base ai dati attualmente disponibili, l'efficacia del pirfenidone appare alquanto modesta sul piano clinico, non in grado di modificare mortalità, progressione della malattia, decessi, trapianti di polmone, ospedalizzazioni per problemi respiratori. Notevoli sono gli eventi avversi, talora anche gravi. Il ruolo del farmaco nel trattamento della IPF, al momento non definito, è assai discutibile.

Resta il fatto che il pirfenidone sia attualmente l'unico farmaco (orfano) che ha ottenuto l'autorizzazione per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica, il che riveste soprattutto una considerevole importanza psicologica per i

pazienti, alimentata anche da informazioni non del tutto ortodosse che appaiono in Internet.

Il costo della terapia con pirfenidone è alquanto elevato, oltre 2000 € al mese.

### Visto dagli altri

#### La Revue Prescrire (Francia)

*Nei soggetti affetti da IPF lieve-moderata, i due studi disponibili suggeriscono che il pirfenidone non è in grado di ridurre la progressione della malattia o migliorare la sopravvivenza. In contrasto, espone a numerosi effetti indesiderati, talora gravi. E' meglio focalizzare l'attenzione su un intervento di supporto e a un trattamento sintomatico minuzioso del paziente. La revue Prescrire 2012; 12(350)888-891).*

#### Arznei-Telegram (Germania)

*L'Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ritiene che questo farmaco (pirfenidone) offra un leggero vantaggio (...), il che, a nostro parere, è una concessione generosa, in quanto esso si fonda su una analisi retrospettiva dei pazienti responder a test di distanza percorsa in 6 minuti (...). Viceversa, col pirfenidone sono stati dimostrati aumenti di effetti indesiderati a livello gastrointestinale e cutaneo, così come interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi. Arznei-Telegram 2012; 43 (4):33-34*

### Riferimenti Bibliografici

1. [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002154/WC500103049.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf)
2. Taniguchi H et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J* 2010; 35:821-829
3. Ryu JH et al. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicine Reports* 2010; 2:1-4
4. <http://www.osservatoriomalattie.it/fibrosi-polmonare-idiopatica-ipf>
5. King TE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2011; ;378: 1949-61
6. Raghu G et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824
7. Noble PW et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377:1760-9
8. Pirfenidone - US FDA. Center for Drug Evaluation and Research. NDA 22-535- In <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf>

Il profilo completo del farmaco è disponibile nell'appendice ([www.ulss20.verona.it/infofarma.html](http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html))

## CEFTAROLINA FOSAMIL

**Codice ATC:** J01DI02

**Zinforo®** - AstraZeneca

### Confezione e costo

10 flaconcini 600 mg - polvere per soluzione infusione endovenosa

Prezzo ex factory (IVA esclusa): € 546,28.

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): € 901,58

Sconto obbligatorio alle strutture pubbliche sul prezzo ex factory come da condizioni negoziali

### Classificazione: H

**Classificazione ai fini della fornitura:** Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile. Prevista scheda di monitoraggio su template AIFA per la prescrizione di ceftarolina nella polmonite acquisita in comunità.

**Data dell'autorizzazione europea** (procedura centralizzata): 23 agosto 2012.

**Indicazioni:** Trattamento negli adulti di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e di polmonite acquisita in comunità

**Posologia e modalità di somministrazione:** 600 mg ogni 12 ore mediante infusione endovenosa di 60 minuti. La durata raccomandata del trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli va da 5 a 14 giorni; da 5 a 7 giorni quella della polmonite acquisita in comunità. La polvere di ceftarolina fosamil va ricostituita con 20 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili e la soluzione risultante, dopo agitazione, va introdotta in una sacca o in un flacone di liquido per infusione (fisiologica, glucosata 5%, glucosata 2,5% + fisiologica 0,45%, Ringer lattato). Normalmente, per la preparazione dell'infusione, si usa una sacca da 250 ml e solo in pazienti particolari, per i quali la somministrazione di grandi volumi potrebbe creare un serio problema, si utilizzano sacche da 50 o 100 ml.

**Controindicazioni:** Ipersensibilità alla classe antibatterica delle cefalosporine. Ipersensibilità immediata e grave (es. reazione anafilattica) a qualsiasi altro tipo di agente antibatterico beta-lattamico (es. penicilline o carbapenemi)

### IL NOSTRO GIUDIZIO

In presenza di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli o di polmonite acquisita in comunità non è dimostrato che la ceftarolina sia più efficace di antibiotici già sperimentati ed attualmente utilizzati. Il farmaco presenta il profilo di effetti indesiderati tipico delle cefalosporine. Il suo costo terapia è decisamente molto più alto dell'antibiotico terapia oggi attuata per queste infezioni.

### Punti chiave:

Le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli sono rappresentate da svariate entità cliniche, le cui caratteristiche (sede, condizioni di insorgenza, agente eziologico, prognosi) variano dalle ulcere e ferite infette, ascessi, erisipela e piede diabetico, a forme più gravi quali dermoipodermite batterica e fascite necrotizzante.

La polmonite comunitaria è una patologia che insorge in pazienti non ospedalizzati, o ricoverati in ospedale da meno di 48 ore, o residenti in una casa di riposo o simile da più di 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Per il trattamento delle forme gravi di queste infezioni, che richiedono il ricovero in ospedale, sono utilizzati differenti antibiotici per via endovenosa, spesso in modo empirico. Le cefalosporine in particolare costituiscono i farmaci di scelta e, in caso di resistenze, si ricorre ad altri prodotti, come la vancomicina.

Ceftarolina fosamil è un profarmaco che, dopo somministrazione, è assai rapidamente e completamente metabolizzato a ceftarolina, beta-lattamico della famiglia delle cefalosporine, in grado di inibire la sintesi della parete cellulare dei batteri. Il suo utilizzo, autorizzato per il trattamento di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e polmonite acquisita in comunità, è possibile solo in ambito ospedaliero.

Il dossier clinico in cui sono state valutate efficacia e sicurezza di ceftarolina in infezioni complicate della cute e dei tessuti molli si basa su due studi di fase III in doppio cieco, di uguale disegno, in cui il farmaco è stato confrontato a vancomicina associata ad aztreonam. L'obiettivo era di dimostrare la non inferiorità della ceftarolidina verso gli antibiotici di confronto nelle percentuali di guarigione clinica delle infezioni. In entrambi gli studi l'obiettivo è stato raggiunto.

Anche efficacia e sicurezza della ceftarolina nel trattamento della polmonite acquisita in comunità sono

state valutate in due studi di fase III in doppio cieco, di uguale disegno, in cui il farmaco è stato confrontato a ceftriaxone. L'obiettivo era di dimostrare la non inferiorità della ceftarolidina verso il farmaco di confronto nelle percentuali di guarigione clinica delle infezioni. In base all'analisi combinata dei risultati due studi, la percentuale di guarigione dei pazienti è risultata leggermente superiore nel gruppo ceftarolina (82,6% vs 76,6%). Il protocollo dello studio prevedeva tuttavia una posologia non ottimale di ceftriaxone in questo tipo di infezione (1 g/die invece dei 2-4g/die raccomandati nelle polmonite gravi che richiedono ricovero).

**Gli effetti indesiderati della ceftarolina nei quattro studi sono stati quelli prevedibili delle cefalosporine. Un dubbio sussiste sulla possibilità del nuovo farmaco di provocare anemia, e ciò a causa di una più elevata frequenza del test di Coombs positivo da esso provocato, evocativo di anemie emolitiche.**

**Il costo della terapia con ceftarolina per 6 gg è di €562,02; di €36 con ceftriaxone; €46 con amoxicillina+acido clavulanico; €108 con vancomicina e di €34,4 con aztreonam.**

### Visto dagli altri

**Australia** - *La ceftarolina non è risultata inferiore a trattamenti di confronto in studi clinici di fase III e fornisce un'altra opzione per i pazienti ospedalizzati con infezioni complicate della cute o con polmonite acquisita in comunità. Si è dimostrata efficace in infezioni causate da Staphylococcus aureus resistente alla meticillina e Streptococcus pneumonite resistente, ma è meno efficace contro alcuni patogeni Gram-negativi. Dovrebbe essere utilizzata solo per le infezioni accertate o fortemente sospettate di essere causate da batteri sensibili. La gestione di scelta degli antibiotici è importante, in particolare in quanto ceftarolina presenta un'attività ad ampio spettro.* (Australian Prescriber 2013; 36: 105-7)

**Francia** - *Nei soggetti colpiti da polmonite acquisita in comunità o da infezione grave della cute e dei tessuti molli, in cui la severità giustifica un trattamento antibiotico per via endovenosa, non è dimostrato che la ceftarolina sia più efficace di antibiotici utilizzati e provati. Ceftarolina condivide il profilo di eventi avversi delle cefalosporine con, forse, un eccesso di effetti collaterali ematologici e renali. Pertanto conviene restare agli antibiotici già sperimentati* (Rev Prescrire 2013; 33:657 1-5).

**Svezia** - *La ceftarolina sembra offrire un vantaggio terapeutico nel trattamento di queste infezioni [le infezioni*

*complicate della cute e del tessuto molle], in particolare alla luce del suo profilo di effetti indesiderati più favorevole rispetto a quello di altri antibiotici efficaci contro Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA). Tuttavia, non vi sono dati sufficienti in pazienti con forme patologiche più gravi, come in caso di setticemia o di immunodepressione. Restano anche interrogativi circa l'efficacia della ceftarolina contro MRSA poco sensibili.*

*Ceftaroline non sembra fornire vantaggi terapeutici nel trattamento della polmonite acquisita in comunità in confronto alle cefalosporine già presenti sul mercato. Gli studi mostrano un risultato leggermente migliore per ceftarolina in confronto a ceftriaxone, ma questa differenza non è clinicamente rilevante (...)* (Lakemedelsmonograf - Zinfo (ceftarolininfosamil) 12 febbraio 2013, Lakemedelsverket - Medical Products Agency. Sito [www.lakemedelsverket](http://www.lakemedelsverket).

**Il profilo completo del farmaco e i Riferimenti bibliografici sono disponibili nell'appendice**

[www.ulss20.verona.it/infofarma.html](http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html)

**REVOCHE E SOSPENSIONI**

in G.U. dal 01.08.2013 al 30.09.2013

**Revoca per rinuncia della ditta****ALCLOMETASONE**

Corticosteroidi – D07AB10

**Legederm® MSD ITALIA**

crema 0,1% 20 g

lozione 0,1% 20 g

unguento 0,1% 20 g

Classe A RR Nota 88

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

**DIIDROERGOCRIPTINA**

Agonisti della dopamina – N04BC03

**Daverium® Marvecs Pharma Services®**

20 cpr 20 mg

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo. L'altra specialità Myrol® è in esaurimento dal 31/07/2013

**DIVIETO DI UTILIZZO****PRODOTTI DITTA****GEYMONANT**

Comunicato stampa AIFA

**DIOSMINA**

Sostanze capillaroprotettrici – C05CA03

**Alvenex, Venosmine® GEYMONANT**

20 cpr 450 mg

20 buste 450 mg

**Venosmine® GEYMONANT**

crema 4% 40 g

Classe C SOP

**ECONAZOLO**

Antimicotici – D01AC03

**Ecomi® GEYMONANT**

crema 1% 30 g

emuls cut 1% 30 ml

polv cut 1% 30 g

6 ovuli 150 mg

soluz vaginale 5 cont monodose 100 mg/10 ml

soluz vaginale 5 cont monodose 150 ml/150 ml

Classe C SOP

**FERROMALTOSO**

Farmaci antianemici – B03AB49

**Intrafer® GEYMONANT**

os gtt 50 mg/ml 30 ml

Classe A RR

os soluz 10 fl 20 mg/ml 5 ml

Classe C RR

**NABUMETONE**

FANS – M01AX01

**Nabuser® GEYMONANT**

30 buste 1 g

30 cpr riv 1 g

Classe A RR Nota 66

**SUCRALFATO**

Farmaci per i disturbi correlati all'acidità – A02BX02

**Citogel® GEYMONANT****Gastrogel® GEYMONANT****Sucrate® GEYMONANT**

gel orale 30 buste 2 g/10 ml

Classe A RR

**TESTOSTERONE ENANTATO**

Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale – G03BA03

**Testo Enant® GEYMONANT**

im 1 fl 100 mg 1 ml

Classe C RR

im 1 fl 125 mg/ml 2 ml

Classe A RR Nota 36

NDR: Si tratta di un provvedimento cautelativo, emanato da AIFA, in attesa dei risultati delle verifiche straordinarie in corso legate alla possibile presenza di un quantitativo di principio attivo inferiore a quello approvato e indicato in etichetta. L'esito degli approfondimenti tecnici eseguito dall'Istituto Superiore di Sanità potrebbe portare alla revoca del provvedimento (in tal caso le confezioni potrebbero essere ancora utilizzabili entro la data di scadenza riportata in etichetta) oppure al ritiro definitivo dal commercio.

**GENERICI**

in commercio dal 01.08.2013 al 30.09.2013

**Nuovi principi attivi:****ACIDO ACETILSALICILICO**

Antiaggreganti piastrinici – B01AC06

**Acido acetilsalicilico DOC<sup>®</sup>, EG<sup>®</sup>**

30 cpr 100 mg - € 1,41

Classe A RR

**LEVOTIROXINA**

Ormoni tiroidei – H03AA01

**Levotiroxina TEVA<sup>®</sup>**

50 cpr 25 mcg - € 1,78

50 cpr 50 mcg - € 1,78

50 cpr 75 mcg - € 1,78

50 cpr 100 mcg - € 1,89

50 cpr 125 mcg - € 1,91

50 cpr 150 mcg - € 1,95

50 cpr 175 mcg - € 2,35

50 cpr 200 mcg - € 2,41

Classe A RR

**MACROGOL 3350/SODIO BICARBONATO/SODIO CLORURO/POTASSIO CLORURO**

Lassativi ad azione osmotica – A06AD65

**Macrogol EG<sup>®</sup>**

os 20 buste 13,7 g - € 10,00

Classe C RR

**NADOLOLO**

Betabloccanti – C07AA12

**Nadololo SANOFI-AVENTIS<sup>®</sup>**

30 cpr 80 mg - € 8,16

Classe C RR

**RALOXIFENE**

Modulatori selettivi dei recettori estrogenici – G03XC01

**Raloxifene SANDOZ<sup>®</sup>**

14 cpr riv 60 mg - € 8,85

28 cpr riv 60 mg - € 17,11

Classe A RR Nota 79

**RIZATRIPTAN**

Antiemcranici – N02CC04

**Rizatriptan ACTAVIS<sup>®</sup>, DOC<sup>®</sup>, EG<sup>®</sup>, SANDOZ<sup>®</sup> ZENTIVA<sup>®\*</sup>**

3 cpr orodispers 10 mg - € 8,28

6 cpr orodispers 10 mg - € 14,16

Classe A RR

\* Le ditte Mylan e Teva Italia presentano solamente la confezione da 6 cpr orodispers 10 mg

**Nuovo dosaggio:****PERINDOPRIL**

ACE-inibitori – C09AA04

**Perindopril TEVA<sup>®</sup>**

1 fl 30 cpr riv 5 mg - € 7,14

1 fl 30 cpr riv 10 mg - € 7,14

Classe A RR

**PERINDOPRIL/INDAPAMIDE**

ACE-inibitori e diuretici – C09BA04

**Perindopril TEVA<sup>®</sup>**

30 cpr riv 2,5+0,625 mg - € 10,40

30 cpr riv 5+1,25 mg - € 10,40

Classe A RR

**Nuova formulazione:****SILDENAFIL**

Farmaci utilizzati nelle disfunzioni erettili – G04BE03

**Sildenafil DOC<sup>®</sup>, PENSA<sup>®</sup>**

4 cpr masticabili 50 mg € 22,00

8 cpr masticabili 50 mg € 38,00

4 cpr masticabili 100 mg € 38,00

8 cpr masticabili 100 mg € 65,00

Classe C RR

**TOBRAMICINA**

Antibatterici aminoglicosidici – J01GB01

**Tobramicina TEVA<sup>®</sup>**

soluz nebul 56 fl 300 mg 5 ml- € 1.271,63

Classe A RNRL (infettivologo, internista, pneumologo, pediatra) PHT (solo soggetto a distribuzione diretta)

## Variazioni delle indicazioni terapeutiche

in G.U. o recepite da comunicato stampa EMA e/o da Nota Informativa Importante dal 01.08.2013 al 30.09.2013

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

ARIPIPRAZOLO	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Antipsicotici– N05AX12  <b>Abilify</b><sup>®</sup> BRISTOL - MYERS SQUIBB            28 cpr <b>5 mg</b>            28 cpr <b>10 mg</b>            28 cpr <b>15 mg</b>            28 cpr orodispers <b>10 mg</b>            28 cpr orodispers <b>15 mg</b>            os soluz <b>1 mg/ml</b> 150 ml</p> <p>Classe A RR PHT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire dai 15 anni di età;</li> <li>• trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale negli adulti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo.</li> </ul>	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Trattamento, fino a 12 settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I <b>negli adolescenti a partire da 13 anni di età.</b></p>
<p><b>EPLERENONE</b></p> <p>Antagonisti dell'aldosterone – C03DA04  <b>Inspira</b><sup>®</sup> PFIZER ITALIA            30 x 1 cpr riv <b>25 mg*</b>            30 cpr riv <b>50 mg</b>            30 x 1 cpr riv <b>50 mg*</b></p> <p>Classe A RR</p> <p>*Tali confezioni sono entrate in commercio il 09/09/2013</p>	<p><b>Finora:</b></p> <p>Riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti stabili con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF ≤ 40%) ed evidenze cliniche di scompenso cardiaco a seguito di recente infarto del miocardio, in aggiunta alla terapia standard compresi i betabloccanti.</p>	<p><b>Da adesso in poi:</b></p> <p>L' indicazione precedente.</p> <p>In aggiunta alla terapia ottimale standard, per la riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti adulti con scompenso cardiaco (cronico) in classe NHYA II e disfunzione sistolica ventricolare sinistra (LVEF ≤ 30%).</p>
<p><b>ETANERCEPT</b></p> <p>Inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (tnf-alfa) – L04AB01  <b>Enbrel</b><sup>®</sup> PFIZER ITALIA SRL            Tutte le confezioni            Classe H RRL (reumatologo, dermatologo, internista)</p>	<p><b>Finora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psoriasi pediatrica a placche: Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire dai <b>8 anni</b> d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.</li> <li>• Artrite reumatoide</li> <li>• Artrite psoriasica</li> <li>• Spondilite anchilosante</li> <li>• Artrite idiopatica giovanile</li> <li>• Psoriasi a placche</li> </ul>	<p><b>Da adesso in poi:</b></p> <p>Le indicazioni precedenti.</p> <p><b>Per psoriasi pediatrica a placche:</b></p> <p>Trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire dai <b>6 anni</b> di età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.</p>
<p><b>FONDAPARINUX</b></p> <p>Antitrombotici– B01AX05  <b>Arixtra</b><sup>®</sup> GLAXOSMITHKLINE            sc 7 siringhe <b>1,5 mg</b> 0,3 ml            sc 10 siringhe <b>1,5 mg</b> 0,3 ml            sc 10 siringhe <b>2,5 mg</b> 0,5 ml            Classe A RR PHT</p>	<p><b>Finora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca;</li> <li>• prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in</li> </ul>	<p><b>Da adesso in poi:</b></p> <p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Trattamento di adulti con trombosi venosa superficiale sintomatica spontanea acuta degli arti inferiori in assenza di trombosi venosa profonda concomitante.</p>

	<p>adulti sottoposti a chirurgia addominale considerati ad alto rischio di complicanze tromboemboliche, quali pazienti sottoposti a chirurgia addominale per patologie tumorali;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prevenzione degli Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in adulti 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.</li> <li>• trattamento dell'angina instabile o dell'infarto del miocardio senza sopra-slivellamento del tratto ST (UA/NSTEMI) in adulti nei quali un approccio invasivo urgente (PCI) (&lt;120 minuti) non è indicato*;</li> <li>• trattamento dell'infarto del miocardio associato a sopra-slivellamento del tratto ST (STEMI) in adulti che sono in terapia con trombolitici o che, inizialmente, non sono deputati a ricevere altre forme di terapia di ri-perfusione*;</li> </ul> <p>*L'indicazione per il trattamento riguarda solo il dosaggio da 2,5 mg</p>	
<p><b>TENOFOVIR</b></p>	<p><b>Finora:</b></p>	<p><b>Da adesso in poi:</b></p>
<p>Antivirali ad azione diretta– J05AF07  <b>Viread®</b> GILEAD SCIENCES          30 cpr riv <b>245 mg</b>          Classe H RNRL (internista, infettivologo, gastroenterologo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezione da HIV-1</li> <li>• Infezione da epatite B cronica:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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;</li> <li>- evidenza di virus dell'epatite B resistente alla lamivudina</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Le indicazioni precedenti.</b></p> <p>Per l'infezione da epatite B cronica: <b>malattia epatica scompensata</b></p> <p>AIFA ha dato parere negativo alla rimborsabilità della nuova indicazione terapeutica</p>
<p><b>TRIPTORELINA</b></p>	<p><b>Finora:</b></p>	<p><b>Da adesso in poi:</b></p>
<p>Analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine– L02AE04  <b>Decapeptyl®</b> IPSEN SPA          sc 1 fl polv <b>11,25 mg</b> + 1 fl solv 2 ml          Classe A RR Nota 51 PT/PHT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trattamento del carcinoma della prostata e dei suoi secondarismi, in cui sia indicata la soppressione della produzione di testosterone;</li> <li>• carcinoma della mammella in donne in pre- e perimenopausa in cui risulta indicato il trattamento ormonale;</li> <li>• endometriosi genitale ed extragenitale (stadi I-IV);</li> <li>• fibromi uterini.</li> </ul>	<p><b>Le indicazioni precedenti</b></p> <p>Trattamento della pubertà precoce centrale, prima degli 8 anni nella bambina e prima dei 10 anni nel bambino</p> <p>Tale indicazione era già presente nel dosaggio pari a 3,75 mg</p>

## REGOLAMENTO DELL'UNIONE EUROPEA SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA.

### Il Consiglio di Europa deve promuovere una maggiore trasparenza degli studi e una maggiore protezione dei partecipanti alle sperimentazioni.

#### Premessa

Come già anticipato nel numero 1 di INFOFARMA, il 17 luglio 2012 la Commissione Europea (CE) aveva avanzato una proposta per un nuovo Regolamento concernente i trial clinici sui medicinali, al fine di favorire la ricerca clinica in Europa in un contesto di:

- forte crisi di innovazione da parte dell'industria farmaceutica, che perdura da oltre un decennio;
- spostamento dei trial clinici dall'Europa ai maggiori paesi in via di sviluppo, dove l'arruolamento delle persone è più semplice.

Il nuovo Regolamento dovrebbe abrogare la Direttiva 2001/20/EU (1). Da un lato, esso contiene varie misure positive, e in particolare:

- L'istituzione di un dossier più equilibrato per ottenere l'autorizzazione iniziale di un trial clinico o per una sua modifica sostanziale;
- La creazione di un unico e migliorato portale europeo, "EU portal", collegato a un database europeo;
- La definizione di un meccanismo di indennizzo nazionale in tutti gli Stati Membri.

Dall'altro lato, la Commissione Europea mostra l'incapacità di proporre incentivi per trasformare l'attuale modello di ricerca e sviluppo, governato dalle lobby farmaceutiche, in uno nuovo capace di rispondere ai reali bisogni di salute pubblica. Oltre a ciò, il nuovo Regolamento potrebbe ledere gravemente la responsabilità nazionale dei singoli Stati Membri in materia etica e minare il livello di protezione attualmente stabilito a favore dei soggetti che partecipano alle sperimentazioni. *Di seguito si riporta la posizione congiunta di varie Associazioni non profit, tra cui l'ISDB, così come è stata espressa lo scorso luglio in una lettera ai Ministri della Salute e ai Rappresentanti Permanenti (CoRePers) degli Stati Membri.*

La bozza del Regolamento sulle sperimentazioni cliniche, preparata dalla CE, ha l'obiettivo principale di "favorire la capacità di attrarre ricerca clinica nella UE". Tuttavia, essa indebolisce la protezione dei partecipanti alle sperimentazioni (6).

Il 29 maggio 2013, i Membri del Parlamento Europeo (MEP) che fanno parte della Commissione Parlamentare su Ambiente, Salute Pubblica e Sicurezza Alimentare (ENVI Committee) hanno approvato un rapporto sulla proposta della Commissione, inserendo 290 emendamenti. La votazione plenaria è prevista per la metà di ottobre 2013.

Se il Consiglio di Europa dovesse confermare le modifiche proposte dall'ENVI Committee, il nuovo Regolamento potrebbe rappresentare un avanzamento per quanto riguarda il pubblico accesso ai risultati delle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, se lo scopo è quello di evitare un indebolimento della protezione dei partecipanti alle sperimentazioni, il Consiglio deve ulteriormente migliorare la bozza di Regolamento

Crediamo che le seguenti questioni debbano essere urgentemente affrontate:

#### 1. Ristabilire il ruolo dei Comitati Etici per garantire la protezione dei partecipanti alle sperimentazioni.

Con la proposta di disgiungere la valutazione "scientifica" (da parte di uno Stato Membro capofila che prepara una relazione, le cui conclusioni sono vincolanti per gli altri Stati Membri interessati) dalla valutazione "di eticità" (fatta da ciascuno Stato Membro ma limitata di fatto alla verifica della conformità della procedura relativa al consenso informato), la Commissione Europea propone in effetti di privare gli Stati Membri della loro sovranità rispetto all'accettabilità di una sperimentazione clinica.

<sup>6</sup> - Per maggiori dettagli si rimanda alla nostra analisi congiunta ("New Proposal for a Regulation on Clinical Trials – Joint analysis" 5 Febbraio 2013 : 12 pagine-vedi

[allegato.](#)); si veda anche Kuhrt N "Unwitting Guinea Pigs: EU Seeks To Reduce Patient Protection in Medical Trials" 24 giugno 2013 ([www.spiegel.de](http://www.spiegel.de)).

**Vi esortiamo affinché possiate:**

- ▶ garantire che i miglioramenti ottenuti dai Vostri Colleghi MEP, volti a **ristabilire il ruolo dei Comitati Etici e ad autorizzarli a esprimere pareri anche sulla base di una valutazione “scientifica”** (con gli *emendamenti n. 2, 64, 77 e 79*) siano consolidati, poiché la valutazione di eticità degli studi richiede anche la valutazione della loro metodologia, e le due cose non possono essere valutate separatamente; **inoltre, il Consiglio deve chiarire che l’opinione dei Comitati Etici è vincolante** <sup>(7)</sup>;
- ▶ **rifiutare la generalizzazione di un meccanismo di tacita approvazione**, affinché non vi siano sperimentazioni autorizzate senza l’opinione di un Comitato Etico (ciò contravverrebbe la Carta dei Diritti Fondamentali dell’Unione Europea).

**2. Rafforzare i requisiti per la trasparenza dei risultati delle sperimentazioni cliniche.**

La pubblicazione selettiva dei risultati favorevoli al farmaco studiato distorce sia l’analisi scientifica sia le decisioni delle Agenzie Regolatorie <sup>(8)</sup>.

Consapevoli della necessità di analisi indipendenti, i MEP hanno proposto un compromesso sulla base della linea adottata nel 2010 dall’Agenzia Europea dei Medicinali sull’accesso ai documenti: è stata prevista una clausola in base alla quale i dati contenuti nei report degli studi clinici (così come definiti dall’*emendamento n. 76*) “*non dovrebbero essere considerati confidenziali e*

<sup>7</sup>- *In base all’Articolo 9(1) della Direttiva 2001/20/EC, “lo sponsor non può iniziare una sperimentazione clinica fino a che il comitato etico ha emesso un parere favorevole e nella misura in cui l’autorità competente dello Stato Membro interessato non ha informato lo sponsor di un qualsiasi motivo di non accettabilità”. Il preambolo 11 della Direttiva 2001/20/EC conferma che una “tacita” autorizzazione amministrativa da parte dell’autorità competente dello Stato Membro [spesso l’agenzia regolatoria sui farmaci] è possibile solo “se c’è stata una votazione favorevole da parte del comitato etico”.*

<sup>8</sup>- *A questo proposito, nel 2009, molti governi di Paesi Membri hanno fatto scorta di milioni di dosi di Tamiflu® per combattere l’influenza A/H1N1, anche se l’efficacia del Tamiflu® nella pratica clinica per la prevenzione delle complicazioni dell’influenza era non provata e persino improbabile, in questo modo sprecando miliardi di euro. Le autorità sanitarie decisero in questo modo senza prendere visione di tutti i dati disponibili (ulteriori esempi sono presentati nella campagna del British Medical Journal a favore dell’accesso ai dati degli studi clinici – si veda <http://www.bmj.com/open-data>).*

*commercialmente sensibili una volta che un’autorizzazione all’immissione al commercio sia stata rilasciata o nel caso in cui, nell’ambito di una domanda per tale autorizzazione, il processo decisionale sia già stato completato” (emendamento n. 30, che genera un nuovo preambolo).*

Questa richiesta è assolutamente ragionevole, ed è in linea con ciò che l’Agenzia Europea dei Medicinali intende realizzare con la revisione della sua politica di accesso ai documenti <sup>(9)</sup>.

- ▶ Vi chiediamo dunque di **supportare l’emendamento n. 30**, e anche di **aggiungere questo requisito al Regolamento, sotto forma di un articolo**. Una presa di posizione chiara da parte del Consiglio a favore della libertà di informazione per i cittadini europei e del pubblico accesso ai risultati delle sperimentazioni cliniche è necessario, così da permettere all’Agenzia Europea dei Medicinali di difendersi nell’ambito della procedura proposta dinanzi alla Corte Europea di Giustizia da due aziende che hanno contestato la sua politica del 2010 di accesso ai documenti.

- ▶ Vi chiediamo inoltre di **rafforzare ulteriormente le richieste di trasparenza esigendo la pubblicazione dei report degli studi clinici entro 5 anni dal termine della sperimentazione, quando l’azienda non abbia richiesto l’autorizzazione all’immissione in commercio**, per assicurare che questi risultati non vengano persi per sempre per la comunità scientifica, nel caso l’azienda decidesse alla fine di non richiedere l’autorizzazione al commercio.

**3. Chiarire le definizioni, inclusa quella di “sperimentazioni cliniche a basso rischio”**

I MEP intendono supportare la proposta della Commissione di creare una nuova categoria di “sperimentazioni a bassa intensità di intervento” per quanto riguarda farmaci già sul mercato. Tuttavia, i MEP comprendono i danni che derivano dalla recente tendenza ad accelerare le procedure per l’autorizzazione all’immissione in commercio prima di raccogliere dati sufficienti su efficacia e sicurezza dei farmaci in questione <sup>(10)</sup>.

<sup>9</sup>- *In aggiunta, questo requisito è coerente con la posizione del Mediatore Europeo (Ombudsman), che ha riscontrato come i report degli studi clinici non contengano informazioni commercialmente confidenziali così come dati personali (i dati clinici relativi ai partecipanti sono resi anonimi) (BMJ 2011, 342:d2686). Ciò è stato confermato da un’analisi approfondita di 78 sperimentazioni cliniche, realizzata da due ricercatori della Cochrane Collaboration all’inizio del 2013 (BMJ Open 2013;3:e 002496).*

<sup>10</sup>- *In questi casi, le autorità regolatorie richiedono alle ditte di realizzare studi post-autorizzazione per valutare*

I MEP quindi hanno supportato solo le “sperimentazioni cliniche a basso rischio”, che differiscono dalle “sperimentazioni a bassa intensità di intervento” in quanto gli studi post-autorizzazione per valutare efficacia e sicurezza dei farmaci autorizzati entro i precedenti 10 anni sono esclusi dalle “sperimentazioni cliniche a basso rischio” (si veda *l'emendamento n. 57* che ha esplicitamente incluso le sperimentazioni che riguardano farmaci recenti nella definizione di sperimentazioni cliniche “standard”, così che questi non possano essere categorizzati come “a basso rischio”).

- ▶ **Vi esortiamo affinché possiate supportare il chiarimento nelle definizioni richiesto dai MEP**, soprattutto per evitare il rischio che alcune sperimentazioni cliniche possano essere considerate a priori come “studi non interventistici”;
- ▶ **Vi chiediamo di essere particolarmente prudenti con le “sperimentazioni a basso rischio”**, soprattutto per **assicurare** che:
  - **i partecipanti alle “sperimentazioni cliniche a basso rischio” possano avere i requisiti per ricevere un risarcimento** nel caso subiscano danni, così come richiesto dai MEP (*emendamento n. 235*) <sup>(11)</sup>;
  - le “sperimentazioni cliniche a basso rischio” **non possano coprire l’uso dei farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate**, anche nel caso tale uso sia basato su “sufficienti evidenze pubblicate e/o linee-guida terapeutiche standard” (rifiutare gli *emendamenti n. 56 e 60*), e **non possano essere condotte senza richiedere il consenso informato dai pazienti** (rifiutare gli *emendamenti n. 17, 34 and 167*).

---

efficacia e sicurezza (studi indicati con le sigle PAES and PASS).

<sup>11</sup>- La Direttiva 2001/20/EC ha reso obbligatoria la presenza di un’assicurazione per tutte le sperimentazioni sull’uomo.

#### **4. Rafforzare lo studio degli eventi avversi da farmaci prima di rilasciare un’autorizzazione all’immissione in commercio**

Le sperimentazioni cliniche dovrebbero anche servire a valutare il grado di tollerabilità dei nuovi farmaci. Il Regolamento richiede solo che lo sponsor riporti all’Agenzia gli eventi avversi gravi nel caso questi siano “inattesi”. Tuttavia, recenti evidenze mettono in risalto come le ditte siano riluttanti nel segnalare alle autorità sanitarie eventi avversi legati all’uso dei loro farmaci. Piuttosto, essendo allo stesso tempo “giudici e avvocati”, esse tendono a presentare le reazioni avverse come non legate all’uso dei loro prodotti, o persino a nasconderle finché possibile <sup>(12)</sup>.

- ▶ **Vi esortiamo a richiedere che lo sperimentatore (il clinico) riporti tutti gli eventi avversi gravi, che siano “attesi” o non, attraverso il portale web centralizzato**, così da evitare pericolosi ritardi nei processi decisionali, soprattutto quando misure urgenti siano necessarie per la protezione dei soggetti partecipanti.

*Association Internationale de la Mutualité (AIM)  
Medicines in Europe Forum (MiEF)*

*Nordic Cochrane Center*

*Health Action International (HAI) Europe*

*International Society of Drug Bulletins (ISDB)*

*TransAtlantic Consumer Dialogue (TACD)*

**WEMOS**

#### **Organizzazioni co-firmatarie**

---

<sup>12</sup>- Esistono molti e ben documentati esempi, vedi:  
- Healy D “Let them eat Prozac” New York: New York University Press, 2004.  
- “GlaxoSmithKline to plead guilty and pay \$3 billion to resolve fraud allegations and failure to report safety data”. Luglio 2012. [www.justice.gov](http://www.justice.gov): 3 pages.  
- “European Medicines Agency acts on deficiencies in Roche medicine-safety reporting”. Luglio 2012. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu): 2 pagine.



Healthcare and social benefits for all **AIM**. L'Association Internationale de la Mutualité (AIM) è un'associazione di assicurazioni sanitarie e organizzazioni di protezione sociale che operano secondo il principio di solidarietà e non orientate alla realizzazione di profitti. Attualmente, all'AIM afferiscono 41 federazioni nazionali in rappresentanza di 29 nazioni. In Europa, queste forniscono copertura sociale contro malattie e altri rischi sanitari a più di 150 milioni di persone. Attraverso il suo network, l'AIM si sforza di offrire un contributo attivo per preservare e migliorare l'accesso alle cure sanitarie per tutti. Maggiori informazioni: [www.aim-mutual.org](http://www.aim-mutual.org). Contattare: [corinna.hartrampf@aim-mutual.org](mailto:corinna.hartrampf@aim-mutual.org).



**Nordic Cochrane Center**. Il Nordic Cochrane Center fa parte della Cochrane Collaboration. La Cochrane Collaboration è un network internazionale no-profit costituito da più di 28.000 persone da oltre 100 nazioni, dedicate alla preparazione, mantenimento e promozione dell'accessibilità di revisioni sistematiche sugli effetti dell'assistenza sanitaria. Maggiori informazioni: [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org). Contattare: [pcg@cochrane.dk](mailto:pcg@cochrane.dk)



**HAI Europe**. Health Action International (HAI) Europa è un network europeo no-profit di consumatori, organizzazioni non governative, organizzazioni che forniscono assistenza sanitaria, accademici, mezzi di informazione e individui che a vario titolo si adoperano per aumentare l'accesso ai farmaci essenziali e migliorare il loro uso appropriato attraverso l'eccellenza nella ricerca e il supporto a pratiche assistenziali basate su evidenze scientifiche. Maggiori informazioni: [www.haieurope.org](http://www.haieurope.org). Contattare: [ancel.la@haieurope.org](mailto:ancel.la@haieurope.org)



**ISDB**. La International Society of Drug Bulletins (ISDB), fondata nel 1986, è un network mondiale di bollettini e riviste su farmaci e terapie, finanziariamente ed intellettualmente indipendenti dall'industria farmaceutica. Attualmente, l'ISDB ha circa 80 membri in 41 nazioni. Maggiori informazioni: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org). Contattare: [press@isdbweb.org](mailto:press@isdbweb.org)



**MiEF**. Il Medicines in Europe Forum (MiEF) è stato lanciato nel marzo 2002 e coinvolge 12 Stati Membri dell'UE. Include più di 70 organizzazioni che rappresentano i quattro principali gruppi di interesse nel campo della salute, cioè pazienti, famiglie e consumatori, sistemi previdenziali e professionisti sanitari. Questo insieme di attori rappresenta un'esperienza unica nella storia dell'Unione Europea e attesta l'importanza riconosciuta alle politiche del farmaco in Europa. Contattare: [pierrechirac@aol.com](mailto:pierrechirac@aol.com)



**TACD**. Il Transatlantic Consumer Dialogue (TACD) è un forum di organizzazioni di consumatori statunitensi ed europee, che sviluppa e condivide raccomandazioni rivolte al governo statunitense e all'Unione Europea sulle politiche per i consumatori, al fine di promuovere l'interesse dei consumatori influenzando lo sviluppo delle relative politiche in Europa e negli Stati Uniti. Maggiori informazioni: [www.tacd.org](http://www.tacd.org). Contattare: [tacd@consint.org](mailto:tacd@consint.org) or [hammerstein.david3@gmail.com](mailto:hammerstein.david3@gmail.com)



**Wemos**. Wemos influenza la politica internazionale al fine di favorire il rispetto, la protezione e la promozione del diritto alla salute. Nel fare ciò, Wemos dedica particolare attenzione a settori vulnerabili della società. Wemos promuove etica, coerenza politica ed equità di accesso all'assistenza sanitaria. La sua attività si è concentrata nel cercare di favorire miglioramenti duraturi nella politica in Olanda, in Europa e in tutto il mondo. Maggiori informazioni: [www.wemos.nl](http://www.wemos.nl). Contattare: [annelies.den.boer@wemos.nl](mailto:annelies.den.boer@wemos.nl)

## IL LIBRO CHE CONSIGLIAMO



Dal 6 settembre è disponibile nelle librerie (e ora anche in eBook) il libro, intitolato “*DECIDERE IN TERAPIA - Dialogo sul Metodo nella Cura*”, scritto da Giacomo Delvecchio e Luciano Vettore con la prefazione di Fabrizio Consorti, Carlo Maganza e Cesare Scandellari, edito da “Liberodiscrivere” della *Libreria Internazionale Medico Scientifica Frasconi* di Genova.

Non si tratta dell’ennesimo testo di terapia sistematica o applicata, né di farmacologia clinica, e non intende nemmeno fornire dettagliatamente regole di farmacoprescrizione: cioè questo libro non insegna *la terapia*, o peggio, *le terapie* delle varie malattie; il suo fine è invece quello di aiutare l’acquisizione di una forma mentis nell’approccio di cura e quindi di una strategia mentale del curante. In altri termini è un testo di *metodologia della terapia*, o meglio – come dice il titolo - di metodologia della cura, che comprende ma non esaurisce l’approccio alla terapia; vorrebbe insomma – nell’intento dichiarato degli autori - fornire al lettore una guida al ragionamento terapeutico metodologicamente corretto, antropologicamente ed eticamente fondato.

All’interno dei vari capitoli gli autori discutono problemi concettualmente rilevanti come, per esempio, le medicine alternative, il rapporto tra medicina delle evidenze e medicina narrativa, il problema del consenso informato e quello dell’accanimento e dell’abbandono terapeutico; nonché concetti fondamentali come il concetto di salute, di malattia, di guarigione, di

cronicità, la prospettiva della “medicina partecipativa” e del “paziente esperto”, e molti altri.

Solo nell’ultimo capitolo gli autori si sono concessi una “digressione pratica”, fornendo brevi ma sostanziosi consigli sulla condotta prescrittiva, che sono resi pregnanti grazie proprio alla precedente “educazione metodologica”.

Il testo ha la forma inusuale del dialogo libero tra i due autori, nel quale un clinico pratico già docente ed esperto di formazione e un clinico metodologo ed epistemologo confrontano dialetticamente le loro visioni, nate nello studio e nella pratica clinica di anni: proprio in quanto frutto di un dialogo, questo libro si propone di fornire stimoli alla riflessione e al pensiero critico del lettore, che è invitato a rivedere e confrontare la propria esperienza con ciò che sta leggendo.

Pertanto ha uno scopo essenzialmente educativo, e quindi è dedicato oltre che agli studenti anche ai medici che desiderino approfondire le proprie conoscenze e competenze metodologiche preliminarmente necessarie a prescrivere i farmaci e gli altri presidi terapeutici indicati nella cura delle singole malattie. E forse potrebbe incontrare l’interesse anche di coloro che, pur non essendo medici, hanno a cuore l’essenza della cura.

Il libro è disponibili su richiesta al sito.

<http://www.liberodiscrivere.it/biblio/scheda.asp?OpereID=162927&vedi=3>

Prezzo: € 24

Ebook: €9,99.