



NUMERO
UNO
2013

InfoFarma

BIMESTRALE INDIPENDENTE D'INFORMAZIONE E
AGGIORNAMENTO SANITARIO

Indice

EDITORIALE

FORUM CLINICO:

- Concept Paper: per una revisione della nota AIFA 13 (Appendice)
- L'improvvisa esclusione dalla rimborsabilità degli acidi grassi polinsaturi Omega-3
- Alimentarsi correttamente per evitare attacchi cardiaci

SINTESI NORMATIVA

ATTUALITA' IN TERAPIA:

- *Boceprevir* o *telaprevir* nel trattamento dell'epatite C cronica da HCV genotipo 1
- *Dexmedetomidina*
- *Etinilestradiolo + Dienogest*
- Modifiche del prontuario:
 - Nuovi generici
 - Riclassificazioni
 - Modifica regime fornitura
 - Variazioni indicazioni

EURONEWS:

- Dall'Europa una nuova proposta di regolamento sui trials clinici
- Informazione ai cittadini europei da parte dell'industria farmaceutica

RICOMINCIAMO

Maria Font; Roberta Joppi, Luigi Mezzalana.
Dipartimento Farmaceutico ULSS 20

La chiusura del bollettino Dialogo sui Farmaci (DsF) a fine 2012 ha reso ancora più precario il panorama italiano dell'informazione indipendente sui farmaci. Ci è sembrato quindi necessario, nonostante le risorse siano assai limitate, fare ogni sforzo per proseguire l'attività d'informazione. Il Dipartimento Farmaceutico dell'ULSS 20 di Verona ha da sempre ritenuto fondamentale impegnarsi per fornire, a medici e ad altri operatori sanitari, un'informazione qualificata ed indipendente su farmaci, prodotti diagnostici e dispositivi, al fine di orientare positivamente le scelte diagnostico-terapeutiche e promuovere prescrizioni appropriate. L'attività d'informazione è entrata a far parte dei compiti del Dipartimento Farmaceutico ben prima che una norma di legge¹ la rendesse obbligatoria e ciò ha permesso di realizzare un bollettino riconosciuto e apprezzato a livello nazionale e internazionale. Con la cessazione della pubblicazione di DsF si sono perse competenze e risorse faticosamente acquisite. Tuttavia, la rete dei collaboratori, che in questi anni ha supportato la pubblicazione della rivista e le altre attività del Dipartimento Farmaceutico dell'ULSS 20, esiste ancora e quindi RICOMINCIAMO, utilizzando le modalità e i mezzi di cui disponiamo.

La nuova pubblicazione, INFOFARMA, adotta un formato elettronico, inizialmente sarà bimestrale, pubblicamente accessibile a partire dal sito web dell'ULSS 20 e destinata principalmente agli operatori di questa azienda sanitaria.

In questo numero riprendiamo l'argomento sulla nuova *Nota 13*, i cui limiti erano già stati evidenziati negli ultimi numeri di DsF. Il "*Concept paper*" che qui pubblichiamo, sottoscritto da diversi esperti a livello nazionale, descrive le maggiori criticità dell'attuale versione della Nota e propone alcuni cambiamenti. Il testo è stato inviato alla Commissione Tecnica e Scientifica (CTS) e al Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) dell'AIFA, nella speranza che si proceda ad una modifica sostanziale dei poco fortunati tentativi di aggiornamento di tale Nota (è stata appena pubblicata una terza versione²).

Un altro evento rilevante in ambito cardiovascolare riguarda la recente esclusione dalla rimborsabilità degli acidi omega-3 per la prevenzione secondaria dell'infarto miocardico.

Questa scelta, non adeguatamente documentata da parte di AIFA, è oggetto di un articolo che ha valutato in modo dettagliato le evidenze attualmente disponibili relativamente al ruolo di questi farmaci nella prevenzione secondaria.

I nuovi farmaci giunti sul mercato nei primi due mesi di quest'anno sono documentati nei rispettivi articoli. Un'attenzione particolare è stata riservata a due molecole per il trattamento dell'epatite C, che sembrano in grado di modificare la storia naturale della malattia e per le quali si prevede un forte impatto sul budget. Infine, due novità che giungono dall'Europa. Anzitutto la nuova proposta di Regolamento sulla sperimentazione clinica che la Commissione Europea sta elaborando e che, nella versione attuale presenta alcune criticità che limiterebbero in maniera importante la responsabilità che ciascuno Stato Membro è tenuto ad assumersi nella tutela dei cittadini che partecipano agli studi clinici. Il contributo qui pubblicato riporta una sintesi delle proposte che alcuni gruppi europei, tra i quali l'ISDB, hanno formulato per migliorare la bozza del Regolamento attualmente in discussione.

Viene infine presentato un aggiornamento sulla tanto discussa Direttiva europea che doveva autorizzare l'industria farmaceutica a rivolgersi direttamente ai cittadini per fornire informazioni sui farmaci erogabili su prescrizione medica e che, anziché vedere la pubblicazione, sembra essere finita su un binario morto. Almeno questa è una buona notizia!

1. Art 1 comma 4 L 425/1996
2. Determina 26 marzo 2013. Modifica alla Nota 13. Gazzetta Ufficiale n. 83 del 9 aprile 2013.

Concept Paper

per una revisione della Nota AIFA 13

di A Battaglia¹; V. Bertele²; M. Bobbio³, L. Bozzini⁴ ; V. Caimi⁵; A. Donzelli⁶; M. Font⁷; S. Giustini⁸ ; L. Mascitelli⁹ , L. Puccetti¹⁰; M.Tringali¹¹

1. MMG, Verona; 2. Istituto di Ricerca Farmacologica Mario Negri; 3. Direttore SC Cardiologia. Cuneo; 4. Farmacista, Verona; 5. Prof a contratto Medicina di famiglia. Univ Milano- Bicocca; 6. Direttore Servizi di Educazione all'Appropriatezza ed EBM-ASL di Milano; 7. Farmacista ULSS 20 Verona; 8. Medico di Medicina Generale ASL 3 Pistoia; 9. Comando Brigata Alpina "Julia", Servizio Medico; 10. Medico di Medicina Generale. Pisa; 11. Direzione Generale Sanità Regione Lombardia, ASL Pavia .

In data 27 novembre 2012 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale l'aggiornamento della Nota 13 sulla rimborsabilità delle statine [1]. Nel "Preambolo" alla Nota, gli estensori dichiarano che la modifica è stata giustificata dalle innovazioni introdotte dalla nuova linea guida ESC/EAS [2] , pubblicata posteriormente alla data di pubblicazione della precedente. Le criticità di questa nuova versione e le difficoltà di implementazione nella pratica che ne conseguono, rendono necessaria una modificazione dei criteri di rimborsabilità dei trattamenti ipolipemizzanti.

Di seguito, vengono riportate le principali criticità e le proposte per ciascuna di esse al fine di superarle. Nel documento allegato sono disponibili gli approfondimenti a supporto di ciascuna criticità.

1. Le linee guida di riferimento della nuova Nota sono documenti di qualità metodologica scarsa

Nella impostazione della nuova Nota 13, l'AIFA abbraccia esplicitamente la nuova linea guida ESC/EAS 2011 [2]. Tuttavia, la qualità metodologica di questa linea guida, sia nella versione attuale che in quella precedente, in termini di "Rigore della Elaborazione" è scarsa.

Motivazione della criticità Gli esperti del Progetto Nazionale per le Linee Guida (PNLG) assegnavano alla precedente versione ESC/EAS un punteggio AGREE pari a solo il 21% del punteggio massimo ottenibile nell'area "Rigore della Elaborazione" [3, 4, 5]. Il punteggio AGREE per la stessa area, attribuito di recente da due revisori alla nuova Linea Guida ESC/EAS 2011, scende addirittura al 13%. [§].

Proposta Impostare i criteri di rimborsabilità dei farmaci per il trattamento delle dislipidemie in base a linee guida di maggiore rigore metodologico e fondate su revisioni sistematiche di studi clinici validi, in grado di conferire legittimità alle raccomandazioni .

2. Il calcolo del rischio basale in prevenzione primaria non prevede l'utilizzo di carte del rischio per la popolazione italiana

La nuova versione AIFA della Nota 13 opera una classificazione del rischio in Prevenzione Primaria basata sul punteggio SCORE [6], proposto dalla linea guida ESC [2], invece del punteggio proposto dalle carte del rischio cardiovascolare tarate sulla popolazione italiana (progetto CUORE)[7].

Motivazioni della criticità Le proiezioni di rischio SCORE possono fornire per la popolazione italiana risultati meno attendibili di quelle CUORE, in quanto elaborate da popolazioni non italiane. SCORE, a differenza del punteggio CUORE, non fornisce il rischio assoluto di eventi cardiovascolari, ma quello di cardiovasculopatia fatale a dieci anni: ciò stravolgerà completamente le abitudini dei medici italiani, da decenni abituati a ragionare in termini di

rischio di eventi cardiovascolari e non in termini di mortalità cardiovascolare.

Proposta Un importante emendamento dell'attuale Nota 13 dovrebbe essere la reintroduzione dello strumento predittivo del rischio cardiovascolare messo a punto su dati epidemiologici nazionali (calcolo del Rischio Cuore), in quanto i risultati prodotti sono sicuramente più trasferibili alla popolazione italiana rispetto a quelli forniti da strumenti messi a punto su diversi paesi europei .

3A. I target di LDL-colesterolo consigliati non sono supportati da prove convincenti.

La nuova Nota 13 [1] raccomanda il rispetto di soglie di colesterolemia LDL (LDL-c) modellate sui livelli basali di rischio, sostenendo in pieno la teoria dei target introdotti nel 2004 dalla linea guida ATP III [8], vale a dire: 130 mg/dl per i soggetti a "rischio medio"; 100 mg/dl per i soggetti a "rischio alto", 70 mg/dl per i soggetti a rischio "molto alto" (ma solo nei soggetti in prevenzione primaria). La Nota introduce poi un'altra soglia, 115 mg/dl, specifica per i pazienti a rischio "moderato", una novità introdotta dalla Linea Guida ESC/EAS 2011 [2] . Con ciò la Nota 13 esclude dalla rimborsabilità il trattamento di soggetti caratterizzati da rischio "medio", per i quali viene comunque raccomandata la soglia di 130 mg/dl [1].

La nuova Nota ha esteso le indicazioni tanto da raggiungere i livelli prefissati di LDL-c a più di un terzo della popolazione stessa.

Motivazione della criticità La teoria dei "target" è basata sui dati di quattro ricerche [9-12] citate dalla linea guida ATP 2004 [8] e dalla linea guida AHA/ACC [13], ossia dai documenti che per primi hanno tracciato la posizione implicitamente poi accettata anche da ESC 2012 [2]. Questi studi, soddisfacendo l'ipotesi di superiorità su cui erano stati basati, hanno dimostrato che quelle statine, somministrate a quelle categorie di pazienti, a quelle dosi, e per trattamenti di quella durata, riducevano il rischio di endpoint cardiovascolari non fatali (la mortalità o non è stata testata o i risultati non sono risultati significativi). Il fatto che l' LDL-c in questi studi abbia raggiunto nel braccio di intervento i livelli illustrati (complessivamente

sotto 80 mg/dl) non autorizza ad interpretare il raggiungimento di quei livelli come obiettivo terapeutico, in quanto questi trial non avevano randomizzato “soglie”, ma statine versus comparator. Pertanto ogni illazione sull’ esistenza di un rapporto causa-effetto tra livello di colesterolemia raggiunto ed efficacia ottenuta rappresenta, in modo scorretto, una semplice interpretazione osservazionale di dati forniti dalla ricerca sperimentale [14-17].

La definizione nella Gazzetta Ufficiale di ‘soglie’ da rispettare può essere non solo poco rispondente alla realtà clinica e invasiva del giudizio clinico (che deve basarsi su riscontri oggettivi) ma anche pericolosa e fuorviante sotto l’aspetto medico legale.

Proposta Abolizione della definizione di “soglie” di LDL-c.

3 B. La relazione log-lineare tra LDL-c ed eventi e’ ancora incerta.

La linea guida ESC [2] cita ripetutamente la metanalisi CTT 2010 [18] a sostegno dell’esistenza di un rapporto log-lineare tra colesterolemia ed eventi. Tuttavia, la solidità di questo assunto non è unanimemente accettata.

Motivazione della criticità Una recente metanalisi di dati individuali ha, per esempio, dimostrato che l’azione delle statine viene spiegata solo per il 50% dall’abbattimento della LDL-c [19], rendendo implicitamente più debole la solidità dell’assunto stesso. Le tre metanalisi di dati individuali prodotte in tempi successivi dai CTT Collaborators (rispettivamente nel 2005 [20], 2010 [18] e 2012 [21]) sarebbero state caratterizzate da un enorme potenziale informativo; tuttavia, i metodi di analisi dei CTT Collaborators presentano molti e importanti limiti [22-26]. Oltre alla CTT 2012, altre metanalisi hanno esplicitamente esplorato l’esistenza di un eventuale rapporto matematico-statistico tra abbassamento del LDL-c e rischio di eventi, ma con risultati molto contraddittori [27-33]. Pertanto, allo stato delle attuali conoscenze, sembra per lo meno opinabile fare riferimento ai risultati dei metanalisti CTT [18, 20,21] per supportare la necessità di abbassare il colesterolo al di sotto di determinati target, teoria non adeguatamente supportata da prove sperimentali [14-17].

Proposta: Abolizione della definizione di “soglie” di LDL-c. La terapia con statine andrebbe riservata ai pazienti caratterizzati da profilo di rischio elevato o molto elevato, quali ad esempio quelli in prevenzione secondaria o i soggetti ancora esenti da eventi cardiovascolari ma caratterizzati da un rischio assoluto di eventi superiore al 20% in dieci anni, e ciò in quanto la letteratura a sostegno dell’efficacia delle statine ha infatti fornito risultati solidi solo per questa tipologia di pazienti.

4A. La nuova nota AIFA ha attribuito eccessiva importanza a statine di efficacia non sufficientemente documentata.

La Nota AIFA limita la rimborsabilità delle statine ad alcuni trattamenti, distinguendoli in “trattamenti di primo livello” (simvastatina, pravastatina, atorvastatina) e in “trattamenti di secondo livello” (rosuvastatina, ezetimibe-

simvastatina). Con ciò l’AIFA, di fatto, ha escluso dalla rimborsabilità fluvastatina, molecola di provata efficacia su end-point clinici CCV [34-37], ma caratterizzata da un rapporto costo-efficacia meno favorevole di altre statine generiche, mentre ha autorizzato rosuvastatina e l’associazione ezetimibe-simvastatina, la cui efficacia è stata dimostrata su end-point maggiori in circostanze molto difficili da generalizzare [38-43].

Motivazione della criticità La rosuvastatina, per esempio, ha ridotto il rischio di end-point fatali e non fatali in una casistica abbondantemente rappresentata da maschi (62%) di età medio-avanzata (mediana 66 anni, solo il 10% con età inferiore a 60 anni) , in sovrappeso (solo il 10% aveva un BMI inferiore a 25) , con elevati livelli di PCR (100%) , caratterizzati da una morbilità cardiovascolare a 10 anni pari al 14,8% [38] (appartenenti quindi ad un livello medio di rischio [6]). Gli unici altri studi in cui la rosuvastatina è stata sperimentata su end-point clinici diversi da end-point surrogati (studio AURORA [39] su pazienti in emodialisi e studio CORONA [40] e GISSI-HF [44] su pazienti anziani affetti da scompenso cardiaco) non hanno dimostrato alcun vantaggio in termini di eventi evitati o di mortalità. I dati sull’ efficacia dell’ezetimibe [41-43; 45] sono ancora più incerti.

Proposta Il ruolo di ‘farmaco di prima scelta’ va riservato a statine di provata efficacia su end-point maggiori (riduzione di eventi cardiovascolari) caratterizzate da un accettabile rapporto costo-efficacia, come simvastatina- atorvastatina- e pravastatina

4B. L’associazione ezetimibe-simvastatina è stata imposta come prima scelta nei pazienti con insufficienza renale

Questa nuova disposizione AIFA è stata certamente motivata dai risultati dello studio SHARP già citati [43] In base a tali risultati, non sembra tuttavia giustificata la raccomandazione AIFA di proporre ezetimibe-simvastatina come prima scelta nella terapia delle dislipidemie associate a insufficienza renale. Infatti l’AIFA, con questa posizione, ha dimostrato di valorizzare in pieno solo l’end-point surrogato “abbassamento della colesterolemia”.

Motivazione della criticità L’associazione ezetimibe-simvastatina, nonostante l’alto profilo di rischio basale di morte e di eventi cardiovascolari dello studio SHARP (24,3% e rispettivamente 13,4% in 5 anni) , non ha prodotto alcun risultato sulla mortalità generale e coronarica, e neppure sull’ incidenza di eventi coronarici non fatali [43] Lo studio SHARP, tra l’altro, per l’associazione ezetimibe-simvastatina non ha dimostrato nei pazienti nefropatici arruolati nella ricerca alcun beneficio sulla progressione del danno renale [46]

Vale la pena ricordare che, nel già citato studio SEAS [42], l’associazione simvastatina+ezetimibe, rispetto al comparator, era stata invece correlata ad un incremento dell’ incidenza di cancro (10,7% vs 7% p=0,01) e della mortalità specifica per cancro (3,9% vs 2,15% p=0,05). Tutte queste osservazioni rendono necessario un approfondimento sul rapporto beneficio-rischio di questo farmaco.

Alcuni esperti, proprio per l'incertezza sulla reale efficacia di ezetimibe, hanno di recente sconsigliato, in assenza di ulteriori documentazioni, il suo utilizzo routinario nella pratica clinica [47]. Sarebbe pertanto opportuno testare ulteriormente gli aspetti di safety del farmaco in studi osservazionali post marketing [48].

Proposta Non limitare la prima linea di trattamento alla associazione simvastatina+ezetimibe per i pazienti con IRC e dislipidemia, né richiedere di routine un trattamento con statine in soggetti con insufficienza renale non dislipidemi- ci, in particolare qualora coesistano condizioni croniche quali scompenso cardiaco, diabete, demenza o età molto avanzata [46].

Bibliografia

1. NOTA AIFA 13 - Gazzetta Ufficiale n. 277 Serie generale del 27.11.2012.
2. ESC/EAS 2011 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011; 32:1769-818.
3. SLNG – ISS Ipercolesterolemia: Punteggi AGREE delle Linee Guida selezionate. www.snlg-iss.it/cms/files/Tabella%20AGREE_Ipercolesterolemia.pdf
4. Battaglia A. La Nota 13 è evidence-based? criticità della nuova Nota AIFA. Dialogo sui farmaci 2011; . n.4: 158-61.
5. Garattini S . Cos'è successo con la nota 13? Editoriale Dialogo sui farmaci 2011; n.4:143
6. Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project European Heart Journal 2003; 24: 987–1003.
7. Il Progetto Cuore. Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp.
8. ATP III. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report) www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.
9. HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death early safety and efficacy experience. European Heart Journal. 1999;20:725-41.
10. TNT. LaRosa J C et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease N Engl J Med 2005;352:1425-35.
11. PROVE.IT. Cannon C. P. et al for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2004; 350:1495-504.
12. IDEAL. Pedersen TR, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 2437-45.
13. AHA/ACC 2006 Smith CS et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. Circulation 2006;113:2363-72.
14. Hayward RA et al. Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem. Ann Intern Med. 2006;145:520-30.
15. Hayward RA et al. Optimizing Statin Treatment for Primary Prevention of Coronary Artery Disease. Ann Intern Med. 2010; 152:69-77.
16. Krumholz MH and Hayward RA. Shifting views on lipid lowering therapy. BMJ 2010; 341:332.
17. Hayward RA and Krumholz MH. Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health Three Reasons to Abandon Low-Density Lipoprotein Targets : An Open Letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. Circulation 2012 <http://circoutcomes.ahajournals.org/content/5/1/2.full>.
18. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670–81.
19. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins. JAMA 2012; 307: 1302–09.
20. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–78.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012; 380: 581–90.
22. Battaglia A, Font M. Statins for people at low risk of cardiovascular disease – Correspondence. Lancet 2012; 380: 1815.
23. Battaglia A. I limiti metodologici della metanalisi CTT. Dialogo sui Farmaci 2012; n.4: 170-2.
24. Donzelli A. Statine inefficaci sulla mortalità totale in pazienti a rischio basso o medio Dialogo sui farmaci 2012; n.4: 173-4.
25. Donzelli A. Statins for people at low risk of cardiovascular disease – Correspondence. Lancet 2012; 380: 1815.
26. Mascitelli L, Goldstein MR. Statins for people at low risk of cardiovascular disease – Correspondence. Lancet 2012; 380: 1816.
27. Ray K K. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials Involving 65 229 Participants. Arch Intern Med. 2010;170:1024-31.
28. Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, Gotto AM Jr, Pasternak RC. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy.

Am J Cardiol. 2010;105:1289-96.

29. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-81.
30. O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*. 2008; 121:24-33.
31. Razzolini R, Tarantini G, Ossena G, Favaretto E, Bilato C, Manzato E, Dalla-Volta S, Iliceto S. Non-cardiovascular mortality, low-density lipoprotein cholesterol and statins: a meta-regression analysis. *Cardiology*. 2008; 109:110-6.
32. Gould AL, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther*. 2007; 29:778-94.
33. Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2006; 95:393-404.
34. AFCAPS/TEXCAP. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998; 279:1615-22.
35. LIPS. Serruys, P. W. J. C. et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287 3215-22.
36. LISA. Riegger, G. et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 1999; 144 263-70.
37. ALERT. Holdaas, H et al Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicenter, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.
38. Ridker, PM et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-207.
39. AURORA. Fellstrom BC, et al, for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360:1395-407.
40. CORONA. Kjekshus J, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61.
41. ARBITER 6-HALTS. Taylor AJ et al Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009 361:2113-22.
42. SEAS. Holme I et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial. *Am J Cardiol*. 2010;105:1802-8.
43. SHARP. Baigent C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:2181-92.
44. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF Trial): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1231-9.
45. Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Role of ezetimibe in the prevention of cardiovascular disease: absence of evidence. *Arch Med Res* 2010; 41:649-50.
46. Mascitelli L, Goldstein MR. Benefits of lowering cholesterol in chronic kidney disease. Correspondence. *Lancet* 2011 378 :1376.
47. Doggrel SA. The ezetimibe controversy – can this be resolved by comparing the clinical trials with simvastatin and ezetimibe alone and together?. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1469-80.
48. Battaglia A, Giustini SE, Merlino G. Alcune osservazioni sullo studio SHARP. *Dialogo sui farmaci* 2012; n.4: 175-8.
49. Newson RS et al. Association Between Serum Cholesterol and Noncardiovascular Mortality in Older Age *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1779-85.

§. Alessandro Battaglia e Saffi Ettore Giustini, materiale non pubblicato)

L'IMPROVVISA ESCLUSIONE DALLA RIMBORSABILITÀ DEGLI ACIDI GRASSI POLINSATURI OMEGA-3.

Nessuna spiegazione da parte dei decisori.

Luigi Bozzini¹; Maria Font²

1.Farmacista. Verona. 2. Farmacista ULSS 20 Verona

La recente esclusione degli acidi grassi polinsaturi omega-3 per la prevenzione di eventi cardiovascolari è stata motivata dai risultati di recenti metanalisi che hanno dimostrato come la supplementazione con acidi grassi polinsaturi omega-3 non è efficace nel prevenire in modo significativo gli eventi cardiovascolari in pazienti con storia di malattia cardiovascolare. In base agli ultimi studi, la questione potrebbe non essere ancora chiusa.

L'utilizzo degli acidi grassi polinsaturi omega-3 (acido eicosapentaenoico ed acido docosaesaenoico) per la prevenzione di eventi cardiovascolari è stato sostenuto da una serie di studi e confutato da altri. Anche se il meccanismo d'azione di tali sostanze non è chiaro, si ipotizza che il loro effetto favorevole possa dipendere dalla loro capacità di ridurre i valori dei trigliceridi, prevenire gravi aritmie, ed anche di diminuire l'aggregazione piastrinica e la pressione arteriosa¹.

Numerose linee guida predisposte da società scientifiche ne hanno consigliato finora l'impiego in pazienti infartuati, sia come farmaci o integratori, oppure attraverso gli alimenti. Alcune agenzie regolatorie nazionali europee hanno concesso l'autorizzazione agli omega-3 per modificare il rischio cardiovascolare, mentre la FDA ha approvato il loro impiego solo in caso di ipertrigliceridemia franca.

In Italia le specialità medicinali a base di omega-3 (*Esapent*®, *Eskim*®, *Seacor*®), oltre che per gravi dislipidemie (iperlipidemia familiare combinata, iperchilomicronemie e ipertrigliceridemia severa), sono state autorizzate in caso di pregressa storia di infarto miocardico, e la loro cessione gratuita per tale indicazione è stata garantita per quasi un decennio dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). E' infatti dalla fine del 2004 che gli omega-3 sono stati inclusi nel Prontuario Terapeutico anche per la prevenzione secondaria dopo infarto, e fino al 2011, per essere spedibili gratuitamente, bastava riportare sulla ricetta la dizione "Nota 13" (in cui erano inclusi). A partire da

tale anno, mentre l'indicazione relativa alle dislipidemie gravi continuava ad essere regolamentata dalla Nota 13, l'indicazione "prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto del miocardio" era soggetta alla sola valutazione clinica del medico e consentiva la prescrizione di tali farmaci senza più nessuna dicitura limitativa da porre in ricetta.

Un recente comunicato AIFA, pubblicato in G.U. n. 50 del 28 febbraio 2013, ha disposto l'esclusione dalla rimborsabilità dal SSN dei medicinali appartenenti alla classe omega-3, se prescritti "per la prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto del miocardio". In termini pratici, la disposizione comporta che non è più possibile spedire a carico del SSN prescrizioni di specialità medicinali a base di omega-3 prive della Nota 13, dal momento che la rimborsabilità resta esclusivamente per alcune dislipidemie familiari e, precisamente: iperlipidemia familiare combinata (solo come trattamento di 2° livello), iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie, (sia in primo livello da soli che in secondo livello, associati a fibrati); iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave che presentino livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dl.

Il comunicato conciso, di poche righe, apparso in GU non fa alcun riferimento e non dà alcuna spiegazione delle motivazioni che hanno spinto la Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA a prendere la decisione di non concedere più gratuitamente medicinali di così ampia prescrizione e spesa (vedi **Tabella 1**).

Tabella 1. Numero di confezioni di specialità a base di omega-3 (*Esapent*®, *Eskim*®, *Seacor*®) prescritte in Italia e nel Veneto negli anni 2011 e 2012, loro spesa al pubblico e a carico del SSN.

	n. confezioni		spesa al pubblico		spesa netta SSN	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
TOTALE ITALIA	11.615.742	11.755.144	215.007.386	217.587.697	193.667.631	195.514.937
TOTALE VENETO	759.765	796.431	14.063.250	14.741.938	12.982.507	13.578.313

Di seguito si avanzano alcune ipotesi di natura scientifica (e forse economica) per tentare di rendere comprensibili i motivi della risoluzione AIFA, raccontando brevemente la storia farmacologica degli

omega-3. In particolare, si presentano in modo schematico gli studi e i risultati più significativi, a favore o non favorevoli verso tali farmaci, che si sono succeduti negli ultimi 30 anni

1980: L'interesse nei confronti degli acidi grassi polinsaturi omega-3 risale ad alcuni dati epidemiologici riportati, oltre 30 fa, da ricercatori danesi sugli Inuit, popolazione eschimese della Groenlandia². In base a tali dati, si ipotizza un'associazione tra bassa incidenza di malattie cardiovascolari, diabete, sclerosi multipla, asma bronchiale di questa popolazione e le abitudini alimentari. Secondo gli studiosi, l'alimentazione degli Inuit, povera di verdura e frutta, comprende un elevato consumo di pesce, di carne di foche e trichechi (che a loro volta si nutrono di pesce), tutti alimenti ricchi di acidi grassi omega-3.

1989: E' pubblicato il primo trial randomizzato che ha valutato gli effetti del consumo di pesce sui decessi per malattie cardiache e per ogni causa³. All'incirca 2000 uomini con storia di infarto del miocardio sono randomizzati a tre diverse strategie dietetiche (diminuzione dei grassi saturi, aumento delle fibre, aumento del consumo di pesce grasso: sgombri, aringhe, sardine, salmone, trota, ecc.). In quanti è stato consigliato di mangiare almeno due porzioni (200-400 g) di pesce alla settimana oppure di assumere tre capsule al giorno di olio di pesce (0,5 g), già entro 4 mesi dall'inizio dello studio si è osservata, rispetto ai gruppi di controllo, una riduzione del 29% della mortalità cardiaca e per ogni causa. Sorprendentemente però, nel gruppo alimentato con pesce, non viene riscontrata nessuna riduzione significativa dell'incidenza di recidive di infarto miocardico non fatale, una caratteristica riscontrata anche nello studio GISSI-Prevenzione⁴. Questi effetti, apparentemente discordanti tra eventi fatali e non fatali, sono spiegati ipotizzando che gli acidi grassi polinsaturi, piuttosto che agire come antitrombotici o anti-arteriosclerotici, siano in grado di ridurre il rischio di aritmie fatali³. Dieci anni dopo l'inizio dello studio è effettuata un'altra analisi sulle condizioni dei pazienti. Nonostante il gruppo di intervento assumesse ancora quantità leggermente superiori di pesce rispetto ai controlli, l'impatto positivo iniziale della dieta a base di omega-3 era scomparso ed i pazienti di tale gruppo mostravano un rischio ancora maggiore di morte cardiovascolare rispetto al gruppo di controllo⁵.

1995: Alla medesima ipotesi di aritmie gravi responsabili di mortalità cardiaca sono pervenuti alcuni autori (Siscovick et al) di uno studio retrospettivo caso/controllo in cui veniva valutato se l'assunzione di cibo e i livelli di omega-3 nel sangue erano associati al rischio di arresto cardiaco primario⁶.

1998: US Physicians' Health Study è uno studio di coorte prospettico, in cui è indagato il rischio di decesso cardiaco improvviso in 20.000 medici americani, di sesso maschile, in apparente stato di salute⁷. Sia questo studio sia quello di Siscovick et al.⁶ dimostrano una riduzione (circa 50%) del rischio relativo associato al consumo di pesce una volta la settimana. Riduzioni addirittura dell'81-90% sono

osservate nei partecipanti con concentrazioni ematiche di acidi grassi n-3 nel quartile più alto^{7,8}.

1999: Compare su *Lancet* uno studio randomizzato multicentrico, in aperto, della durata di 42 mesi, realizzato in Italia su 11.324 pazienti con infarto miocardico recente (entro 3 mesi), denominato GISSI-Prevenzione⁹. Le conclusioni di questo studio sono che "l'assunzione per un periodo di 3,5 anni di un grammo al giorno di n-3 PUFA migliora in modo significativo la prognosi dei pazienti reduci da infarto; il beneficio consiste in una riduzione relativa del 15% degli eventi inclusi nell'end-point primario di mortalità totale, reinfarto e ictus. Questo beneficio è dovuto quasi completamente alla riduzione del numero dei decessi (20%)"¹⁰. Il trattamento riduce anche la mortalità ospedaliera per infarto del miocardio del 30%

2003: E' pubblicato lo studio DART-2¹¹, condotto su 3.114 pazienti cardiopatici (angina instabile), progettato per dimostrare che il principale effetto benefico degli omega-3 è riconducibile ad una loro presunta azione antiaritmica. I risultati però non solo smentiscono questa ipotesi, ma anzi dimostrarono un significativo aumento della mortalità totale, in particolare quando gli omega-3 sono stati assunti come supplemento dietetico piuttosto che con la sola dieta.

Anche sulla base di questo studio, l'AIFA le introduce nella 2004 la Nota 13, precisando che i suddetti farmaci sono rimborsabili "limitatamente alle condizioni di dislipidemia familiare ed in prevenzione secondaria, cioè in soggetti con pregresso infarto del miocardio".

Compaiono numerosi articoli su giornali medici e laici, in cui è fortemente promosso il consumo di pesce, considerato una delle componenti chiave di una dieta cardioprotettiva. Gli individui sani sono incoraggiati ad alimentarsi con pesce grasso almeno due volte alla settimana. Sono pubblicati studi che mostrano come il consumo regolare di integratori a base di omega-3 siano in grado di ridurre le aritmie cardiache, la disfunzione endoteliale, i livelli circolanti di trigliceridi, e altro. Tali risultati promuovono la predisposizione di linee guida che consigliano l'impiego degli omega-3 in persone con preesistente malattia coronarica o alti livelli di trigliceridi.

2006: Il British Medical Journal pubblica una revisione sistematica¹², in cui sono raccolti e analizzati i dati di 48 studi clinici randomizzati e di 41 studi di coorte relativi a oltre 36.000 adulti. Tale popolazione, a rischio o meno di malattie cardiovascolari, doveva aver assunto omega 3 per un periodo di almeno sei mesi. Gli studi di coorte inclusi valutano l'assunzione degli omega 3 associandola a esiti clinici importanti (come la mortalità) per un periodo di almeno sei mesi. Obiettivo della metanalisi era di studiare l'impatto degli omega-3 su mortalità totale, incidenza di cancro e malattie cardiovascolari in un ampio spettro di individui, dalla persona sana a basso rischio, a quella ad alto rischio cardiovascolare, fino al cardiopatico già vittima di infarto o di scompenso cardiaco; inoltre, di valutare sia

gli effetti degli omega-3 assunti con la dieta che con integrazione farmacologica. La conclusione a cui giunge la metanalisi è che né la mortalità globale, né l'incidenza degli eventi cardiovascolari risultano ridotti in modo statisticamente significativo dall'assunzione degli omega 3.

2007: In un decennio sono condotti oltre un migliaio di studi sugli omega-3 per dimostrare la loro efficacia ed utilità clinica non solo nella prevenzione di malattie cardiovascolari (aritmie, recidive post-infarto, insufficienza cardiaca) ma anche in obesità, depressione, declino delle capacità cognitive, cancro e alcune malattie degenerative come l'Alzheimer.

Una ricerca di grandi dimensioni è lo studio JELIS¹³ su 18.645 giapponesi ipercolesterolemici (colesterolo totale ≥ 250 mg/dL), randomizzati a ricevere omega-3 associato ad una statina oppure solo statina. L'end-point primario è rappresentato da qualsiasi evento coronarico maggiore: morte cardiaca improvvisa, infarto fatale e non fatale, angina instabile, angioplastica, stent, by-pass coronarico. Lo studio dimostra che l'integrazione con omega-3 può portare ad una diminuzione del rischio di angina del 24% e di malattie coronariche non letali del 19%.

2008: Sono pubblicati i risultati di un nuovo studio italiano (GISSI-Heart Failure)¹⁴ sugli omega-3, randomizzato controllato con placebo a doppio cieco, finalizzato a valutare se tali farmaci fossero in grado di migliorare mortalità e morbilità in una popolazione di pazienti (n = 7046) con scompenso cardiaco di qualsiasi origine. I pazienti venivano randomizzati (1:1) a ricevere 1 g/die di omega-3 o placebo (PLA). Consentita era la somministrazione di rosuvastatina (10 mg/die), oltre alle terapie standard con ACE-inibitori o sartani, beta-bloccanti, diuretici, ASA, spironolattone, anticoagulanti. In un periodo di follow-up della durata media di 3,9 anni, 955 (27%) sono state le morti per tutte le cause nei pazienti del gruppo omega-3 e 1014 (29%) nel gruppo placebo. 1981 (57%) pazienti del gruppo omega-3 e 2053 (59%) del gruppo placebo sono morti o ricoverati per motivi cardiovascolari. In conclusione, il trattamento con omega-3 fornisce un modesto beneficio nel ridurre la mortalità totale e il ricovero ospedaliero per cause cardiovascolari in pazienti con scompenso cronico trattati con terapie standard ottimali.

2010: OMEGA¹⁵ è uno studio randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco, multicentrico, in cui sono testati gli effetti degli omega-3 (1 g/die per 1 anno) sull'incidenza di morte cardiaca improvvisa in quasi 4.000 soggetti sopravvissuti a infarto acuto del miocardio. La somministrazione degli omega-3 è attuata in aggiunta ai trattamenti previsti secondo le linee guida in vigore. End point secondari sono la mortalità totale e gli eventi clinici non fatali¹³. I risultati di tale indagine sono del tutto diversi dalla precedente. Nel corso di un follow-up di un anno, le percentuali di eventi sono nel gruppo trattato con omega-3 e gruppo di controllo, rispettivamente: morte

cardiaca improvvisa, 1,5% in entrambi; mortalità totale, 4,6% e 3,7%; gravi eventi avversi cerebrovascolari e cardiovascolari, 10,4% e 8,8%. In conclusione, il trattamento dell'infarto miocardico acuto secondo le linee guida previste ha come risultato una bassa incidenza di morte cardiaca improvvisa e di altri eventi clinici cardiovascolari nel corso di un anno di follow-up. Non si dimostra che tale incidenza possa essere ulteriormente ridotta dall'impiego di acidi grassi omega-3.

2010: Un altro ampio studio, ALPHA-OMEGA¹⁶, multicentrico, in doppio cieco, sugli omega-3 condotto su 4837 pazienti con storia di infarto miocardico, età compresa tra i 60 e gli 80 anni, trattati per circa 40 mesi con omega-3, oppure acido alfa-linoleico, oppure omega-3 più acido alfa-linoleico, oppure placebo. Alla conclusione dello studio non viene osservato nessun beneficio degli omega-3 su eventi cardiovascolari maggiori (end point primario), che includevano malattie cardiovascolari fatali e non fatali ed interventi cardiovascolari come l'angioplastica coronarica e il bypass¹⁵.

2012: Una metanalisi¹⁷ di 14 studi randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo, coinvolge in totale oltre 20.000 pazienti con storia di malattia cardiovascolare. In tutti i gli studi, i pazienti avevano assunto gli omega-3 per almeno un anno. L'indagine dimostra che l'apporto di omega-3 non riduce il rischio di eventi cardiovascolari complessivi, di mortalità per ogni causa, morte cardiaca improvvisa, infarto miocardico, scompenso cardiaco, TIA o ictus. Non è inoltre osservato alcun effetto preventivo significativo in analisi per sottogruppi di pazienti. In conclusione, gli omega-3 non mostrano la loro utilità clinica nel prevenire eventi cardiovascolari in pazienti con storia di malattia cardiovascolare.

Nel settembre 2012, su JAMA è pubblicata una nuova metanalisi¹⁸, sempre basata sulla revisione di studi clinici randomizzati, con l'obiettivo di verificare se gli omega-3 sono in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori negli adulti (mortalità globale, mortalità per cause cardiache, morte improvvisa, infarto miocardico ed ictus)¹⁷. La revisione prende in esame studi che hanno confrontato gli omega-3, assunti in forma di dieta o di supplementazione, con un'altra dieta o placebo, in contesti primari o secondari di prevenzione delle malattie cardiovascolari. La durata minima del trattamento è di 1 anno. Sono considerati 20 studi controllati, randomizzati, con più di 68.000 pazienti, età media 68 anni, durata media del trattamento 2 anni. I risultati dell'indagine mostrano che, rispetto ai trattamenti di controllo, l'apporto supplementare di omega-3 non è in grado di ridurre in maggior misura la mortalità per tutte le cause o quella cardiaca, la morte improvvisa, l'infarto miocardico o l'ictus (Tabella 2).

Un commento ironico e pungente che ha fatto seguito a questa metanalisi¹⁹ afferma, tra l'altro, quanto di seguito riportato.

“Nel 2002, l’American Heart Association ha raccomandato ai soggetti con malattia coronarica di mangiare pesce due volte alla settimana per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari maggiori¹. Nel 1989, uno studio nutrizionale (DART) ha dimostrato che pazienti con infarto miocardico acuto, assegnati in modo casuale a un trattamento a base di due piatti di pesce a settimana o a tre pillole di olio di pesce al giorno, presentavano un 29% in meno di mortalità per tutte le cause di morte (in prevalenza, decessi per ischemia cardiaca). Nel 1999, GISSI-Prevenzione, uno studio in aperto di 3,5 anni, randomizzato, sulla supplementazione di olio di pesce entro 3 mesi dopo infarto miocardico acuto, ha evidenziato che l’apporto suppletivo aveva ridotto del 17% la morte cardiovascolare e del 26% quella cardiovascolare ischemica. Nella più vasta indagine sulla supplementazione di olio di pesce, JELIS, uno studio giapponese, in aperto, di prevenzione primaria e secondaria, è emersa una diminuzione di eventi coronarici maggiori, particolarmente in sottogruppi di persone con coronaropatie. Attualmente, è in aumento il trattamento preventivo della patologia coronarica con statine, antitrombotici,

β -bloccanti e ACE-inibitori, probabilmente a spiegazione della mancanza di effetto degli oli di pesce osservato in due studi recenti di prevenzione secondaria post-infarto del miocardio, della durata di 1 anno (OMEGA) e 3,4 anni (Alpha-Omega). Studi molto più grandi possono ora essere necessari per dimostrare qualche effetto preventivo residuale degli oli di pesce. Tutto ciò potrà aumentare considerevolmente i numeri delle persone da trattare per prevenire un ulteriore evento, così come la quantità di pesce che dovrà essere ammazzato, peggiorando il disastro ecologico conseguente ad una rapida diminuzione della popolazione ittica mondiale (di cui si stima che, nel 2005, il 50% sia stato del tutto sfruttato)². Tenuto conto di questa e di altre metanalisi negative, il nostro compito dovrebbe essere quello di riuscire a fermare la supplementazione altamente promossa e commercializzata di olio di pesce in tutti i nostri pazienti, incoraggiando l’impiego a lungo termine di farmaci oggi disponibili, di provata efficacia preventiva, più potenti e meno costosi”.

Tabella 2. Percentuali di eventi in pazienti trattati con supplementazione di omega-3 vs gruppi di controllo (cure standard o nessun trattamento) in adulti¹⁹

Outcome clinici	Numero studi (Numero pazienti)	Percentuali ponderate di eventi		RRR (IC 95%)	NNT
		Omega-3	Controllo		
Mortalità per ogni causa	17 (63.279)	9,8%	10,2%	4% (-2 - 9)	NS
Mortalità cardiaca	13 (56.407)	5,8%	6,4%	9% (2 - 15)	NS
Morte improvvisa	7 (41.751)	2,3%	2,6%	13% (-1 - 25)	NS
Infarto del miocardio	13 (53.875)	2,9%	3,3%	11% (-4 - 24)	NS
Ictus	9 (52.589)	2,9%	2,8%	5% (-7 - 18)	NS

2013: Sono pubblicati nuovi dati del GISSI-HF²⁰ (vedi 2008) in cui sono state indagate le possibili correlazioni degli omega-3, somministrati con la dieta o come integratori, a biomarker di infiammazione, metabolismo e stress cardiaci alterati in caso di scompenso cardiaco cronico. Valutata in particolare è stata la pentraxina 3, in grado di predire morbimortalità nei pazienti scompensati. Lo studio ha misurato i livelli di omega-3 circolanti al basale e dopo 3 mesi in 1.203 soggetti scompensati, arruolati nel GISSI-HF e randomizzati a ricevere omega-3 1g/die o placebo. Prima dell’apporto supplementare, è stato osservato che i livelli di omega-3 circolanti in soggetti con scompenso cronico dipendono principalmente dal consumo di pesce e sono inversamente correlati ai

marker infiammatori e alla gravità della malattia. Il trattamento per tre mesi con omega-3 ha marcatamente aumentato i livelli di acido eicosapentaenoico (EPA) ed acido docosaesaenoico (DHA) circolanti, indipendentemente dalla dieta ittica, abbassando i livelli di pentraxina-3. Livelli bassi di EPA sono risultati correlati ad un aumento della mortalità totale. E’ pubblicato uno studio di coorte prospettico²¹, finanziato dal National Institutes of Health - USA, progettato per studiare la possibile correlazione tra valori di omega-3 totali, e dei suoi componenti fosfolipidici: acido eicosapentaenoico (EPA), acido docosapentanoico (DPA), acido docosaesaenoico (DHA), con mortalità totale e mortalità causa specifica in soggetti anziani sani non

riceventi apporto supplementare di omega-3. Hanno partecipato allo studio 2.692 americani, età media 74 anni (± 5 anni), senza evidente patologia coronarica, ictus o scompenso cardiaco al basale. Nel 1992 sono stati determinati i loro valori di acidi grassi fosfolipidici e i fattori di rischio cardiovascolare, e successivamente, fino al 2008, ne è stato stimato il rapporto con mortalità totale e mortalità causa specifica, insorgenza di coronaropatia fatale e non fatale e di ictus. Nel corso di 30.829 anni/persona, si sono verificati 1.625 decessi (tra cui 570 cardiovascolari), 359 eventi coronarici mortali e 371 non fatali, 130 ictus fatali e 276 non fatali. Dopo aggiustamento, i livelli plasmatici più elevati dei biomarker omega-3 sono stati associati alla mortalità totale più bassa, con HR del quintile estremo di 0,83 per EPA, di 0,77 per DPA, di 0,80 per DHA, e di 0,73 per gli omega-3 totali. Il rischio più basso è stato largamente attribuibile a minori decessi cardiovascolari rispetto ai non cardiovascolari. Gli individui che presentavano livelli difosfolipidi omega-3 nel quintile superiore, dopo i 65 anni, sono vissuti in media 2,22 anni in più (IC, 0,75 – 3,13 anni) rispetto a quelli del quintile inferiore.

In conclusione, negli anziani livelli più elevati in circolo di acidi grassi omega-3 e dei suoi singoli componenti si associano ad una mortalità totale più bassa, in particolare per coronaropatie.

2014... Oltre trent'anni di studi, trial, metanalisi non hanno ancora chiarito quale sia la relazione reale tra omega 3 e protezione cardiovascolare. Leggendo la letteratura in merito si osserva che si susseguono, alternandosi, valutazioni favorevoli e non favorevoli di questi prodotti, sollevando facili entusiasmi ed altrettante frustrazioni. Si afferma che, a livello cardiovascolare, gli omega 3 agiscono come antiaritmici, ipotrigliceridemizzanti, antitrombotici, antinfiammatori; ed inoltre sono descritti loro effetti benefici in soggetti con asma, artrite reumatoide, psoriasi, morbo di Crohn, depressione, schizofrenia, Alzheimer, neoplasie. Probabilmente i dati disponibili per vantare tutte queste utilità sono, purtroppo, ancora scarsi e necessitano ulteriori studi per chiarire quale sia la reale collocazione in terapia degli omega 3, in primo luogo, di quella cardiovascolare.

Riferimenti bibliografici

1. Saravanan P et al. *Lancet*. 2010;376:540-50
2. Bang HO et al.. *Am. J Clin Nutr* 1980; 33:2657-61
3. Burr ML et al. *Lancet* 1989; 2:757-61.
4. Marchioli R et al. *Circulation* 2002; 105:1897–903.
5. Ness AR et al: *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 512-518
6. Siscovick DS et al.. *JAMA* 1995; 274: 1363-7.
7. Albert CM et al.. *JAMA* 1998; 279: 23-8 ---
8. Albert CM et al.. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
9. GISSI-Prevenzione Investigators. *Lancet* 1999; 354: 447-455

10. GISSI Risultati In http://www.gissi.org/gissip/T_Risultati.php. Accesso marzo 2013.
11. Burr ML et al. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 193-200.
12. Hooper L et al. *BMJ* 2006; 332: 752-60.
13. Yokoyama M et al. *Lancet* 2007; 369:1090-98.
14. Tavazzi L e al. *Lancet* 2008; 372: 1223-30
15. Rauch B et al.. *Circulation* 2010; 122: 2152-59.
16. Kromhout D et al for the Alpha Omega Trial Group. *N Engl J Med*. 2010;363:2015-26.
17. Kwak SM et al for Korean Meta-analysis Study Group. *Arch Intern Med*. 2012;172:686-94.
18. Rizos EC et al. *JAMA*. 2012; 308:1024-33.
19. Smith DA. ACP Journal Club.. *Ann Intern Med*. 2012; 157: JC6-5
20. Masson S et al.. *Am Heart J* 2013; 165:208-215.e4
21. Mozaffarian D et al.. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 515-525

INFORMARE I PAZIENTI:

ALIMENTARSI CORRETTAMENTE PER EVITARE ATTACCHI CARDIACI

Niente integratori a base di omega-3.

Da *La revue Prescrire*, Giugno 2012.

L'alimentazione cosiddetta "mediterranea" è raccomandata alle persone che hanno avuto accidenti cardiaci. Pare che sia utile anche per quanti non ne hanno mai sofferto.

Diminuire il rischio di un nuovo attacco cardiaco.

Le arterie coronarie alimentano il cuore. Quando sono intasate, allora provocano un dolore cardiaco (angina) o attacco cardiaco (infarto del miocardio).

Tra le persone che hanno già avuto un "accidente coronarico", l'alimentazione può svolgere un ruolo importante per evitare un altro attacco di cuore. Numerose indagini e studi sono a favore di una dieta chiamata mediterranea, che sembra ridurre il rischio di nuovi eventi cardiaci e il rischio di morte.

Ad esempio, in uno studio realizzato in Francia, su 100 persone che hanno avuto un infarto del miocardio o un attacco anginoso e che hanno adottato questa dieta, sono state salvate ogni anno circa due vite.

Risulta che l'alimentazione mediterranea permette di ridurre i rischi cardiaci anche in persone che non hanno mai avuto un accidente coronarico.

L'ALIMENTAZIONE RACCOMANDATA:

Le modificazioni alimentari consigliate sono di seguito riportate.

- Aumentare il consumo di cereali: pane, pasta, riso, semolino, ecc.
- Aumentare il consumo di verdure, senza dimenticare le radici e i tuberi commestibili (patate, carote, ecc.) e i legumi (fagioli, piselli, ecc).
- Aumentare il consumo di frutta, compresa quella secca (noci, nocciole, mandorle, ecc.).

- Utilizzare l'olio di oliva come principale fonte di grassi, sia per le insalate o per i cibi da cuocere, ed eventualmente sostituire il burro e la panna con una margarina a base di colza.
- Mangiare alimenti "non grassi", come pollame e pesce con moderazione, riducendo il consumo di carni "grasse", come manzo, agnello o maiale.
- Consumare formaggi e yogurt in quantità moderata.
- Bere possibilmente quantità moderate di vino (dell'ordine di un bicchiere al giorno).

NIENTE INTEGRATORI A BASE DI OMEGA-3:

Una delle conseguenze della dieta mediterranea è un aumento del consumo di certi grassi denominati "omega 3". In commercio esistono capsule contenenti olio di carni di pesce (ricco di omega-3). Ma il loro uso ha dato risultati contrastanti. In alcuni studi gli accidenti cardiaci sono diminuiti, ma in altri il rischio cardiaco e quello di morte improvvisa sono aumentati.

Le capsule di olio di pesce possono provocare nausea e vomito. Potrebbero anche aumentare il rischio di sanguinamento. E si ignorano gli effetti a lungo termine di sostanze inquinanti contenute in oli di carne di pesce. Pertanto, niente integratori a base di omega-3 ed adottare una alimentazione cosiddetta mediterranea.

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. dal 01.01.2013 al 28.02.2013

SANITÀ DIGITALE

E' stato ripubblicato in G.U. il testo del decreto legge, coordinato con la legge di conversione, in vigore dal 11.01.2013, recante "ulteriori misure urgenti per la crescita del Paese"

La **sezione IV** è dedicata alla sanità digitale.

Fascicolo sanitario elettronico (FSE) (art. 12)

Il FSE è l'**insieme dei dati e documenti digitali**

di tipo sanitario e socio-sanitario generati da eventi clinici presenti e trascorsi riguardanti l'assistito. Il FSE, **istituito dalla regioni e province autonome**, è alimentato in maniera continuativa dai soggetti che prendono in cura l'assistito nell'ambito del SSN e dei servizi socio-sanitari regionali, nonché, su richiesta del cittadino, con i dati medici in possesso dello stesso.

Il FSE può essere alimentato esclusivamente sulla base del **consenso libero e informato da parte dell'assistito.**

La consultazione dei dati e documenti presenti nel FSE può essere realizzata solo con il consenso dell'assistito e sempre nel rispetto del segreto professionale, salvo i casi di emergenza sanitaria.

Entro 90 giorni dall'entrata in vigore della legge di conversione dovranno essere stabiliti: i contenuti del FSE, le **responsabilità** e i **compiti** dei soggetti coinvolti, i **sistemi di codifica dei dati**, le garanzie e le misure di sicurezza da adottare nel **trattamento dei dati**, le **modalità di accesso**, la definizione e le relative modalità di attribuzione di un **codice identificativo univoco dell'assistito**, i **criteri per l'interoperabilità del FSE a livello regionale, nazionale ed europeo.**

Prescrizione medica e cartella clinica digitale (art. 13)

Entro 6 mesi dalla data di entrata in vigore del decreto le regioni e le province autonome sono tenute a provvedere alla graduale sostituzione delle **prescrizioni** in formato cartaceo con quelle equivalenti in **formato elettronico**, in percentuali che **non dovranno risultare inferiori al 60% nel 2013, al 80% nel 2014 e al 90% nel 2015.**

Dal 1 gennaio 2014 le prescrizioni farmaceutiche generate in formato elettronico sono valide su tutto il territorio nazionale nel rispetto delle disposizioni che regolano i rapporti economici tra le regioni, le Asl e le strutture convenzionate che erogano prestazioni sanitarie, fatto salvo l'obbligo di compensazione tra regioni del rimborso di prescrizioni farmaceutiche relative a cittadini di regioni diverse da quelle di residenza.

Inoltre, sempre dal 1 gennaio 2014, il **sistema per la tracciabilità delle confezioni dei farmaci erogate dal SSN** basato su fustelle cartacee è integrato, ai fini del rimborso delle quote a carico del SSN, da un sistema basato su tecnologie digitali.

A decorrere dal 10 gennaio 2013, la **conservazione delle cartelle cliniche** può essere effettuata **anche solo in forma digitale.**

- Testo coordinato del Decreto Legge n. 179 del 18.10.2012 in G.U. n. 9 del 11.01.2013 (supplemento ordinario n. 04)

SPERIMENTAZIONE CLINICA

Dal 13 gennaio 2013 è in vigore la Determina AIFA che definisce le **modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali** a seguito del **trasferimento della funzione dell'Autorità Competente** dall'ISS all'AIFA, per quanto concerne i **farmaci di nuova istituzione** (dal 14 settembre 2012), e dal Ministero della Salute all'AIFA, per quanto concerne i **medicinali biotecnologici, i medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica, compresa la terapia cellulare xenogena, nonché tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati** (dal 11 novembre 2012).

Le richieste di autorizzazione relative a tutte le sperimentazioni cliniche dei medicinali, degli emendamenti sostanziali apportati alle sperimentazioni, della dichiarazione di avvio e conclusione per ogni centro clinico, della dichiarazione di conclusione generale dello studio e dei risultati, sono trasmesse con la documentazione prevista all'AIFA tramite l'**Osservatorio nazionale sulla Sperimentazione clinica (OsSC).**

I comitati etici continuano a ricevere e convalidare la documentazione, anche in formato cartaceo, in accordo a quanto previsto dalla **lista di controllo Ia**, allegata alla determina in questione, e **Ib**, allegata al decreto del Ministero della salute 51/2007 (appendice 5).

La convalida nel OsSc delle domande di sperimentazione di fase I, II, III, IV, sulla documentazione di pertinenza, è di competenza dell'AIFA.

Fino all'adozione del decreto del Ministero della Salute l'AIFA, allo scopo di garantire il corretto svolgimento delle attività in questione, per le sperimentazioni cliniche di fase I si avvale dell'ISS, che continua ad operare secondo le **previgenti procedure.**

- Determina del 07.01.2013 in G.U. n. 10 del 12.01.2013

- Testo del Decreto Legge n. 158 del 13.09.2012, coordinato con la Legge di conversione n. 189 del 08.11.2012 in G.U. n. 263 del 10.11.2012 - Suppl. Ordinario n. 201

STUPEFACENTI: INSERIMENTO DEI MEDICINALI A BASE DI CANNABIS NELLA TABELLA II, SEZIONE B

Il 23 febbraio 2013 è entrato in vigore il decreto del Ministero della Salute che inserisce nella **tabella II, sezione B**, i medicinali di origine vegetale a base di **Cannabis** (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte).

Le preparazioni magistrali contenenti Cannabis sono pertanto allestibili dietro presentazione di **Ricetta Non Ripetibile.** La **materia prima** deve essere acquistata mediante l'utilizzo del **Buono-Acquisto** e, **sia la materia prima che le eventuali preparazioni** devono essere trascritte sul **Registro di entrata e uscita** degli stupefacenti e delle sostanze psicotrope.

- Decreto del 23.01.2013 in G.U. n. 33 del 08.02.2013

PERIODO MINIMO DI VALIDITÀ DELL'ATTESTATO DI ESENZIONE DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO DELLE PRESTAZIONI SANITARIE

E' stato emanato il decreto ministeriale che individua il **periodo minimo di validità dell'attestato di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie** per ciascuna delle malattie croniche e invalidanti di cui al d.m. 28 maggio 1999, n. 329, e successive modificazioni e integrazioni.

Le Aziende sanitarie locali non sono tenute a revocare gli attestati che hanno una durata diversa da quella fissata dal decreto ma **rilasceranno i nuovi attestati, con validità non inferiore a quella fissata, "in occasione del rinnovo degli attestati già in possesso degli aventi diritto"**. Le Regioni hanno facoltà di fissare periodi di validità dell'attestato diversi, ma mai inferiori a quelli indicati nel decreto.

L'allegato al decreto riporta: il codice ICD9CM e la definizione della specifica condizione clinica o forma morbosa; il codice di esenzione completo di codifica ICD9CM e la patologia cronica oggetto di esenzione cui afferisce; la durata minimi di validità dell'attestato.

- Decreto del 23.11.2012 in G.U. n. 33 del 08.02.2013

LEGGE 648/96

A partire dal 1 marzo 2013 il medicinale **Bosentan è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96** per l'indicazione "Trattamento dell'ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica (IPCTE) inoperabile mediante intervento chirurgico di Endoarteriectomia Polmonare (EAP), IPCTE persistente dopo intervento chirurgico di EAP inefficace o recidiva di IPCTE dopo intervento chirurgico di EAP efficace ma non ripetibile".

- Determina del 12.02.2013 in G.U. n. 50 del 28.02.2013

ATTUALITÀ IN TERAPIA

BOCEPREVIR O TELAPREVIR NEL TRATTAMENTO DELL'EPATITE C CRONICA DA HCV, GENOTIPO 1

Dott.ssa Laura Agnoletto¹. Dr Luigi Bozzini²

1. Farmacista ULSS 20 Verona. 2. Farmacista. Verona

Due nuovi farmaci antivirali sono stati recentemente autorizzati all'impiego: boceprevir e telaprevir, appartenenti ad una nuova classe di farmaci, gli inibitori della proteasi. I risultati degli studi dimostrano che boceprevir e telaprevir possono giocare un ruolo considerevole nel trattamento della epatite cronica C provocata da virus genotipo 1, in quanto determinano miglioramenti sostanziali della risposta virologica sostenuta (RVS) sia in pazienti naive sia in quelli in precedenza trattati senza successo con duplice terapia.

Epatite C

L'epatite C è un'infezione causata dal virus dell'epatite C e si trasmette attraverso il contatto con sangue infetto (promiscuità nell'uso di siringhe, trasfusioni, procedure chirurgiche). L'infezione acuta da HCV si risolve spontaneamente nel 15% dei casi, nel restante l'infezione tende a cronicizzare. L'infezione cronica può rimanere asintomatica o accompagnata da sintomi aspecifici, quali affaticamento e malessere generalizzato, nell'arco di alcune decadi. Nel 10-20% dei pazienti la patologia progredisce, nell'arco di trent'anni, a cirrosi¹. Per classificare l'epatopatia viene di solito usato il sistema METAVIR che definisce sia l'attività infiammatoria o *grading*, sia la stadiazione della fibrosi epatica o *staging*². Dal momento in cui si sviluppa la cirrosi inizia una fase irreversibile che, in 10-15 anni, porta nella maggior parte dei casi allo scompenso epatico o all'insorgenza di complicanze (emorragia da varici esofagee, ascite, encefalopatia epatica, ittero) e in circa

il 7% dei pazienti allo sviluppo di carcinoma epatocellulare¹.

Si stima che nel mondo sia colpito da epatite C circa il 3% della popolazione, il che equivale a circa 130-210 milioni di persone³. In Italia, la prevalenza della patologia è stimata attorno al 3%⁴, l'incidenza è pari a 0,2 nuovi casi ogni 100.000 abitanti ed è nettamente diminuita negli ultimi trent'anni grazie all'identificazione del virus e lo sviluppo di test diagnostici effettuati sui donatori di sangue⁵. Nella Regione Veneto si stima siano colpite circa 70.000 persone⁶.

Sono stati identificati 6 differenti genotipi del virus dell'epatite C e differenti sottotipi per ognuno dei genotipi. I genotipi presentano una diversa distribuzione geografica: il genotipo 1 è quello più frequente in Europa e negli USA⁷, in Italia esso rappresenta il 75% con una nettissima prevalenza del sottotipo b¹.

BOX 1: Classificazione del danno epatico. Sistema METAVIR

Fibrosis score (staging)		Attività necro-infiammatoria (grading)	
F0	fibrosi assente	A0	Epatite cronica senza segni di attività
F1	fibrosi portale senza setti	A1	Epatite cronica attiva minima
F2	fibrosi portale con rari setti	A2	Epatite cronica attiva moderata
F3	fibrosi portale numerosi setti	A3	Epatite cronica attiva severa
F4	cirrosi		

Terapia Standard:

L'obiettivo del trattamento dell'infezione da HCV è la risposta virologica sostenuta (RVS), definita come l'assenza di RNA virale rilevabile nel siero dopo 24 settimane dalla fine della terapia. La RVS corrisponde alla guarigione dalla malattia.

Da oltre un decennio, il trattamento standard dell'epatite C cronica è costituito dalla duplice terapia a base di interferone pegilato alfa (pegINF α) e ribavirina somministrati per 48 settimane. Tale trattamento è in grado di indurre una RVS nell'70-80% dei pazienti con infezione da HCV genotipo 2-3, ma solo nel 40-50% dei pazienti affetti da HCV-1^{8,9}.

Durante questo periodo sono stati identificati alcuni fattori prognostici utili per determinare la probabilità di raggiungimento della RVS con la duplice terapia e la

durata stessa del trattamento. Innanzitutto la risposta virologica rapida (RVR), definita come HCV-RNA non determinabile dopo 4 settimane di terapia: i pazienti HCV1 che la raggiungono hanno l'80% di probabilità di raggiungere la RVS con ulteriori 24 settimane di terapia (anziché 48). Le probabilità di raggiungere la RVR sono maggiori se la carica virale basale è <600.000 UI/mL¹⁰.

Un altro fattore importante è il polimorfismo del cromosoma 19 a monte del gene dell'IL28B: pazienti HCV1 con omozigosi CC dell'IL28B e malattia epatica non avanzata (F0) hanno l'85% di probabilità di raggiungere la SVR^{11,12}.

Glossario

- **Virus epatite C.** L'epatite C è una malattia infettiva, causata dall'Hepatitis C virus (HCV), un virus a singolo filamento di RNA all'interno di una capsula proteica. I geni del filamento di RNA codificano la sintesi di una sola lunga proteina (poliproteina), che successivamente è frammentata in proteine più piccole. Alcune di queste formano la struttura e l'involucro del virus, altre sono finalizzate alla replicazione virale all'interno della cellula ospite. Responsabile della frammentazione della poliproteina in proteine virali funzionali è la NS3-proteasi.
- **Genotipo virale.** L'HCV comprende 6 genotipi principali, cioè varianti genetiche, contrassegnati da 1 a 6, ed una molteplicità di sottotipi. Un test permette la determinazione del genoma virale. L'infezione da HCV genotipo 1 è la più comune nei paesi occidentali (Italia compresa).
- **Carica virale o viremia.** E' la quantizzazione dei livelli di HCV circolante nel sangue, espressa come numero di copie di HCV-RNA per ml. La conoscenza del genotipo e della carica virale fornisce importanti indicazioni per impostare la terapia e conoscere la risposta al trattamento.
- **Anticorpi anti-virus epatite C (anti-HCV).** Si sviluppano se una persona è entrata in contatto con l'HCV. Un test permette di identificarli, anche se non distingue tra malattia pregressa o in atto, aspetto evidenziabile unicamente valutando la presenza o meno del virus nel sangue con la ricerca dell'HCV-RNA.
- **Transaminasi epatiche** La condizione del fegato può essere valutata determinando l'attività delle transaminasi epatiche (alanina transaminasi o ALT/GPT e aspartato transaminasi o AST/GOT), enzimi prodotti dal fegato, che durante la fase di infezione acuta vengono rilasciati in elevate quantità in circolo. Se, dopo ripetuti dosaggi, i valori delle transaminasi restano persistentemente al di sopra della norma, l'epatite C è considerata cronica. Tali enzimi epatici hanno normalmente un andamento intermittente, con innalzamenti dei livelli che si possono alternare a normalizzazioni. Inoltre, in un caso su quattro, le transaminasi restano stabilmente normali per tutto il decorso dell'infezione, anche se il virus si moltiplica nell'organismo.
- **Pazienti naïve** Soggetti non sottoposti in precedenza a terapia dell'epatite C (compresa la monoterapia con interferone o interferone pegilato).
- **Pazienti con risposta nulla (null responder)** HCV-RNA inferiore a 2 log₁₀ alla settimana 12 di trattamento
- **Pazienti rispondenti/recidivanti (responder/relapser o partial responder)** HCV-RNA non rilevabile alla fine di un trattamento, ma presente nel corso di 24 settimane di follow up.
- **Risposta virologica rapida (RVR – early responder)** HCV-RNA negativo alla settimana 4 di terapia.
- **Risposta virologica estesa (eRVR)** HCV-RNA negativo alle settimane 4 e 12.
- **Risposta virologica sostenuta (RVS)** HCV-RNA non rilevabile (negativo) 24 settimane dopo la conclusione della terapia. E' un end point utilizzato negli studi e nella pratica clinica, il migliore indicatore di una terapia dell'epatite C cronica coronata da successo.
- **Viremia breakthrough** Valori di HCV-RNA ritornati positivi durante la terapia dopo una fase iniziale di negatività
- **Terapia guidata dalla risposta** Nella cura dell'epatite s'intende un regime terapeutico la cui durata è rapportata al grado di risposta virologica (carica virale rilevabile o non rilevabile) in predeterminati tempi di trattamento
- **Diminuzione 2 log₁₀** Una diminuzione di 2 log₁₀ dell'HCV-RNA in corso di terapia dell'epatite C significa un decremento di almeno un fattore 100 rispetto ai valori iniziali. Ad esempio, partendo da una carica virale HCV-RNA di 660.000 UI/ml, una diminuzione di 2 log₁₀ prevede il raggiungimento di una carica virale inferiore a 6.600 UI/ml.

I Nuovi farmaci antivirali: BOCEPREVIR E TELAPREVIR

Due nuovi farmaci antivirali sono stati recentemente autorizzati all'impiego: boceprevir e telaprevir. Essi appartengono ad una nuova classe di farmaci, gli inibitori della proteasi, ad azione diretta sul virus dell'epatite C, che agiscono bloccando la replicazione virale nelle cellule ospiti infettate da HCV⁸.

L'indicazione al loro impiego è nel trattamento dell'infezione da HCV cronica di genotipo 1, in associazione a pegINF α e ribavirina, in pazienti adulti con malattia epatica compensata, non trattati in precedenza o che non hanno risposto a precedente terapia. Con la loro autorizzazione al commercio si afferma che è iniziata una nuova era nella terapia dell'epatite C^{13,14}.

Posologia

La dose autorizzata di **boceprevir** è 800 mg (4 capsule da 200 mg) ogni 8 ore, con il cibo. La durata della terapia (24, 32 o 44 settimane) dipende dalla gravità della malattia epatica e dalla risposta a precedenti trattamenti¹³.

La dose autorizzata di **telaprevir** è 750 mg (2 compresse da 375 mg) ogni 8 ore, con il cibo. La biodisponibilità è influenzata dal contenuto di grassi negli alimenti¹⁶. I protocolli di studio specificano che il cibo non dovrebbe essere a basso contenuto di grassi (almeno 20 g per pasto). La durata della terapia è di 12 settimane¹⁴.

Efficacia di BOCEPREVIR E TELAPREVIR

Sono stati pubblicati i risultati di cinque studi di fase 3; quattro di essi sono pivotali, controllati verso placebo¹⁵⁻¹⁸; uno è uno studio complementare¹⁹. L'end point primario in tutti questi studi era rappresentato dalla RVS.

Quattro studi controllati verso placebo, utilizzati a scopo registrativo, sono di confronto tra la triplice terapia, costituita da boceprevir oppure telaprevir più terapia standard, e la terapia di controllo (placebo più terapia standard) in pazienti con infezione cronica da HCV1¹⁵⁻¹⁸.

Due di essi hanno arruolato pazienti naïve al trattamento, indagando l'effetto dell'aggiunta di boceprevir (SPRINT-2) o di telaprevir (ADVANCE) alla terapia standard pegINF α e ribavirina^{15,17}. Negli altri due studi sono stati inclusi pazienti in precedenza trattati senza successo con la terapia standard, per valutare l'efficacia della triplice terapia comprendente boceprevir (RESPOND-2) oppure telaprevir (REALIZE) rispetto alla terapia standard più placebo^{16,18}.

Nei due studi su boceprevir (SPRINT-2 e RESPOND-2) è stata inoltre confrontata l'efficacia di una terapia guidata dalla risposta rispetto a quella di una triplice terapia somministrata per un tempo totale previsto (48 settimane)^{15,16}. Per terapia guidata dalla

risposta s'intende un regime terapeutico la cui durata è rapportata al grado di risposta virologica (carica virale rilevabile o non rilevabile) in predeterminati tempi di trattamento. In questi due studi, i pazienti con carica virale non rilevabile nei tempi prefissati erano sottoposti a cicli più brevi di trattamento.

L'effetto della durata totale del trattamento sull'efficacia di telaprevir in pazienti naïve al trattamento, in cui il virus dell'epatite C è diventato non rilevabile in una fase precoce, è stato indagato in un ulteriore studio (ILLUMINATE)¹⁹. Si tratta di uno studio di non inferiorità, progettato per confrontare l'efficacia di una terapia totale di 24 settimane, rispetto alla stessa terapia della durata di 48 settimane, in pazienti naïve con infezione da HCV-1, che hanno ottenuto e mantenuto una carica virale non rilevabile alle settimane 4 e 12 di trattamento (definita come risposta virologica rapida estesa o eRVR). I risultati di tale studio dimostrano la non inferiorità del regime terapeutico più breve.

Negli studi pivotali sono state previste regole di interruzione delle terapie per futilità: i trattamenti erano sospesi se i pazienti presentavano livelli di viremia rilevabili e al di sopra di limiti fissati in predeterminati punti temporali.

In tutti i gruppi di pazienti con epatite C cronica genotipo 1, selezionati ed arruolati negli studi clinici, boceprevir o telaprevir, aggiunti alla terapia standard pegINF α + ribavirina, hanno prodotto percentuali di RVS considerevolmente più elevate rispetto alla sola terapia standard¹⁵⁻¹⁸.

Queste percentuali di RVS sono state dimostrate sia in pazienti naïve al trattamento sia in quelli precedentemente trattati senza successo ($p < 0,001$ per tutti i confronti degli end point primari). Oltre a ciò, negli studi è stato evidenziato che percentuali simili di RVS possono essere ottenute con regimi di terapia guidata dalla risposta, che prevedevano cicli di trattamento più brevi per pazienti che presentavano livelli di viremia al di sotto dei limiti più bassi di rilevazione nel corso delle prime settimane di trattamento^{15,16,19}.

In **Tabella 1** sono riassunti i risultati relativi all'end point primario conseguito (numero e percentuali di RVS), ed inoltre è presentato il numero di persone da trattare con boceprevir o telaprevir, in associazione alla terapia standard, affinché una persona in più (NNT) possa ottenere una risposta virologica sostenuta non raggiungibile con la terapia standard pegINF α + ribavirina. La **Tabella 2** riporta i risultati relativi all'efficacia in pazienti già trattati (studi RESPOND-2 e REALIZE) **distinti per soggetti in precedenza recidivanti o non responsivi**.

Da segnalare che i risultati di follow-up prolungati, in pazienti che avevano ottenuto una RVS negli studi clinici boceprevir e telaprevir, non hanno evidenziato recidive tardive nell'arco di due anni dalla fine del trattamento¹³.

Oltre agli studi finora discussi, è in corso lo studio PROVIDE: nello studio sono stati inclusi i pazienti *null responder* dei bracci di controllo degli studi di fase III su boceprevir. Questi pazienti sono stati trattati con triplice terapia contenente boceprevir, raggiungendo, secondo i dati preliminari, una RVS del 38%¹³.

Tabella 1: Pazienti naïve al trattamento e pazienti in precedenza sottoposti a trattamento (20)

Popolazione	Studio	Braccio di trattamento	RVS n (%)	Δ	NNT per 1 RVS
Pazienti naïve al trattamento	SPRINT-2 ¹⁵	B24/PR (n=368)	233 (63%)	25%	4
		B44/PR48 (n=366)	242 (66%)	28%	4
		PR48 (n=363)	137 (38%)		
	ADVANCE ¹⁷	T12/PR (n=363)	271 (75%)	31%	4
		PR48 (n=361)	158 (44%)		
	ILLUMINATE ¹⁹	eRVR + T12/PR24 (n=162)	149 (92%)		
		eRVR + T12/PR48 (n=160)	140 (88%)		
	Pazienti in precedenza sottoposti a trattamento	RESPOND-2 ¹⁶	B32/PR (n=162)	95 (59%)	38%
B44/PR48 (n=161)			107 (66%)	45%	3
PR48 (n=80)			17 (21%)		
REALIZE ¹⁸		T12PR48 (n=266)	171 (64%)	47%	3
		PR48 (n=133)	22 (17%)		

B=boceprevir, **T**=telaprevir, **PR**=peg-interferone + ribavirina. Il numero accanto a **B**, **T** o **PR** corrisponde al numero di settimane di trattamento.

RVS = Risposta virologica sostenuta; **eRVR** = Risposta virologica rapida estesa; **Δ** = Differenza percentuale tra RVS tra gruppi trattati con triplice terapia e gruppi di controllo; **NNT 1 RVS** = numero di persone da trattate con triplice terapia, contenente boceprevir, o telaprevir per avere una risposta virologica sostenuta in più rispetto al trattamento con solo pegINF α e ribavirina.

NOTA. Negli studi pivotali, boceprevir e telaprevir sono stati utilizzati sia con pegINF α -2a sia come pegINF α -2b. Le autorizzazioni al commercio dei due farmaci non restringono la scelta di peginterferone (2 a o 2b) e ribavirina^{13,14}.

Tabella 2. Risultati degli studi RESPOND-2 e REALIZE distinti per soggetti in precedenza recidivanti o non responsivi (20)

		RESPOND-2 ¹⁶			REALIZE ¹⁸	
	Braccio di trattamento	B32/PR	B44/PR48	PR48	T12PR48	PR48
Pazienti in precedenza recidivanti	N. pazienti	105	103	51	145	68
	RVS N. e (%)	72 (69%)	77 (75%)	15 (29%)	121 (83%)	16 (24%)
	Δ	40%	46%		59%	
	NNT per 1 RVS	3	3		2	
Pazienti in precedenza non responsivi	N. pazienti	57	58	29	121	64
	RVS N. e (%)	23 (40%)	30 (75%)	2 (7%)	50 (41%)	6 (9%)
	Δ	33%	45%		32%	
	NNT per 1 RVS	3	3		4	

Eventi avversi

Gli eventi avversi più di frequente riportati negli studi clinici sono quelli noti provocati dalla terapia standard pegINF/ribavirina. Rispetto alla sola terapia standard, l'aggiunta di boceprevir o telaprevir ha determinato percentuali significativamente più elevate di anemia e di eventi avversi gastro-intestinali^{13, 14, 21, 22}. Telaprevir è risultato inoltre associato ad una più alta percentuale di eventi avversi dermatologici, soprattutto rash e prurito, ma anche a reazioni cutanee gravi e potenzialmente letali^{14, 22}.

Gli eventi avversi e, tra essi, quelli gravi si sono manifestati più di frequente tra i pazienti con cirrosi trattati con boceprevir o telaprevir rispetto ai pazienti non cirrotici. Il profilo degli eventi avversi non ha mostrato invece differenze rispetto al grado di fibrosi epatica^{13, 14, 21, 22}.

Eventi avversi comuni

I dati aggregati (studi di fase 2 e 3) sugli eventi avversi, per i quali le percentuali di segnalazione differiscono almeno del 5% tra gruppi sperimentali e di controllo, sono riassunti nella **Tabella 3**^{13, 14, 21, 22}. Insieme ad essi, sono riportate le stime del numero di persone che, rispetto al trattamento standard, è necessario trattare con boceprevir e telaprevir perché si manifesti un evento avverso in più (NNH = number needed to harm).

Eventi avversi gravi o interruzioni dello studio sono state osservate in percentuali simili di pazienti dei bracci sperimentali di boceprevir e telaprevir^{13, 14}. Il differenziale di ritiro dagli studi per eventi avversi tra triplice terapia e terapia standard è risultato più alto negli studi su telaprevir^{17, 18}.

Anemia

L'anemia è un effetto avverso noto della duplice terapia. Con tali farmaci, i livelli di emoglobina calano di solito nel corso delle prime settimane di terapia, per poi stabilizzarsi fino alla sua conclusione. La riduzione della dose di ribavirina o la sua interruzione sono utilizzate per gestire gli episodi più gravi. L'aggiunta di inibitori della proteasi ha ampliato sia la durata che l'entità della diminuzione di emoglobina²⁰.

Durante gli studi l'anemia si è manifestata quasi nel 50% dei pazienti trattati con triplice terapia con boceprevir. La gestione dell'anemia in questi pazienti è stata oggetto di uno studio in aperto di Fase III (P06086) disegnato per valutare l'impatto sulla RVS di due diverse strategie di gestione dell'anemia. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una riduzione della dose di ribavirina (da 200 a 400 mg/d) o l'aggiunta di eritropoietina. I tassi di SVR sono stati del 71% in entrambi i gruppi, le ricadute sono state pari al 10% in entrambi i gruppi²³.

Neutropenia

Anche la neutropenia è un effetto avverso noto, associato alla terapia con pegINF. Tale condizione di qualunque grado si è osservata più di frequente tra i pazienti trattati con boceprevir rispetto a quelli dei gruppi di controllo. Negli studi di fase 3, neutropenia si è verificata nel 23% dei pazienti trattati con boceprevir rispetto al 18% dei soggetti sottoposti alla sola terapia standard. Le percentuali di neutropenia di grado 4 ($<0,5 \times 10^9/L$) sono state rispettivamente 7% e 4%.

Nel complesso, le percentuali di incidenza di neutropenia negli studi sul telaprevir non hanno mostrato differenze tra gruppi di controllo e quelli sperimentali. Tuttavia, nello studio REALIZE le percentuali di neutropenia di grado 3 sono risultate più elevate nel gruppo telaprevir rispetto al braccio di controllo (20% vs 14%)^{13, 14, 21, 22}.

Rash

Reazioni cutanee gravi e potenzialmente letali sono state riportate in pazienti esposti a telaprevir. In studi controllati vs placebo di fase 2 e 3 (dati aggregati), è stata calcolata insorgenza di rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici o sindrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) nello 0,4% dei pazienti, mentre meno dello 0,1% ha presentato sindrome di Stevens-Johnson^{14,22}. Tutte queste reazioni avverse si sono risolte con l'interruzione del trattamento. A dicembre 2012, a seguito della segnalazione di due casi di necrolisi tossica epidermica di cui uno fatale, FDA ha pubblicato un avviso di sicurezza per richiamare gli operatori sanitari sulla necessità di interrompere il farmaco a seguito di comparsa di reazioni cutanee serie²⁴.

Interazioni con altri farmaci²⁵

Boceprevir è un potente inibitore del CYP3A4/5, per cui è controindicata la sua somministrazione concomitante di medicinali la cui clearance dipende altamente dal CYP3A4/5, e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a eventi seri e/o potenzialmente fatali.

Telaprevir è metabolizzato a livello epatico dal CYP3A ed è un substrato della glicoproteina P (Pgp); pertanto, la somministrazione concomitante di medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A e/o la Pgp può ridurre o aumentare le concentrazioni plasmatiche di telaprevir. La somministrazione di telaprevir può aumentare l'esposizione sistemica ai medicinali che sono substrati del CYP3A o della Pgp, che potrebbero aumentare o prolungare il proprio effetto terapeutico e le reazioni avverse.

Le classi terapeutiche a maggior rischio d'interazione, alcune di largo impiego, sono le seguenti:

Antiarritmici, anticonvulsivanti, antidepressivi, benzodiazepine, antifungini, antimicobatterici, antipsicotici atipici, antagonisti del calcio, farmaci per la disfunzione erettile, antivirali per l'HIV, statine, immunosoppressori e anticoagulanti (warfarin e dabigatran), contraccettivi orali e alcuni analgesici.

Per alcuni principi attivi appartenenti a queste classi terapeutiche, l'associazione con boceprevir o telaprevir è da evitare, per altri è da usare con cautela poiché la concentrazione dei farmaci concomitanti e/o degli antiepatite C può variare.

La triplice terapia con qualunque dei due antivirali è controindicata in gravidanza, a causa della nota teratogenicità della ribavirina.

[Per maggior dettaglio, consultare la tabella delle interazioni dei due farmaci a: www.hep-druginteractions.org/data/PrintableCharts/DI_col.pdf].

Tabella 3: EVENTI AVVERSI differenza $\geq 5\%$ tra gruppo sperimentale e di controllo per Boceprevir e Telaprevir (20)

	BOCEPREVIR N = 1.548 (%)	CONTROLLO N=547 (%)	Punti di differenza (%)	NNH
Disgeusia	571 (37%)	89 (16%)	21%	4
Anemia	757 (49%)	164 (30%)	30%	5
Vomito	293 (19%)	69 (13%)	6%	16
Neutropenia	352 (23%)	101 (18%)	5%	20
	TELAPREVIR N = 1.797 (%)	CONTROLLO N=493 (%)	Punti di differenza (%)	NNH
Rash	1009 (56%)	158 (32%)	24%	4
Anemia	590 (33%)	66 (14%)	19%	5
Prurito	840 (47%)	137 (28%)	19%	5
Nausea	704 (39%)	138 (28%)	11%	9
Emorroidi	220 (12%)	9 (2%)	10%	10
Diarrea	458 (25%)	86 (17%)	8%	12
Irritazione ano-rettale	191 (11%)	13 (3%)	8%	12
Disgeusia	178 (10%)	15 (3%)	7%	14
Affaticamento	998 (55%)	245 (50%)	5%	20
Vomito	241 (13%)	40 (8%)	5%	20

CRITERI DI ACCESSO AI DUE FARMACI²⁶

eleggibilità alla triplice terapia		
Grado di fibrosi F0-F2	paziente naive	Eleggibile se HCV-RNA è rilevabile dopo 4 settimane di trattamento con PR
	paziente <i>null responder</i> a precedente trattamento con PR	Eleggibile se la diminuzione di HCV-RNA è ≥ 1 log rispetto al basale alla 4 settimana di trattamento con PR
	paziente <i>relapser</i> a precedente trattamento con PR	Eleggibile*
	paziente <i>partial responder</i> a precedente trattamento con PR	Eleggibile*
Grado di Fibrosi F3-F4		Eleggibile*

* Nella scheda di monitoraggio di Boceprevir si richiede che questi pazienti abbiano effettuato la fase di lead-in (4 settimane di trattamento con duplice terapia).

COSTO DEL TRATTAMENTO ⁵

Per il trattamento di pazienti naïve non cirrotici, ai prezzi pubblicati, la terapia di combinazione con boceprevir per 24 settimane, appare più contenuta di quella con telaprevir, e può essere molto meno costosa se più della metà dei pazienti che completano la terapia risponde precocemente in modo da poter beneficiare dei corsi più brevi di trattamento.

Per il trattamento di soggetti già sottoposti a terapia e in precedenza recidivanti, la terapia di combinazione con boceprevir può risultare più costosa di quella con telaprevir. Per i precedenti null responder e i pazienti cirrotici, il trattamento con telaprevir mostra di essere considerevolmente meno costoso che con boceprevir.

	Posologia	Pazienti naïve		Pazienti precedentemente trattati	
Telaprevir	750 mg / 8 ore	19.999,20	12 settimane	19.999,20	12 settimane
Boceprevir	800 mg/ 8 ore	14.515,92	24 settimane	19.354,56	32 settimane
		26.612,52	44 settimane	26.612,52	44 settimane

Quali conclusioni trarre dagli studi condotti e in base ai dati attualmente disponibili? Quale è il ruolo di boceprevir e telaprevir nel trattamento dell'epatite C genotipo 1?

L'analisi degli studi condotti e dei risultati ottenuti permette di formulare le valutazioni di seguito riportate.

1. I dati attualmente disponibili non consentono conclusioni definitive relativamente a efficacia, sicurezza e tollerabilità dei due farmaci. Boceprevir e telaprevir non sono stati confrontati direttamente tra loro e i confronti indiretti tra studi, come sempre, devono essere interpretati con particolare cautela.
2. Per quanto concerne l'efficacia, i risultati degli studi dimostrano che boceprevir e telaprevir possono giocare un ruolo considerevole nel trattamento della epatite cronica C provocata da virus genotipo 1, in quanto determinano miglioramenti sostanziali della RVS sia in pazienti naïve sia in quelli in precedenza trattati senza successo con duplice terapia.
3. Con l'aggiunta di boceprevir o telaprevir alla terapia standard, è stata ottenuta una RVS nel 67-79% dei pazienti naïve al trattamento ^{15, 17, 19}; percentuali di RVS ancora più alte, fino all'80%, sono state evidenziate in soggetti recidivanti alla terapia standard ¹⁸.
4. In base ai risultati degli studi pivotali, per ogni 3 – 4 soggetti trattati con boceprevir o telaprevir (più terapia standard), un paziente

in più ottiene una RVS rispetto a quanto è conseguibile con la sola terapia standard²⁰.

5. Oltre a ciò, gli studi hanno evidenziato che i soggetti che rispondono precocemente alla terapia (eRVR), in particolare quello con epatopatia F0-F2, possono raggiungere, con cicli più brevi di trattamento, percentuali di RVS simili a quelle ottenibili con una durata piena.
6. Nel complesso, negli studi effettuati sembrano essere un po' più alte le percentuali di RVS raggiunte in pazienti trattati con telaprevir, così come tale end point pare conseguito da un numero maggiore di soggetti con patologie difficili da trattare.
7. Relativamente alla sicurezza, nonostante la più breve durata di esposizione al telaprevir, è stato evidenziato che la differenza tra numero e percentuale di eventi avversi comuni tra bracci di terapia tripla e bracci di trattamento standard è complessivamente a sfavore di tale farmaco (vedi **Tabella 3**). Rash è stato segnalato in più della metà dei partecipanti agli studi trattati con telaprevir.
8. Sono da attendersi percentuali di effetti ematologici negativi più elevate nella pratica clinica che negli studi condotti, il che potenzialmente aumenterà il costo del trattamento e le percentuali di interruzione.
9. L'aumento del rischio di neutropenia osservata negli studi su boceprevir potrebbe pertanto risultare più considerevole nella pratica clinica.

10. Anche se proporzioni simili di pazienti, a causa di eventi avversi, sono uscite dagli studi su boceprevir e telaprevir, la differenza tra gruppi sottoposti a triplice terapia e gruppi sottoposti a terapia standard mostra interruzioni più elevate nei soggetti sottoposti a telaprevir.
11. In una gran parte di potenziali candidati il trattamento può risultare non adatto, e ciò a causa di comorbidità²⁰.
12. L'aderenza alla terapia è un fattore importante nella gestione del trattamento dell'infezione da HCV. Anche se negli studi condotti percentuali simili di pazienti hanno completato la terapia, nella pratica clinica il periodo più breve di triplice terapia richiesto per telaprevir (12 settimane) rispetto a 24 o 32 o 44 settimane per boceprevir, e l'obbligo di assunzione di un minore numero di capsule (2 x 3 volte al giorno per telaprevir rispetto a 4 x 3 volte al giorno per boceprevir) possono avere riflessi importanti.
13. La differenza di durata della triplice terapia può essere di particolare rilevanza in caso di soggetti in precedenza null responder e di quelli con cirrosi, per i quali con boceprevir sono raccomandate 44 settimane di trattamento.

Referenze bibliografiche

1. Annicchiarico B.E. et al. Infezione Cronica da HCV: inquadramento clinico e possibilità terapeutiche. *G Ital Nefrol* 2012 (S54):S103-8.
2. Bedossa P, Poynard T, *An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C*. *Hepatology* 1996;24 (2): 289-293
3. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet N°164. In <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en>. Accesso dicembre 2012
4. Mele A et al., Epidemiology of acute viral hepatitis: twenty years of surveillance through SEIEVA in Italy and a review of the literature.2006, v, 30 p. Rapporti ISTISAN 06/12
5. Zuccaro O,et al. Epidemiology of acute viral hepatitis in Italy: results of the surveillance through SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta).2012 ISS. Rapporti ISTISAN 12/4.
6. Linee d'indirizzo per la prescrizione della triplice terapia (Peg-IFN+ Ribavirina + inibitori della proteasi di prima generazione). Allegato A al Decreto n.261 del 27 dicembre 2012.
7. Schmitz S et al. The relative efficacy of Boceprevir and Telaprevir in the treatment of HCV Genotype I. *Clinical Infectious Disease Advance Access*. October 2012.
8. Ghany, MG et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54: 1433–1444.
9. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011;364:2429-38.
10. Fried MW et al. Rapid virological is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*2011; 55:69-75.
11. Thomas DL et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798-801.
12. *Boletin Terapeutico* 2012; 28 (2): 13-21.
13. Victrelis. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. In
14. Incivo. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
15. Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1195-206
16. Bacon BR et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1207-17
17. Jacobson IM et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-16.
18. Zeuzem ES et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364: 2417-28.
19. Sherman KE et al. Response-Guided telaprevir combination treatment for Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365:1014-24
20. Regional Drug & Therapeutics Centre di Newcastle (NHS). "The Use Of Protease Inhibitors (Boceprevir & Telaprevir) In The Treatment Of Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection". December 2011. www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/PIs_HepC_ER_RDTC_FINAL.pdf
21. US FDA Medical Review Boceprevir; 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202258Orig1s000TOC.cfm Accesso febbraio 2013
22. US FDA Medical Review Telaprevir; 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201917Orig1s000TOC.cfm accessed febbraio 2013
23. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01023035> ultimo accesso del 14/03/2013.
24. FDA Safety Announcement 19-12-2012; www.fda.gov (last access 29/01/2013)
25. Hepatitis drug interactions. Boceprevir & Telaprevir. University of Liverpool. Charts revised Novembre 2012. In www.hep-interactions.org.
26. Scheda di monitoraggio per Inciva e Victrelis proposte dall'AIFA.

DEXMEDETOMIDINA

Psicolettici, altri ipnotici e sedativi - N05CM18

Dexdor[®] Orion Pharma S.r.l.

25 fiale 2 ml 100 mcg/ml per infusione endovena - € 1.155

Classe C – Tipo di ricetta: OSP

Registrazione: **centralizzata europea** (settembre 2011)

INDICAZIONE DEL NUOVO PRINCIPIO ATTIVO:

Sedazione di pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva (UTI) che richiedono un livello di sedazione non più profondo del risveglio in risposta a stimolazione verbale (corrispondente al valore da 0 a - 3 della Scala Richmond Sedazione Agitazione - Richmond Agitation Sedation Scale, RASS¹).

Il farmaco è solo per uso ospedaliero e deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati nella gestione di pazienti che necessitano di terapia intensiva

IL NOSTRO GIUDIZIO:

Dexmedetomidina può essere un'opzione alternativa a farmaci attualmente impiegati (propofol, midazolam) per sedare pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI). Il farmaco sembra indurre una minore incidenza di stato confusionale acuto, facilitando in tal modo una sedazione cooperativa. Può provocare effetti emodinamici quali ipotensione, ipertensione e bradicardia, inclusi casi di sistole. Dexmedetomidina va usata con grande cautela in caso riduzione significativa del battito cardiaco basale o di patologia cardiaca seria. Il costo del trattamento è molto più elevato di altri farmaci attualmente impiegati in UTI a scapo sedativo

PUNTI CHIAVE

- I pazienti in UTI richiedono spesso di essere sedati per migliorare lo stato di disagio, fornire sollievo da ansia e dolore, trattare l'agitazione, massimizzare la ventilazione meccanica e diminuire la risposta allo stress.
- Dexmedetomidina, un agonista selettivo dei recettori α -2 adrenergici ad azione simile a quella della clonidina, è dotato di proprietà, sedative, ansiolitiche e analgesiche.
- In base a due studi clinici controllati, è dimostrato che il farmaco non è inferiore a midazolam o a propofol nella sedazione di pazienti in ventilazione meccanica ricoverati in UTI.
- La dexmedetomidina ha mostrato di ridurre anche la durata della ventilazione meccanica, in modo statisticamente significativo in confronto a midazolam, ma non rispetto a propofol.
- Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati nei soggetti trattati con dexmedetomidina, rispetto a quelli con propofol, sono stati ipertensione, tachicardia sinusale e bradicardia; rispetto ai trattati con midazolam, ipotensione e bradicardia.
- Agitazione, ansia e delirio sono stati segnalati in percentuale significativamente minore, fino a 48 ore dopo il trattamento, nei trattati con dexmedetomidina rispetto a quelli sottoposti a propofol; in una percentuale simile nei gruppi dexmedetomidina e midazolam.
- Negli studi condotti, le interruzioni dovute a mancanza di efficacia sono risultate circa il doppio nei pazienti trattati con dexmedetomidina rispetto a quelli dei gruppi propofol e midazolam.
- Il costo/terapia di dexmedetomidina è decisamente più elevato di quello di propofol e midazolam (rispettivamente di oltre il 500% e 600%).

BACKGROUND

Il paziente ricoverato in Unità di Terapia Intensiva (UTI) richiede un monitoraggio stretto e continuo ed interventi finalizzati al ripristino delle funzioni vitali compromesse dall'insorgenza di una malattia acuta o di un evento traumatico particolarmente gravi.

Monitoraggio ed interventi comprendono il controllo delle funzioni respiratoria, cardiovascolare, neurologica, nefrologica, dell'omeostasi metabolica e delle infezioni. Di fondamentale importanza nel paziente in UTI è la sedazione, che si propone diversi obiettivi: controllare il dolore, lo stato d'ansia, l'agitazione, lo stato confusionale; ridurre le risposte allo stress; facilitare procedure disagiati e sgradite; ottimizzare le condizioni di ventilazione meccanica. Numerosi farmaci sono attualmente utilizzati per la sedazione, tra cui propofol, benzodiazepine come il midazolam, oppioidi, antipsicotici; utilizzata è anche la clonidina, ma non risulta autorizzata per questa indicazione. Molti di questi prodotti sedativi possono avere una durata d'azione imprevedibile e prolungata in pazienti critici, conseguente all'accumulo di metaboliti attivi.

Il processo per attuare la sedazione dipende dal livello soppressione della coscienza che si intende raggiungere, variando dalla sedazione vigile, detta anche minima o ansiolisi, a quella moderata o sedazione conscia, a quella profonda, fino a giungere all'anestesia generale vera e propria.

Dexmedetomidina (*Dexdor*[®]) è un agonista selettivo dei recettori α -2 adrenergici, con meccanismo simile alla clonidina ma emivita più breve, il che consente una sedazione di durata più limitata e con meno effetti sull'emodinamica¹. Il farmaco presenta proprietà, sedative, ansiolitiche e analgesiche e può avere un effetto di risparmio degli oppioidi e delle

benzodiazepine. E' relativamente priva di effetti depressivi respiratori.

EFFICACIA

Sono stati condotti due studi pivotali di confronto di fase III, simili tra loro, a supporto dell'impiego della dexmedetomidina in pazienti in terapia intensiva necessitanti di sedazione debole-moderata: uno verso propofol (PRODEX), l'altro verso midazolam (MIDEX)^{2,3}. I due studi sono stati condotti dallo stesso gruppo di ricercatori e pubblicati in un unico articolo². Sono stati preceduti da uno studio pilota di fase III, condotto su 85 pazienti ricoverati in UTI⁴.

PRODEX e MEDEX sono studi multicentrici, randomizzati e in doppio cieco, progettati, in primo luogo, per determinare la non inferiorità (con un margine del 15%) della dexmedetomidina verso propofol o midazolam in termini di mantenimento della sedazione a lungo termine e, in secondo luogo, per dimostrare la superiorità del nuovo farmaco nella capacità di ridurre la durata della ventilazione meccanica². Pazienti ammissibili dovevano avere un'età ≥ 18 anni e necessità clinica di sedazione e ventilazione meccanica, presentare RASS¹ da 0 a -3, essere in precedenza intubati (o tracheotomizzati) e sedati. L'aspettativa era che dovessero rimanere in UTI per un tempo ≥ 48 ore, necessitando di una sedazione leggera-moderata per più di 24 ore².

Entro 72 ore dal ricovero in UTI e a 48 ore dall'inizio della sedazione, nello studio MIDEX sono stati randomizzati 251 pazienti a ricevere dexmedetomidina e 247 propofol; nello studio PRODEX, 249 dexmedetomidina e 251 midazolam². Dexmedetomidina, propofol e midazolam sono stati somministrati, per un'ora senza aggiustamenti delle dosi, ma con rescue se necessario, mediante infusione iniziale in grado di rispondere correttamente alla dose di sedazione pre-randomizzazione (non più di 0,7 microgrammi/kg/ora dexmedetomidina, 1,6 mg/kg/ora propofol, 0,09 mg/kg/ora midazolam)². Nel momento in cui è iniziato lo studio randomizzato, la terapia sedativa in precedenza condotta è stata interrotta. Il trattamento è continuato per almeno 24 ore fino a un massimo di 14 giorni.

Nel corso dello studio, era consentito il ricorso a farmaci sedativi aggiuntivi di prima linea (midazolam nello studio PRODEX e propofol nel MIDEX) e di seconda linea (ad es. oppioidi)².

L'**end point primario di efficacia** era rappresentato dalla proporzione di tempo nell'intervallo target di sedazione (RASS da 0 a -3) nel corso della durata totale dell'infusione del farmaco in studio e di quelli di confronto, senza ricorso a terapia di rescue².

Un **secondo end point primario** era costituito dalla durata della ventilazione meccanica a partire dalla randomizzazione fino al momento in cui il paziente non ne aveva più bisogno, senza sua re-istituzione nelle successive 48 ore².

Nel studio MIDEX, il tempo trascorso dai pazienti arruolati nel target di sedazione è risultato pari al

56,6% nei pazienti del gruppo midazolam e al 60,7% in quelli del gruppo dexmedetomidina, con un rapporto dexmedetomidina verso midazolam pari a 1,07 (IC al 95%: 0,97-1,18; P = 0,15). Nello studio PRODEX, il tempo trascorso nel target di sedazione previsto è risultato praticamente uguale nei due gruppi di trattati, 64,7% nel gruppo propofol e 64,6% nel gruppo dexmedetomidina con un rapporto dexmedetomidina rispetto a propofol pari a 1 (IC al 95% 0,92-1,08; P = 0,97)².

In base a tali dati, dexmedetomidina non è risultata inferiore a midazolam o a propofol nella sedazione a lungo termine dei pazienti in ventilazione meccanica ricoverati in UTI.

Per quanto concerne il secondo end point primario, la durata della ventilazione meccanica, nello studio MIDEX è emersa una differenza statisticamente significativa tra gruppo dexmedetomidina (123 ore) rispetto al gruppo midazolam (164 ore) con P = 0,03; nello studio PRODEX, la durata della ventilazione è stata inferiore nel gruppo dexmedetomidina rispetto al gruppo propofol (97 ore verso 118 ore), pur con una differenza non significativa (P = 0,24)².

Le interruzioni dello studio dovute a mancanza di efficacia nel gruppo dei pazienti trattati con dexmedetomidina sono state pari al 54,5% delle interruzioni nello studio PRODEX (propofol) e al 39,7% nel MIDEX (midazolam), risultando circa due volte più alte rispetto ai trattamenti di confronto: 22,4% nel gruppo propofol e 20,4% del gruppo midazolam².

In entrambi gli studi pivotali, la durata dell'infusione di dexmedetomidina è stata limitata ad un massimo di 14 giorni, mentre il follow-up dei pazienti si è protratto per un periodo di 45 giorni, un tempo insufficiente per consentire la rilevazione degli effetti dell'impiego in UTI farmaco a più lungo termine (ad esempio, il disturbo da stress post-traumatico).

Da segnalare che i pazienti trattati con dexmedetomidina erano anche più facilmente risvegliabili, più collaborativi e capaci di comunicare rispetto a quelli trattati con i farmaci di confronto, con punteggi della scala VAS di 49,7 verso 30 con midazolam nello studio MIDEX, e di 51,3 verso 40,1 con propofol nel PRODEX (P < 0,001 in entrambi i casi)².

SICUREZZA

Gli effetti avversi più comuni osservati con dexmedetomidina, riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), sono stati ipotensione, ipertensione e bradicardia, osservate rispettivamente in circa il 25%, 15% e 13% dei pazienti. L'RCP sottolinea che, durante l'infusione del farmaco, tutti i pazienti devono essere sottoposti ad un costante monitoraggio cardiaco³.

Nel periodo dello studio MIDEX e fino al giorno 45 di follow up, gli eventi avversi più frequentemente riportati rispettivamente nel gruppo dexmedetomidina e midazolam sono stati: ipertensione (22% vs 21%), ipotensione (21% vs 12%), agitazione (16% in entrambi), bradicardia (14% vs 5,2%), tachicardia

sinusale (14% vs 22%), fibrillazione atriale (13% vs 17%) e delirio (7,7% vs 10%)³. Rispetto ai pazienti del gruppo midazolam, un numero significativamente maggiore di soggetti del gruppo dexmedetomidina ha presentato: ipotensione, bradicardia, sepsi, ipoglicemia e shock emorragico³. Tachicardia sinusale ed aumento di gamma glutamil transpeptidasi è stato osservato in un numero significativamente più alto nel gruppo midazolam³. Eventi avversi neurocognitivi, riportati fino a 48 ore di follow-up dopo il trattamento, sono risultati simili nel gruppo dexmedetomidina e midazolam (rispettivamente, 29% e 27% rispettivamente)³.

Nel periodo di studio PRODEX fino al giorno 45, gli eventi avversi più frequentemente riportati nei gruppi dexmedetomidina e propofol sono stati, rispettivamente: ipertensione (21% vs 15%), tachicardia sinusale (20% vs 11%), ipotensione (13%

in entrambi), bradicardia (13% vs 10%), fibrillazione atriale (12% vs 14%), insufficienza respiratoria (12% vs 14%), versamento pleurico (7,3% vs 14%), agitazione (7,7% vs 12%) e ansia (8,5% vs 10%)³. Rispetto ai pazienti del gruppo propofol, un numero significativamente maggiore di soggetti del gruppo dexmedetomidina ha presentato: tachicardia sinusale, blocco AV di primo grado e inefficacia del farmaco³. Versamento pleurico e polineuropatia da malattia critica sono stati significativamente più elevati nei pazienti trattati con propofol. Eventi avversi neurocognitivi, tra cui agitazione, ansia e delirio, osservati fino a 48 ore di follow up dopo il trattamento, sono stati riportati in una percentuale significativamente inferiore nel gruppo dexmedetomidina rispetto ai pazienti propofol (18% contro il 29% rispettivamente)³.

¹ RASS è una scala a 10 punti predisposta per evidenziare lo stato di sedazione-agitazione del paziente ricoverato in UTI. Presenta quattro livelli di ansia o agitazione (da +1 a +4, il più grave), un livello per indicare uno stato di calma o di tranquillità (livello 0), e cinque livelli di sedazione (da -1 a -5, il più intenso). Il punteggio, la definizione e la descrizione per ciascun livello di agitazione o di sedazione sono illustrati nella Tabella alla fine dell'articolo.

Scala Richmond di Sedazione Agitazione - Richmond Agitation Sedation Scale, RASS

SCALA	DEFINIZIONE	DESCRIZIONE COMPORTAMENTO DEL PAZIENTE
+ 4	Combattivo	Chiaramente combattivo, violento; imminente pericolo per se stesso o per lo staff di assistenza
+ 3	Molto agitato	Tira o strappa tubi o cateteri o presenta un atteggiamento aggressivo, nei confronti dello staff
+ 2	Agitato	Frequenti movimenti afinalistici o asincronia alla ventilazione meccanica
+ 1	Irrequieto	Ansioso o apprensivo, ma movimenti non aggressivi o vigorosi
0	Sveglio e tranquillo	Comprende i periodi di sonno fisiologico
- 1	Soporoso	Non completamente sveglio, ma si desta allo stimolo verbale mantenendo il contatto visivo (per più di 10 secondi)
- 2	Lievemente sedato	Brevi risvegli allo stimolo verbale, contatto visivo inferiore a 10 secondi
- 3	Moderatamente sedato	Movimenti allo stimolo verbale (ma senza contatto visivo)
- 4	Sedazione profonda	Non risposta allo stimolo verbale, ma movimenti alla stimolazione fisica
- 5	Non risvegliabile	Nessuna risposta allo stimolo verbale o alla stimolazione fisica

COSTO

La Tabella sottostante riporta il costo giornaliero di una terapia a base di dexmedetomidina rispetto a quello di midazolam e propofol. Le posologie infusionali dei tre farmaci sono quelle massime utilizzate negli studi MIDEX e PRODEX: non più di

0,7 microgrammi/kg/ora per dexmedetomidina, di 1,6 mg/kg/ora per propofol, di 0,09 mg/kg/ora per midazolam. Il costo/terapia di dexmedetomidina è decisamente più elevato di quello di propofol e midazolam (rispettivamente di oltre il 500% e 600%)

Specialità	Confezione	Posologia ora	Costo die €
Dexmedetomidina	25 fiale 2 ml 100 mcg/ml	0,7 mcg/kg	272
Propofol B Braun 2%	10 flac 50 ml 20 mg/ml	1,6 mg/kg	43
Midazolam Bioindustria	10 fiale 10 ml 5 mg/ml	0,09 mg/kg	37

Bibliografia:

- Hall JE et al. *Anesth Analg* 2000;90:699-705
- Jakob SM et al. *JAMA* 2012; 307: 1151-60
- Dexdor®. EMA Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Ruokonen E et al. *Intensive Care Med* 2009; 35:282-290.

ETINILESTRADIOLO + DIENOGEST

Contraccettivi ormonali sistemici – G03AA

Sibilla® GEDEON RICHTER ITALIA

21 cpr riv 0,03 + 2 mg - € 14,00

Classe C – Tipo di ricetta: RR

Registrazione: **mutuo riconoscimento**

INDICAZIONE DELLA NUOVA ASSOCIAZIONE:

Contracezione orale.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

Niente di nuovo

La nuova associazione estro-progestinica è entrata in commercio come formulazione generica dell'originator Valette®, registrato in Austria nel 1995 ma mai commercializzato finora in Italia.

E' il secondo contraccettivo orale contenente il progestinico dienogest, che presenta attività antiandrogenica pari al 40% di quella di ciproterone¹.

Dienogest, alla dose di 2 mg risulta autorizzato per il trattamento dell'endometriosi (ma non ancora in commercio).

EFFICACIA

L'efficacia del farmaco è stata testata in due studi clinici su 2.290 donne. Il primo in 2.193 donne, per un massimo di 22 cicli e il secondo in 97 donne per un massimo di 12 cicli.

L'efficacia è stata misurata attraverso l'indice di Pearl: minore è il suo valore, maggiore l'efficacia del contraccettivo.

L'indice di Pearl aggiustato del primo studio era pari a 0,21. Nel secondo non ci furono gravidanze.

Due studi postmarketing su un totale complessivo di 26.795 donne hanno fornito ulteriori dati sull'efficacia del prodotto. L'indice di Pearl del primo studio è stato di 0,14, e di 0,057 il secondo².

Complessivamente l'efficacia contraccettiva di questa associazione rientra nei range di quella dei contraccettivi ormonali contenenti 30mcg di etinilestradiolo: l'indice di Pearl al primo anno per un uso corrente è tra 0,1 e 1,19; con l'uso ottimale tra 0 e 0,55².

Il sanguinamento intermestruale, del 21,5% nel primo ciclo diminuisce allo 6,8% nel 12esimo ciclo.

Dovuto all'attività antiandrogenica di dienogest, è stata testata la sua efficacia antiacne rispetto a placebo e all'associazione etinilestradiolo+ciproterone, rispetto la quale ha mostrato una efficacia sovrapponibile.

Tuttavia questa indicazione non risulta approvata per questo prodotto³.

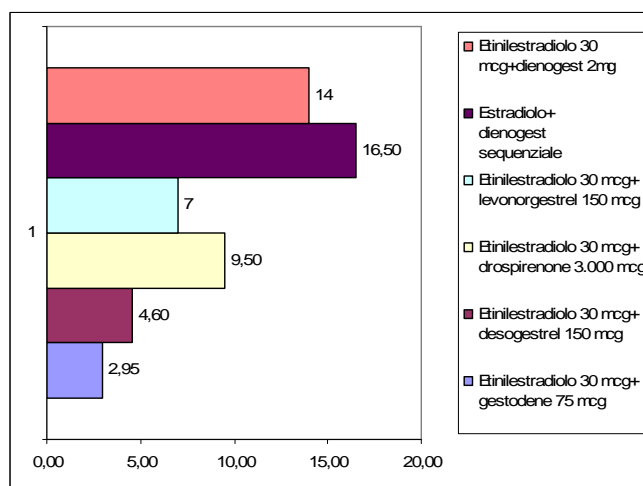
SICUREZZA

Il profilo di effetti avversi sembra simile a quello delle associazioni estro-progestiniche. Non ci sono dati precisi sugli eventi trombotici osservati negli studi. E' attualmente in corso una revisione da parte dell'EMA per stabilire se i contraccettivi di terza generazione (contenenti progestinici quali desogestrel, gestodene e norgestimato) e di quarta generazione (clormadinone e drospirenone, dienogest e nomegestrolo), che hanno un rischio trombotico maggiore rispetto a quelli di prima e di seconda generazione, richiedano misure per restringere il loro uso, limitandolo alle donne che non possono assumere altre associazioni orali estro-progestiniche⁴.

Recentemente l'associazione ciproterone+etinilestradiolo è stata sospesa dal commercio in Francia per il rischio aumentato di eventi tromboembolici. Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) sta valutando i benefici e i rischi di questa associazione a seguito della quale emetterà una raccomandazione a livello europeo circa l'eventuale modifica, revoca o sospensione dal commercio di questi farmaci⁵.

PREZZO

Un ciclo (28 gg) di trattamento con Sibilla® ha un costo superiore ai contraccettivi di seconda e terza generazione ma inferiore a quello dell'associazione estradiolo+dienogest.



Bibliografia

1. Mueck AO et al. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol? *Gynecol Endocrinol* 2010; 26-109-13.
2. Mansour D et al: Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 supp 2:s19-31.
3. Sibilla ®: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
4. EMA/20410/2013: European medicines Agency to review third-and fourth-generation combined oral contraceptive. Comuniato stampa del 28 gennaio 2013. www.wma.europa.eu
5. EMA/65929/2013-corr1 European Medicines Agency update on Diane 35 and generics used in the treatment of acne Comunicato stampa del 31 Gennaio 2013 www.wma.europa.eu

MODIFICHE DEL PRONTUARIO

REVOCHE E SOSPENSIONI

in G.U. dal 01.01.2013 al 28.02.2013.
o recepite da comunicato stampa EMA

SOSPENSIONE DALLA COMMERCIALIZZAZIONE PER MOTIVI DI SICUREZZA.

ACIDO NICOTINICO/LAROPIPRANT

Acido nicotinico e derivati – C10AD52

Pelzont ADDENDA PHARMA®

Tredaptive MSD®

Trevaclyn IST. GENTILI®

Classe C

NDR: Il Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tali farmaci. Infatti, i risultati derivati da un ampio studio (HPS2-THRIVE condotto su 25.673 pazienti), ancora preliminari, hanno evidenziato che l'assunzione di acido nicotinico/laropiprant associato ad una statina non ha alcun beneficio aggiuntivo significativo nel ridurre il rischio di eventi vascolari maggiori come infarto e ictus, rispetto al trattamento con statine in monoterapia. Inoltre sono stati osservati un aumento di effetti indesiderati non fatali, ma gravi quali sanguinamento (intracranico e gastro-intestinale), miopatia, infezioni e diabete di nuova insorgenza.

www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicato-stampa-ema-su-tredaptive-pelzont-e-trevaclyn-18012013

RICLASSIFICAZIONI

in G.U. dal 01.01.2013 al 28.02.2013.

CALCIPOTRIOLO/BETAMETASONE

Dovobet® Leo Pharma a/s

gel 0,005% + 0,05% 30 g

Riclassificazione (G.U. n. 01 del 02.01.2013)

Dalla classe C RR alla classe A RR

RR: medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile.

DICLOFENAC

Fender® WELLINGTON STR.DEV.PHARMA LTD

im 6 fl 25 mg/ml 3 ml

Riclassificazione (G.U. n. 29 del 04.02.2013)

Dalla classe A RR alla classe C RR

RR: medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile.

OMEGA POLIENOICI

Esapent® PFIZER

Eskim® SIGMA TAU

Seacor® SPA (SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI)

20 cps 1 g

Riclassificazione (G.U. n. 50 del 28.02.2013)

Dalla classe A RR alla classe C RR

RR: medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile.

RIBAVIRINA

Antivirali ad azione diretta – J05AB04

Ribavirina TEVA®

84 cps 200 mg

140 cps 200 mg

168 cps 200 mg

28 cpr riv 200 mg

42 cpr riv 200 mg

112 cpr riv 200 mg

14 cpr riv 400 mg

56 cpr riv 400 mg

Classe A PHT

NDR: E' stata sospesa l'autorizzazione all'immissione in commercio di tali farmaci fino a che la ditta non fornirà dati adeguati, poiché secondo il CHMP dell'EMA gli studi di bioequivalenza a supporto della domanda di autorizzazione al commercio non possono essere considerati attendibili.

Nella lista di trasparenza di marzo 2013, rimangono in commercio come generici solamente *Ribavirina Mylan® 200 mg* in confezione da 140 cps e 168 cps, la cui differenza rispetto al prezzo di riferimento è pari a € 89,23 e € 107,0 rispettivamente. Non vi è nessuna differenza rispetto al prezzo di riferimento per le specialità (Copegus® e Rebetol®) aventi un numero inferiore di unità posologiche e il medesimo dosaggio. Essendo farmaci soggetti a PHT, la differenza di prezzo in regime di distribuzione diretta o per conto non è a carico del cittadino.

www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/qa-it-aggiornato.pdf

La riclassificazione riguarda solo l'indicazione “Prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico”. Restano pertanto rimborsate le indicazioni riportate in Nota 13, ossia per:

l'iperlipidemia familiare combinata, come trattamento di 2° livello;

le iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie, come trattamento di 2° livello in associazione ai fibrati;

le iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) in stadio 3-4 e con livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dL

ZIDOVUDINA

Retrovir® Viiiv Helathcare

100 cps 100 mg

60 cps 250 mg

60 cpr 300 mg

ev 5 fl 10 mg/ml 20 ml

scir 1 fl 10 mg/ml 200 ml

Riclassificazione (G.U. n. 49 del 27.02.2013)

Dalla classe A RRL alla classe H RRL

RRL: medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti.

GENERICI

in commercio dal 01.12.2012 al 28.02.2013.

NUOVI PRINCIPI ATTIVI:

ETINILESTRADIOLO/CLORMADINONE

Contraccettivi ormonali sistemici – G03AA15

Etinilestradiolo/Clormadinone MYLAN®

21 cpr riv **0,03 mg + 2 mg** - € 9,90

Classe C

MONTELUKAST

Antagonisti dei recettori leucotrienici – R03DC03

Montelukast TEVA®

28 cpr mast **4 mg** - € 17,69

28 cpr mast **5 mg** - € 17,69

28 cpr riv **10 mg** - € 16,70

Classe A Nota 82

Sucessivamente all'entrata in commercio di Montelukast Teva®, altre 7 ditte di generici hanno commercializzato tali confezioni.

NUOVA FORMULAZIONE DI PRINCIPIO ATTIVO:

ACIDO IBANDRONICO

Bifosfonati – M05BA06

Acido Ibandronico ACTAVIS®

ev 1 fl **1 mg/ml** 6 ml- € 139,71

Classe H OSP

CALCIPOTRIOLO

Antipsoriasici per uso topico – D05AX02

Calcipotriolo SANDOZ®

crema **0,005%** 30 g - € 8,92

Classe A RR

DESLORATADINA

Antistaminici per uso sistemico– R06AX27

Desloratadina SANDOZ®

os soluz **0,5 mg/ml** 100 ml- € 15,95

Classe C RR

NUOVO DOSAGGIO DI PRICIPIO ATTIVO:

QUETIAPINA

Antipsicotici – N05AH04

Quetiapina TEVA®

60 cpr ril mod **50 mg** - € 31,49

60 cpr ril mod **200 mg**- €63,76

60 cpr ril mod **300 mg**- €71,88

60 cpr ril mod **400 mg**- € 95,64

Classe A PT/PHT

MODIFICA REGIME DI FORNITURA in G.U. dal 01.01.2013 al 28.02.2013:

ALFA-1-ANTITRIPSINA

Prolastin® GRIFOLS ITALIA

ev 1 fl polv **1 g** + 1 fl solv 40 ml

Riclassificazione (G.U. n. 03 del 04.01.2013)

Dalla classe **H OSP** alla classe **H RNRL**

RNRL: medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri di riferimento individuati dalle Regioni e Province autonome

EPARINICI:

Eparina calcica,

Eparina sodica,

Dalteparina,

Enoxaparina,

Nadroparina,

Parnaparina,

Reviparina,

Bemiparina

Tutte le confezioni

Dispensazione (G.U. n. 48 del 26.02.2013)

Da **A-RR:** medicinali soggetti a prescrizione medica ripetibile

a **A-RR-PHT per tutte le indicazioni terapeutiche:** farmaci per i quali è prevista la continuità terapeutica ospedale/territorio

Il TAR del Lazio, si è pronunciato il 28 marzo, contro la determinazione AIFA che poneva tutte le eparine in PHT determinandone la sospensione.

Considerato che dal provvedimento impugnato la ditta Italfarmaco (con l'intervento di Federfarma), subisce un grave danno economico, il Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio, **accoglie la domanda di sospensione del provvedimento.**

Pertanto, a seguito di tale sospensione, rimangono inserite nel PHT solo le eparine a basso peso molecolare per l'indicazione "profilassi della Trombosi Venosa Profonda: dopo intervento ortopedico maggiore".

VARIAZIONI DELLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE
in G.U. dal 01.01.2013 al 28.02.2013

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

ETORICOXIB	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Coxib – M01AH05 Algix[®] NEOPHARMAED GENTILI Arcoxia[®] MSD[®] Exinef[®] ABIOTEN PHARMA Tauxib[®] ADDENDA PHARMA Tutte le confezioni Classe A Nota 66 Classe C</p>	<p>Per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR), della spondilite anchilosante e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta. La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente</p>	<ul style="list-style-type: none"> le indicazioni precedenti; per il trattamento a breve termine del dolore moderato associato alla chirurgia dentale
GADOBUTROLO	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Mezzi di contrasto paramagnetici – V08CA09 Gadovist[®] BAYER Tutte le confezioni Classe H OSP</p>	<p>E' indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini a partire dai 7 anni di età per:</p> <ul style="list-style-type: none"> l'intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica (RM) a livello cerebrale e spinale; l'intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica (RM) del fegato o dei reni in pazienti con elevato sospetto o evidenza di lesioni focali, per classificarle come benigne o maligne; intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica angiografica (CE-MRA). 	<ul style="list-style-type: none"> le indicazioni precedenti sono autorizzate anche in bambini a partire dai 2 anni di età
TOSSINA BOTULINICA DI TIPO A	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Miorilassanti ad azione periferica – M03AX01 Botox[®] ALLERGAN iniett 1 fl polv 100 UI Classe H OSP</p>	<p>Trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale e delle distonie focali associate; della distonia cervicale (torcicollo spasmodico); della spasticità focale: <ul style="list-style-type: none"> associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatriche deambulanti con paralisi cerebrale, di due anni di età o superiore; del polso e della mano in pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale; iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico. 	<ul style="list-style-type: none"> le indicazioni precedenti; incontinenza urinaria in pazienti adulti affetti da iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica causata da lesione stabilizzata del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla. sollevio sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata ≥15 giorni al mese di cui almeno 8 giorni con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania

DALL'EUROPA UNA NUOVA PROPOSTA DI REGOLAMENTO SUI TRIALS CLINICI **La protezione degli esseri umani deve essere migliorata e consolidato il diritto di accesso dei cittadini all'informazione .**

Il nuovo Regolamento sui trial clinici proposto recentemente dalla Commissione Europea deve essere profondamente modificato dal Parlamento Europeo e dal Consiglio d'Europa allo scopo di proteggere i diritti delle persone che partecipano alla ricerca clinica e per assicurare che i cittadini europei abbiano garantito il diritto all'informazione. Le proposte di 4 organizzazioni per migliorarlo.

Il 17 luglio dello scorso anno, la Commissione Europea ha avanzato una proposta per un nuovo Regolamento concernente i trial clinici dei medicinali, che dovrebbe abrogare la Direttiva 2001/20/EU (1).

L'obiettivo è 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.

Da un lato, il Regolamento proposto 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 (a);
- La definizione di un meccanismo di indennizzo nazionale in tutti gli Stati Membri.

Da un altro lato, la Commissione Europea mostra l'incapacità di proporre incentivi per trasformare l'attuale modello di ricerca e sviluppo, governato dalle lobby, 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 alla sperimentazione.

MISURE DI DE-REGOLAMENTAZIONE PER LA RICERCA D'INTERVENTO SU ESSERI UMANI

Molte misure contenute nel Regolamento proposto dalla Commissione Europea sui trials clinici potrebbero, in pratica, de-regolamentare alcuni tipi di ricerca d'intervento sugli esseri umani:

- I cambiamenti confondenti e pericolosi di alcune definizioni, in particolare quella di "clinical study" e di "clinical trial". La nuova inadeguata definizione di trial clinico farebbe sì che certi studi interventionali di questo tipo (come, ad esempio, gli studi di efficacia e sicurezza di Fase IV, post-marketing, in cui non siano previste procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica) vengano considerati "Studi clinici", la cui regolamentazione sfuggirebbe da questo Regolamento previsto per i trial clinici (b).
- L'introduzione di una nuova sottocategoria di trial clinici, definiti "trial clinici a basso livello d'intervento", e ciò anche quando, di fatto, possono comportare rischi addizionali di sicurezza, rispetto alla normale pratica clinica, nei soggetti partecipanti, nei confronti dei quali gli sponsor, paradossalmente, sarebbero esenti dell'obbligo di fornire indennizzi in caso di eventuale danno loro procurato (c).
- La concessione agli sponsor di decidere totalmente se una modifica del protocollo sia sostanziale o meno, malgrado le prove disponibili dimostrino che tale meccanismo potrebbe stimolare una mala condotta scientifica.

LA SUSSIDIARIETÀ DEGLI STATI MEMBRI SULL'ETICA RISCHIA DI ESSERE GRAVEMENTE LESA

Allo scopo di semplificare nell'UE la conduzione dei trials clinici multinazionali, la Direttiva 2001/20/EC richiedeva un unico parere per Stato Membro. Il nuovo Regolamento punta ad un'ulteriore centralizzazione, proponendo una valutazione di un trial univoca e vincolante per tutti gli Stati coinvolti.

Per ottenere una valutazione univoca, il nuovo Regolamento prevede che essa sia suddivisa in due parti artificialmente scisse:

- una valutazione scientifica da parte di un Stato Membro rapporteur (Parte I);
- una valutazione etica da parte di un altro Stato Membro coinvolto (Parte II). In aggiunta, tale valutazione etica non è niente di più di un controllo dell'aderenza ai requisiti richiesti per il consenso informato.

Secondo il nuovo Regolamento proposto (*Articolo 8 paragrafo 2*), la valutazione di una richiesta (Parte I) da parte di uno Stato rapporteur diventa vincolante per tutti gli altri Stati coinvolti, con solo due limitate possibilità di dissenso/rifiuto ("opt out") (d).

Inoltre, spetta agli sponsor "*proporre come rapporteur uno degli Stati Membri coinvolti*" (*articolo 5(1) del Regolamento*), con il rischio implicito che gli sponsor scelgano sistematicamente gli Stati più indulgenti o "flessibili" nelle loro valutazioni.

Oltre a questa nuova procedura univoca, altri aspetti appaiono preoccupanti:

- La scomparsa di qualsiasi riferimento ai comitati etici (e)

- La definizione ridotta di sponsor, che non include più la responsabilità finanziaria, con ciò implicando che le aziende farmaceutiche che appaltano la ricerca clinica esternamente, a terzi (ad esempio, organizzazioni di ricerca a contratto o a società scientifiche) sarebbero esentate da responsabilità proprie degli sponsor.
- I tempi irrealistici stabiliti per la valutazione dei protocolli (f) e il fatto che, qualora gli Stati Membri non riescano a rispettarli entro le date previste, saranno considerati “tacite autorizzazioni”. Mentre una “tacita autorizzazione” può essere ammissibile a scopi amministrativi, una volta che un trial clinico è stato autorizzato da un comitato etico, come prevede la Direttiva 2001/20/EC (*Articolo 9(1) e Recital 11*), è assolutamente inaccettabile quando, in discussione, sono motivi etici.

E' necessaria una revisione del regolamento che offra maggiori opportunità di migliorare le cure.

La revisione del Regolamento sui Trials Clinici offre grosse opportunità di migliorare le cure in Europa, e ciò tramite:

1. La richiesta di trials clinici comparativi: i nuovi farmaci devono essere testati in confronto con “il miglior intervento attualmente disponibile” (g)
2. Il miglioramento dell'accesso all'informazione da parte dei cittadini: l'accesso pubblico ai dati grezzi dei trials clinici (ad esempio, report di studi clinici) eviterebbe il rischio di pubblicazioni selettive, una pratica comune delle lobby, in particolare per i trial con risultati negativi, che rende fuorviante la scienza, conduce a decisioni costose, inefficienti e anche pericolose (un esempio da ricordare: milioni di dosi di *oseltamivir* (Tamiflu®) sono state acquistate dai governi europei per far fronte alla pandemia influenzale del 2009).

Qualsiasi eccezione al principio generale della libertà d'informazione dovrebbe richiedere una giustificazione dettagliata, non si dovrebbe mai

Note:

- a) Non è ancora chiaro se il portale EU - stabilito e gestito dalla Commissione Europea - sostituirà o meno il database EudraCT, attualmente di competenza dell'Agenzia Europea dei medicinali (EMA).
- b) Ciò è in contrasto con la Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea. Inoltre, potrebbe aprire la porta a studi di marketing usati per promuovere un cambiamento delle abitudini prescrittive e per testare nuovi farmaci sui pazienti (ref 3).
- c) Esempi di studi che ricadrebbero nella categoria di “trial clinico di basso intervento” è lo studio REGULATE con *benfluorex* (Mediator®) e il VIGOR con *rofecoxib* (Vioxx®). Infatti negli studi post-marketing, il medicinale è usato per

applicare all'intero documento, e dovrebbe essere limitato a un arco temporale definito.

3. Permettere la rilevazione precoce di problemi che riguardano la sicurezza: tutti gli eventi avversi seri, siano essi attesi o meno, devono essere registrati nei database elettronici dai ricercatori e non dallo sponsor (h).
4. Disincentivare la conduzione di trials clinici non etici nei paesi in via di sviluppo: è necessario introdurre una armonizzazione delle richieste; qualsiasi dato clinico, presentato come parte del Documento Tecnico Comune per la richiesta dell'autorizzazione all'immissione in commercio, deve essere ottenuto da trials clinici registrati, che abbiano aderito totalmente alle richieste del Regolamento (aggiunta all'*articolo 25*).

E' essenziale che la proposta della Commissione Europea sia profondamente modificata dal Parlamento Europeo e dal Consiglio d'Europa allo scopo di proteggere i diritti delle persone che partecipano alla ricerca clinica e per assicurare che i cittadini europei abbiano garantito il diritto all'informazione.

Le nostre proposte di miglioramento, assieme al loro rationale e agli esempi concreti, sono disponibili in una analisi più dettagliata come analisi comune di : AIM, ISDB, MIEF, WEMOS “Proposed Regulation on Clinical Trials: “joint analysis” disponibile su:

www.isdbweb.org/en/publications/view/new-proposal-for-a-regulation-on-clinical-trials/campaigns

l'indicazione approvata ma può ugualmente porre ulteriori maggiori rischi per la sicurezza dei soggetti arruolati.

- d) In base alla propria valutazione dell'accettabilità di un trial clinico, uno Stato Membro non può sottrarsi del Regolamento proposto (*articolo 8(2)*, fatta eccezione per due circostanze:
 - violazione della legislazione nazionale relativa a medicinali che contengono o sono a base di derivati cellulari;
 - significative differenze nella normale pratica clinica tra lo Stato Membro interessato e quello rapporteur, che porterebbero a prestazioni cliniche di livello inferiore rispetto a quelle normalmente attuate; e solo se lo Stato membro coinvolto comunica il suo dissenso entro 10 gg alla Commissione, agli

Stati Membro e allo sponsor”.... Insieme ad “una dettagliata giustificazione basata su argomentazioni scientifiche e socio-economiche”.

- e) Qualsiasi riferimento ai Comitati Etici è stato sostituito da affermazioni imprecise sui bisogni di “*persone che valutino la richiesta*” per verificare assenza di “*conflitto d’interesse*” con lo sponsor del trial clinico. Inoltre se l’autorità competente dello Stato Membro deve assumersi il ruolo di Comitato Etico, l’indipendenza della valutazione etica non può più essere garantita (ad esempio, quando l’agenzia regolatoria valuta un trial clinico per il quale ha previamente fornito una consulenza scientifica (scientific advice).
- f) Esempi di inadeguatezza dei termini proposti includono da 10 a 30 gg per lo Stato Membro per produrre il report di valutazione (Parte I), includendo la richiesta di commenti agli altri Stati coinvolti; 10 gg per gli Stati Membri per produrre il loro report di valutazione sugli aspetti etici quali il consenso informato (Parte II).
- g) La Dichiarazione di Helsinki (art 32) specifica: “I benefici, i rischi, il carico e l’efficacia di un nuovo intervento devono essere testati verso l’intervento

considerato la miglior pratica attualmente provata” e allerta sull’uso del placebo negli studi, sostenendo che “si richiede una estrema attenzione ad evitare l’abuso di questa opzione”.

- h) Riportare solo gli eventi avversi inattesi durante i trials clinici (art 37 del Regolamento proposto) non ha senso, per il fatto che tutti gli eventi avversi sospetti devono essere segnalati una volta che il farmaco è stato autorizzato. Inoltre, l’evidenza dei recenti disastri sui alcuni farmaci (ad esempio, *rimonabant* (Acomplia®) o *rosiglitazone* (Avandia®)) indicano che avrebbero potuto essere evitati se ci fosse stata maggiore attenzione agli eventi avversi osservati nei trials clinical.

La segnalazione da parte dei ricercatori dovrebbero evitare inutili ritardi nel prendere decisioni, in particolare quando c’è bisogno di misure urgenti per proteggere i soggetti arruolati. Esempi recenti ci ricordano che gli sponsor spesso non segnalano adeguatamente le reazioni avverse alle autorità sanitarie. Poiché si trovano nella posizione di giudici e di imputati, tendono a valutare gli eventi avversi sospetti come non correlati al loro prodotto, oppure a trattenere questa informazione il più possibile (ref 4, 5).

ORGANIZZAZIONI A SUPPORTO DELLA RICHIESTA:



Healthcare and social benefits for all

AIM.

The Association Internationale de la Mutualité è un gruppo di assicurazioni sanitarie autonome e di istituzioni per la protezione sociale, che operano secondo i principi di solidarietà e con orientamento non-profit. Attualmente, i membri dell’AIM sono costituiti da 41 federazioni nazionali che rappresentano 29 paesi. In Europa, forniscono copertura sociale contro la malattia e altri rischi a più di 150 milioni di persone. L’AIM è attiva in rete per dare un contributo al mantenimento e al miglioramento dell’accesso alla salute per tutti i cittadini. Per maggiori informazioni: www.aim-mutual.org. Contatto: corinna.hartrampf@aim-mutual.org.



Medicines in Europe Forum

MIEF.

The Medicines in Europe Forum è stato lanciato nel Marzo del 2002 e coinvolge attualmente 12 paesi europei. Include più di 70 organizzazioni che rappresentano i 4 attori chiave della sanità: gruppi di pazienti, famiglie, associazioni di consumatori, sistemi di sicurezza sociale e operatori sanitari. Questo gruppo è unico nella storia della Unione Europea ed è testimone dell’importanza delle politiche europee del farmaco. Contatto: pierrechirac@aol.com.



ISDB.

The International Society of Drug Bulletins. La Società Internazionale dei Bollettini Indipendenti è stata fondata nel 1986 ed è una rete internazionale di bollettini e riviste su farmaci e terapie indipendenti dall’industria farmaceutica sia dal punto di vista intellettuale che finanziario. Attualmente l’ISDB ha 80 membri in 41 paesi del mondo. Per maggiori informazioni: www.isdbweb.org. Contatto: press@isdbweb.org.



Influenza la politica

Wemos.

internazionale in modo che il diritto alla salute sia rispettato, protetto e promosso. Per fare questo, Wemos pone particolare attenzione ai settori vulnerabili della società. Wemos supporta una condotta etica, una politica

coerente e un accesso equo alle cure. Il loro lavoro di lobbying punta a fare miglioramenti nella politica olandese, europea e globale. Per maggiori informazioni: www.wemos.nl.
Contact:
annelie.den.boen@wemos

INFORMAZIONE AI CITTADINI EUROPEI DA PARTE DELL'INDUSTRIA

La proposta finisce (fortunatamente) in binario morto

Da molti anni la Commissione Europea propone un cambiamento della attuale normativa che vieta all'industria farmaceutica di rivolgersi ai cittadini e/o pazienti per informarli sui farmaci da prescrizione. Nel 2003 il Parlamento Europeo aveva già bocciato una prima proposta.

Nel 2008, una nuova proposta della Commissione Europea arrivò al Parlamento Europeo e successivamente al Consiglio di Europa.. L'idea di affidare all'industria farmaceutica un ruolo nell'informare pazienti e cittadini sui farmaci da prescrizione non è stata felice: dopo un lungo percorso di consultazioni pubbliche, modifiche e rifiuti da parte dei membri del Consiglio europeo, finisce adesso il suo percorso.

Il portavoce del Consiglio di Ministri Europeo ha comunicato che i ministri degli Stati Membro hanno finalmente deciso che i benefici di un cambiamento legislativo che autorizzasse questo tipo di informazione erano limitati in confronto dell'aumento previsto dei costi dei medicinali che questa forma di informazione avrebbe indotto. Il Consiglio ha formalmente comunicato alla Commissione Europea che non intende discutere ulteriormente questa proposta

La Commissione Europea non ha chiarito, malgrado le numerose richieste, se questa proposta può considerarsi definitivamente ritirata o meno. Per la federazione dell'Industria farmaceutica Europea la proposta non risulta ufficialmente ritirata. La speranza è l'ultima a morire.