

Luglio 2015

3-4

EDITORIALE

Il duro scoglio della realtà

FORUM CLINICO

Infliximab e i biosimilari

L'innovatività dei nuovi
farmaci

L'olio di palma e i marcatori
di malattia cardiovascolare

L'accessibilità alla
contraccezione di emergenza

**POLITICHE DEL
FARMACO**

Un interrogativo
provocatorio sul costo degli
antitumorali

**NOVITÀ SULLE
REAZIONI
AVVERSE**

Segnalazioni di
farmacovigilanza

**SINTESI
NORMATIVA IN
AMBITO SANITARIO**

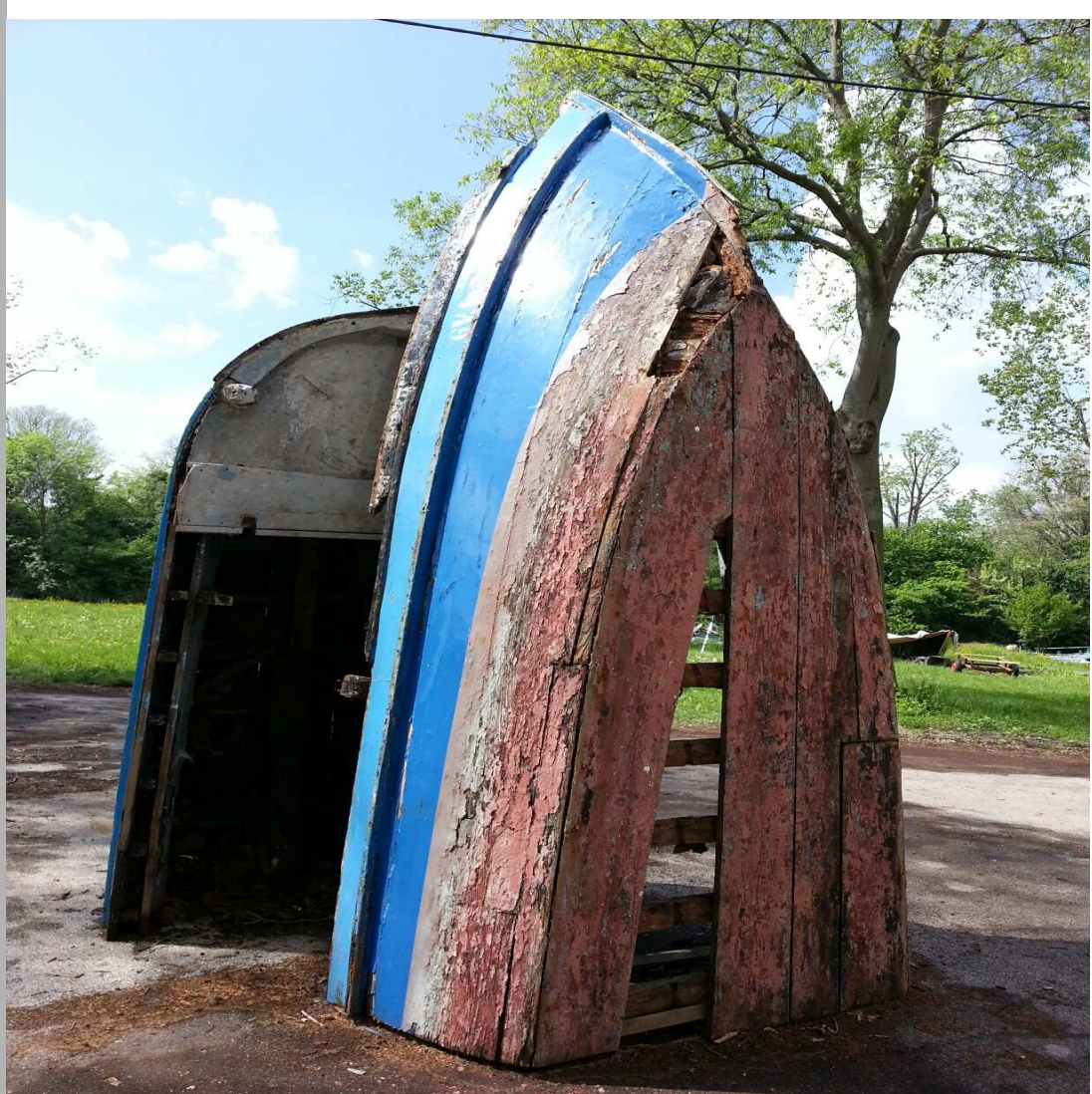
G.U. dal 16.04.2015 al
30.06 .2015
e Normativa regionale

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

Dapagliflozin
Dapaglifozin+metformina

Confronto dei costi dei vari
ipoglicemizzanti

NET maggio- giugno 2015



<http://www.ulss20.verona.it/infofarma.html>

InfoFarma

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E
AGGIORNAMENTO SANITARIO**



L Bozzini¹
M Font²

1. Farmacista
Verona
2. Farmacista
ULSS 20 Verona

IL DURO SCOGLIO DELLA REALTA'

La progressiva introduzione in commercio di nuovi farmaci, specie d'impiego ospedaliero e in gran parte oncologico (non tutti realmente innovativi, ma quasi tutti ad alto o altissimo costo), si sta dimostrando un dura sfida per la governance della spesa sanitaria nei vari paesi e per i diversi sistemi sanitari.

L'attivazione da parte di AIFA, a partire dal 2005, di meccanismi per monitorare l'appropriatezza prescrittiva dei nuovi prodotti e, nel contempo, controllare la spesa farmaceutica mediante la condivisione con i produttori del rischio terapeutico (risk sharing, payment by results, ecc.) ha rappresentato l'idea più innovativa e coraggiosa per far fronte a quello che, una decade di anni fa, si prospettava come conflittuale e adesso è diventato, in potenza, lo strumento chiave di sostenibilità del sistema. Mediante la creazione dei registri per le varie condizioni e per alcuni farmaci ad alto-altissimo costo, di cui è ancora poco conosciuto il profilo di rischio/beneficio, l'AIFA ha dimostrato una larghezza di vedute a dir poco eccezionale. Nell'idea di chi ha iniziato tale processo, i registri dovevano consentire di monitorare l'utilizzo corretto di tali farmaci nelle diverse indicazioni e sottopopolazioni (quelle per cui si sosteneva una certa *efficacy* al momento dell'AIC), garantendo la rimborsabilità esclusivamente in caso di risultato positivo nei singoli pazienti e l'addebito alle aziende in presenza accertata di insuccesso terapeutico.

Ma i registri presentavano concettualmente un aspetto ancora più interessante: avrebbero permesso di valutare l'*effectiveness* complessiva di un farmaco monitorato in condizioni reali d'impiego. Più precisamente, dato che il sistema era in grado di generare una consistente massa critica di dati, era possibile, ad esempio, prendere decisioni sulla limitazione d'uso di un determinato farmaco, sulla sua rimborsabilità per certe indicazioni, sul prezzo in funzione dell'*effectiveness* complessiva rilevata, e altro.

Era ipotizzabile che una corretta gestione dei registri dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio potesse risultare impegnativa, creando resistenze da parte di clinici, farmacisti ospedalieri e uffici amministrativi. Per facilitare il tutto, l'AIFA, su modello cartaceo a partire dal 2005 e on line dall'aprile 2006, aveva elaborato una piattaforma di lavoro condivisa al fine di assicurare la gestione informatizzata di tutto il processo relativo a: eleggibilità del paziente alla terapia, richiesta del farmaco, appropriatezza prescrittiva e d'impiego, inserimento dei cicli di trattamento, segnalazione di eventuali tossicità, valutazione periodica dell'esito della cura, chiusura del trattamento con le motivazioni e gli esiti.

Oltre a ciò, il programma di gestione informatizzata prevedeva una procedura automatica di rimborso, mediante payback a favore di ogni singola azienda, di eventuali fallimenti terapeutici (progressione della malattia - *drop out* per effetti tossici - decesso del paziente), nonché la guida metodologica per applicare la procedura di rimborso.

A quasi 10 anni di distanza dall'introduzione del Registro dei farmaci oncologici (e, successivamente, di altri prodotti) e degli Accordi con le aziende farmaceutiche di condivisione del rischio, poco o nulla si sa sui risultati conseguiti, così come nessuna decisione regolatoria è stata assunta dall'AIFA in base ai dati (che dovrebbero essere stati) raccolti sui tanti farmaci monitorati. Non solo ma, a quanto pare, le amministrazioni ospedaliere non hanno ottenuto dalle aziende i rimborsi finora maturati (circa 400 milioni di euro) conseguenti ai fallimenti terapeutici per blocchi di procedura.

E' ovvio che tale situazione non poteva che creare perplessità e scetticismo in quanti coinvolti nella gestione della procedura di per sé complessa e laboriosa, onere tuttavia accettato in quanto era atteso un proficuo ritorno a favore di appropriatezza terapeutica, erogazione delle cure disponibili, corretto impiego delle risorse e rilevanza epidemiologica dei dati prodotti.

Articolo tradotto con autorizzazione da Arzney-Telegramm 2015; 46:53-7

INFLIXIMAB E I BIOSIMILARI *Inflectra® e Remsima®*

I biosimilari sono prodotti simili ai farmaci biotecnologici, solitamente si tratta di proteine, il cui brevetto è scaduto e che sono autorizzati dall'EMA attraverso la procedura registrativa centralizzata (MA). I biosimilari risultano molto simili al medicinale di riferimento, presentano, infatti, la stessa sequenza di aminoacidi, ma - a differenza dei classici generici che contengono principi attivi a basso peso molecolare sintetizzati chimicamente -, nel caso dei biosimilari il prodotto finale non può essere considerato strutturalmente identico, proprio a causa della complessità della struttura stessa e del processo di produzione che utilizza cellule vive¹⁻³. Il biosimilare e il farmaco di riferimento devono corrispondere in termini di forma farmaceutica, dosaggio e modalità di somministrazione³.

I requisiti che i biosimilari devono soddisfare per ottenere la MA sono più elevati rispetto a quelli richiesti ai generici: mentre per questi ultimi normalmente è sufficiente dimostrare la bioequivalenza rispetto all'originale, per i biosimilari deve essere dimostrata la somiglianza rispetto al medicinale di riferimento in termini di caratteristiche della molecola (qualità, attività biologica, sicurezza ed efficacia¹⁻³). Lo scopo di questa procedura non è dimostrare nuovamente il beneficio clinico, bensì - sostanzialmente come nel caso degli esami di equivalenza condotti sui medicinali biologici a seguito di modifiche del processo di produzione - dimostrare attraverso studi preclinici e clinici, che le differenze tra biosimilare e farmaco di riferimento non hanno alcuna ripercussione né in termini di sicurezza né in termini di efficacia²⁻⁵.

Nel 2006 Omnitrope® fu il primo biosimilare ad essere autorizzato in Europa, come biosimilare di Genotropin®, "originator" della somatotropina, l'ormone della crescita⁴⁻⁶. Successivamente sono stati commercializzati i biosimilari di epoetina alfa (es. Abseamed®), epoetina zeta (analogo di epoetina alfa; es. Retacrit®), filgrastim, un fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie

(es. Biograstim®) e di follitropina alfa, farmaco che stimola l'ovulazione (Bemfola®).

Tutti questi principi attivi "copia" hanno in comune il fatto di essere molecole biologiche piuttosto semplici^{4,5}

A febbraio 2015 con Inflectra® e Remsima®, sono stati commercializzati per la prima volta due biosimilari identici ad un anticorpo monoclonale, l'inibitore del fattore di necrosi tumorale alfa, infliximab. Questi due biosimilari possono essere utilizzati in tutte le indicazioni per le quali è stato autorizzato l'originator Remicade: artrite reumatoide, malattia di crohn (adulti e bambini), colite ulcerosa (adulti e bambini), spondilite anchilosante e artrite psoriasica⁷⁻⁹.

Caratteristiche: *Per quanto riguarda le caratteristiche delle molecole, queste risultano essere molto simili all'originator. Anche il tipo di legame e la modalità di neutralizzazione del TNF α , ovvero il meccanismo più importante dell'anticorpo, sono sovrapponibili^{10,11}. Tuttavia vi sono delle differenze nella glicosilazione che determinano una riduzione del legame del biosimilare al recettore cellulare, legame che risulta rilevante nell'induzione della citotossicità cellulo-mediata (ad es. attraverso le cellule killer naturali)^{1,2}. La capacità dei biosimilari di attivare tale meccanismo secondario che rappresenta una componente rilevante dell'efficacia di Infliximab nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali, risulta essere ridotta nel test specifico, mentre tale riduzione non si registra in altri test^{2, 10, 11}.*

Studi clinici: *I dati clinici provengono principalmente da due studi di confronto randomizzati, in doppio cieco^{12,13} ai quali hanno partecipato pazienti adulti soprattutto dell'Est europeo e dell'America latina^{10,11}. Nello studio PLANETRA¹², della durata di un anno, sono stati inclusi 606 pazienti (età media 50 anni) che, dopo una terapia con methotrexate di almeno tre mesi (MTX; dose media 15,6 mg/settimana), mostravano segni di una*

artrite reumatoide attiva. In tali pazienti 30 settimane di terapia con Infliximab biosimilare oppure originator (dosaggio 3 mg/kg peso corporeo [p.c.]) hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile rispetto all'end-point primario: miglioramento dell'attività della malattia pari ad almeno 20% rispetto al valore basale, misurata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR20; Analisi ITT: 60,9% con il biosimilare vs. 58,6% con l'originator; IC 95% della differenza -6% -10%; limite di equivalenza predefinito $\pm 15\%$). Anche l'analisi Per-Protocol relativa agli end point secondari (ACR50, ACR70) dopo un anno di terapia, rileva un tasso di risposta sovrapponibile, numericamente del tutto a favore dei biosimilari¹⁰⁻¹².

La scelta di un limite di equivalenza piuttosto ampio, pari a $\pm 15\%$ trova giustificazione nei risultati di uno studio registrativo (ATTRACT) relativo all'originator-Infliximab destinato al trattamento dell'artrite reumatoide: la differenza, misurata in termini di ACR20, tra infliximab e placebo, ciascuno in combinazione con MTX, dopo 30 settimane di trattamento, risulta pari a 30% (50% vs. 20%)^(#1) 14. Tuttavia, i tassi di risposta più elevati rilevati a seguito dell'utilizzo dell'inibitore del TNF α , unitamente ai valori di CPR più bassi riscontrati al basale nei pazienti inclusi nello studio PLANETRA, fanno ritenere che questi ultimi sono in uno stadio di malattia meno avanzato rispetto quelli inclusi nello studio ATTRACT^{10, 11}. Questo potrebbe aver livellato le differenze eventualmente esistenti tra originator e biosimilari.

Anche il secondo studio clinico (PLANETAS), disegnato primariamente per confrontare la farmacocinetica in 250 pazienti con spondilite anchilosante, non mostra una efficacia clinica diversa tra biosimilare ed originator, ciascuno somministrato al dosaggio di 5 mg/kg, (l'efficacia clinica rappresentava l'end point secondario;

l'attività della malattia è stata valutata attraverso diverse tipologie di score)^(#2) 10, 11, 13. In ogni caso lo studio PLANETAS non aveva una potenza sufficiente per verificare la bioequivalenza.^{10,11}

Il profilo farmacocinetico dei due biosimilari dell'Infliximab, valutato come end point primario nello studio PLANETAS e come end point secondario nello studio PLANETRA, risulta confrontabile con quello di Remicade®. Anche la percentuale di pazienti che ha sviluppato anticorpi contro Infliximab (per la maggior parte in grado di neutralizzarlo) risulta sovrapponibile nei due studi (PLANETRA: 55,6% con il biosimilare vs. 54,3% con l'originator; PLANETAS: 34,4% con il biosimilare vs. 32,0% con l'originator). La presenza di anticorpi è legata ad una minore efficacia. A questo riguardo nello studio relativo alla spondilite anchilosante si nota che, nei pazienti che hanno sviluppato anticorpi vi è una risposta minore nel braccio trattato con biosimilari rispetto a quello trattato con l'originatore (ASA20: 14/29 [48,3%] vs. 21/32 [65,6%). Tuttavia è opportuno sottolineare che il numero dei pazienti appartenenti a questo sottogruppo è piuttosto piccolo^{10, 11}.

I risultati relativi alla sicurezza si basano su 439 pazienti, dei quali 339 hanno utilizzato i biosimilari dell'Infliximab per un anno nell'ambito di studi clinici. Come unica differenza si rileva un maggior numero di infezioni gravi a seguito dell'utilizzo dei biosimilari (16 vs. 10), sostanzialmente riconducibile ad un maggior numero di casi di tubercolosi attiva (Tbc; 6 vs. 1) e di polmoniti (5 vs. 0)^{10,11}. Mentre la differenza nel numero di casi di polmonite è riconducibile ad una disomogenea distribuzione dei fattori di rischio basali (es. bronchite cronica), per quanto riguarda la diversa numerosità dei casi di Tbc, l'EMA accetta le ragioni del produttore, secondo il quale la differenza deve essere attribuita ad una casualità^{1, 10, 11}.

(#1) Secondo una valutazione dell'Agenzia Europea dei Farmaci EMA dal punto di vista clinico sarebbe preferibile il limite del 10%. Ciò nonostante, poiché nell'ambito degli studi di equivalenza dei biosimilari il confronto clinico rappresenta solamente una delle componenti della valutazione, l'Agenzia europea ha accettato la soglia superiore.

(#2) ad es. un miglioramento pari al 20% sulla base dei criteri dell'Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS20): 70,5% con il biosimilare vs. 72,4% con l'originator, dopo 30 settimane di trattamento^{10, 11}.

Il rischio d'infezioni gravi, inclusa la Tbc, dovrà essere monitorato dopo l'immissione in commercio dei biosimilari attraverso l'utilizzo di diverse tipologie di registri^{10,11}.

Punti critici: Complessivamente EMA considera sufficientemente documentata l'equivalenza tra i biosimilari e l'originator e consente l'estrapolazione dei dati ottenuti per le malattie reumatologiche a tutte le altre indicazioni, per le quali è stato autorizzato Remicade®. Quindi Inflectra® e Remsima® possono essere utilizzati negli adulti con psoriasi e artrite psoriasica, nei bambini a partire dai 6 anni di età e negli adulti affetti da morbo Crohn o colite ulcerosa^{7,8}. L'estensione per entrambi i biosimilari a tutte le indicazioni dell'originator è stata oggetto di dibattito, soprattutto riguardo le malattie infiammatorie intestinali¹⁵⁻²⁰. Anche in questo caso EMA fa propria l'argomentazione dei richiedenti e considera clinicamente non rilevante la differenza osservata nell'induzione della citotossicità cellulo-mediata^{10,11}. A tale proposito, obbligare il produttore a condurre uno studio post-marketing, randomizzato e di confronto con Infliximab-originator in pazienti con morbo di Crohn, è stato ritenuto in contraddizione rispetto alla decisione assunta da EMA²¹.

L'agenzia regolatoria canadese ha rifiutato l'utilizzo dei dati relativi alla bioequivalenza di Inflectra® e Remsima® rispetto a Remicade® nelle patologie reumatologiche per consentire un allargamento della registrazione al morbo di Crohn e alla colite ulcerosa. Tale decisione si basa non solamente sugli interrogativi relativi alla citotossicità cellulo-mediata dei due biosimilari, ma anche sulle differenze osservate nel profilo di sicurezza dell'inibitore del TNF α nelle malattie reumatologiche rispetto a quelle infiammatorie intestinali. Il linfoma epatosplenico a cellule T, complessivamente molto raro e molto aggressivo, si può osservare quasi esclusivamente negli adolescenti e nei giovani adulti che assumono Infliximab per il morbo di Crohn oppure per la colite ulcerosa^{9,22}.

Inoltre è messo in discussione il fatto che l'artrite reumatoide possa essere considerata l'indicazione chiave per la trasferibilità dell'efficacia clinica ad altre indicazioni. Nel caso della psoriasi, ad es, gli studi registrativi dell'originator hanno rilevato un'efficacia nettamente superiore di quest'ultimo rispetto al placebo (80% vs. 3% nello studio

EXPRESS). Pertanto, in tale indicazione eventuali differenze tra originator e biosimilari avrebbero dovuto risultare evidenti più facilmente. Oltre a ciò, l'infliximab nell'artrite reumatoide, viene usato ad un dosaggio più basso rispetto a tutte le altre indicazioni autorizzate e prevalentemente in combinazione con methotrexate – come nel caso dello studio PLANETRA –. Questo avrebbe potuto camuffare eventuali differenze riguardo sicurezza e immunogenicità^{15, 16, 21}.

Costi: Considerando il prezzo di listino, i biosimilari dell'Infliximab, Inflectra® e Remsima® in Germania costano dal 20% al 25% in meno rispetto all'originator Remicade®, (Inflectra®: €2.121, Remsima®: €2.275, Remicade®: €2.828, sempre per confezioni contenenti 3 flaconi da 100 mg). Al contrario, in Danimarca e in Norvegia la differenza di prezzo rispetto l'originale è del 70% circa⁴².

Ndr: in Italia i due biosimilari costano il 25% in meno rispetto l'originator (prezzo di listino)

Punti chiave:

- I biosimilari sono farmaci biotecnologici me-too a base proteica, che hanno ottenuto una MA europea a seguito della scadenza brevettuale dell'originator. Nonostante questi farmaci risultino molto simili al farmaco di riferimento, non sono del tutto identici a quest'ultimo.
- L'autorizzazione all'immissione in commercio di un biosimilare prevede di dimostrare che la sua efficacia e sicurezza siano sovrapponibili a quella del farmaco di riferimento. Nel caso in cui ciò sia stato provato, dipende dal singolo biosimilare e, in parte, dalla singola autorità regolatoria sia il numero di studi clinici che è necessario presentare all'agenzia stessa sia l'eventualità di utilizzare i risultati ottenuti per una determinata indicazione anche per altre indicazioni di registrazione.
- A partire da febbraio 2015 sono in commercio in Germania due biosimilari (INFLECTRA® e REMSIMA®, prodotti nel medesimo stabilimento e, pertanto sono da considerarsi identici) di un anticorpo monoclonale, l'inibitore del TNF α infliximab (REMICADE®). Entrambi possono essere utilizzati in tutte le indicazioni per le quali è stato approvato l'originator.
- Il biosimilare e l'originator sono paragonabili per quanto riguarda il principale meccanismo

d'azione di Infliximab, ovvero il legame e la conseguente neutralizzazione del TNF α . Tuttavia si rilevano delle differenze per quanto riguarda il legame con un recettore cellulare e nella conseguente citotossicità cellulo-mediata indotta dall'anticorpo.

- Nello studio clinico di confronto più importante condotto in pazienti con artrite reumatoide, i due biosimilari e l'originator, in entrambi i casi in associazione con metotrexate, si sono dimostrati ugualmente in grado di raggiungere l'endpoint primario, ovvero di determinare un miglioramento pari ad almeno il 20% dell'attività della malattia. Questi risultati hanno trovato ulteriore conferma nei dati derivanti da un ulteriore studio condotto in pazienti affetti da spondilite anchilosante, dove biosimilari e originator si sono dimostrati parimente efficaci. E' importante sottolineare che lo studio non aveva una potenza adeguata per dimostrare la presunta equivalenza. Anche il profilo farmacocinetico è risultato paragonabile.

- Negli studi registrativi è stato osservato un maggior numero di infezioni gravi, tra cui la tubercolosi, nei pazienti che avevano ricevuto i biosimilari (Tbc 6 vs. 1). EMA e il produttore non hanno ritenuto che ci fosse nesso causale tra le infezioni e il farmaco assunto. Ulteriori chiarimenti sono stati demandati alla sorveglianza post-marketing.

- Rimane incerto, se la scelta di utilizzare l'artrite reumatoide quale indicazione chiave per testare l'efficacia dei biosimilari rispetto all'originator, sia la più adatta ad essere estrapolata alle altre indicazioni di Infliximab.

- Nel caso in cui si decidesse di utilizzare l'opzione terapeutica Infliximab, riteniamo che l'uso dei biosimilari INFLECTRA® e REMSIMA® nelle malattie reumatologiche, inclusa l'artrite psoriasica, sia supportato dai dati disponibili. Al contrario, prima di utilizzare i biosimilari nelle malattie infiammatorie intestinali, riteniamo opportuno attendere i risultati dello studio su pazienti affetti da malattia di Crohn, attualmente in corso.

Analoga prudenza, consigliamo nel caso della psoriasi, in attesa che siano maturate ulteriori esperienze con i biosimilari degli anticorpi monoclonali. In ogni caso, per questa indicazione, Infliximab è l'ultima opzione terapeutica.

Originatore biosimilari: simili ma non identici...anche gli originali sono soltanto "simili"

I farmaci biosimilari sono prodotti su cellule vive, utilizzando tecnologie genetiche.

A causa del complesso processo di produzione solitamente si riscontra una certa variabilità nei lotti di uno stesso principio attivo (microeterogeneità). In senso stretto si tratta di una miscela di varianti molecolari, che, ad esempio, si possono riscontrare nella struttura delle catene laterali dei carboidrati (glicosilazione)^{2,5,24}.

Inoltre, dopo l'immissione in commercio, con gli anni i farmaci biologici subiscono regolarmente delle modificazioni molecolari, che derivano da modifiche del processo di produzione (noto come ciclo di vita (life cycle) di un farmaco biologico). Ad esempio gli inibitori del TNF etanercept (Enbrel®) e infliximab (Remicade®), hanno subito rispettivamente circa 20 e oltre 35 variazioni di questo tipo⁵. Pertanto si può dire che i biologici oggi in uso non corrispondono più in toto alla struttura molecolare della versione disponibile al momento dell'autorizzazione². Dopo ciascuna modifica del processo di produzione, i produttori devono fornire dati che mostrino l'equivalenza del principio attivo prima e dopo tale modifica, allo scopo di assicurare che le differenze riscontrate non hanno ripercussioni negative né sulla sicurezza né sull'efficacia^{2,5}. Inoltre, sono richieste analisi comparative circa le caratteristiche molecolari, eventualmente integrate con studi pre-clinici e clinici²⁵.

Considerato che i produttori di biosimilari devono definire un proprio processo di produzione, ci si può attendere piccole differenze rispetto al medicinale di riferimento. Dal punto di vista delle autorità regolatorie il principio attivo presente nel biosimilare non è nient'altro che una variante ulteriore del principio attivo contenuto nel medicinale di riferimento^{2,3}. Di conseguenza, il processo di autorizzazione dei biosimilari segue la procedura della verifica di equivalenza di farmaci biologici a seguito di modifiche nel processo di produzione^{3,25}. In questo ambito EMA è capofila in quanto ha sviluppato un percorso di autorizzazione per i biosimilari già a partire dal 2003^{26,27}.

I requisiti per dimostrare l'efficacia clinica e l'assenza di rischio variano tra i diversi tipi di farmaci biologici (es. eritropoietine, anticorpi

monoclonali) e sono stati definiti in diverse linee guida europee²⁸. Per i biosimilari è richiesto come minimo uno studio clinico di equivalenza per una delle indicazioni autorizzate che sia in grado di rilevare possibili differenze nell'efficacia o nella sicurezza tra i due farmaci, e i cui pazienti siano rappresentativi di tutte le altre indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento). Nel caso in cui esista un parametro surrogato (ad es. il numero assoluto di neutrofili nel caso del filgrastim) che permetta di valutare l'equivalenza farmacodinamica tra il biosimilare e l'originator, non è richiesto un studio clinico²⁹. Una volta confermata l'equivalenza tra il biosimilare e l'originator per una data indicazione, in determinate circostanze, è possibile estendere tale equivalenza anche alle altre indicazioni del medicinale di riferimento^{2, 3, 29}.

Dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio del biosimilare, il produttore è tenuto a condurre ulteriori studi sulla sicurezza, in quanto, normalmente, i dati rilevati prima dell'autorizzazione non sono sufficienti ad identificare effetti indesiderati rari²⁹.

Fino ad ora tutti i biosimilari si sono avvalsi della possibilità di estendere l'equivalenza dimostrata per una determinata indicazione anche alle altre. I sei biosimilari di filgrastim (parzialmente identici fra di loro^(#3)), ad esempio, possono essere utilizzati per le stesse indicazioni del medicinale di riferimento Neupogen®, sia in pazienti con neutropenia, sia per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico prima di terapie mielosoppressive, sia in donatori sani.

I produttori di Biograstim®/Ratiograstim® (identici tra di loro) e Nivestim® hanno presentato ciascuno uno studio randomizzato di efficacia per dimostrare l'equivalenza rispetto all'originator in pazienti con carcinoma mammario^{30, 31}.

Al contrario, per l'autorizzazione di Filgrastim Hexal e Accofil®/Grastofil® non è stato necessario alcuno studio di efficacia bensì esclusivamente studi che hanno confrontato la farmacocinetica e la farmacodinamica in volontari sani, integrati con uno studio non controllato, disegnato per valutare la sicurezza dei due biosimilari in pazienti con carcinoma della mammella^{32, 33}.

Per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei biosimilari dell'epoetina, attualmente è richiesto almeno uno studio clinico di equivalenza in pazienti con anemia renale². Un paio di anni fa i produttori dovevano presentare due studi randomizzati e controllati per dimostrare l'efficacia e la sicurezza, sia nel caso della somministrazione per via endovenosa, sia per quella sottocute³⁴. Il motivo è legato al potenziale rischio da parte delle epoetine d'indurre reazioni d'immunogenicità. In particolare la somministrazione sottocute di epoetina alfa in pazienti con insufficienza renale cronica può indurre la formazione di anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina. Questo effetto indesiderato, raro ma grave, si manifesta come eritroblastopenia (pure red cell aplasia).

Nella fase di sviluppo dei biosimilari di cui oggi disponiamo – sono in commercio due biosimilari con cinque nomi commerciali diversi – per un certo periodo il farmaco di riferimento Erypo® (ndr: Eprex® in Italia) non poteva essere somministrato sottocute. Per questa ragione non era possibile condurre gli studi richiesti per la registrazione dei biosimilari per via sc.

Giustamente EMA non ha accettato di estrapolare a pazienti con anemia renale i dati ottenuti in pazienti oncologici con anemia correlata a chemioterapia, dove l'epoetina alfa era stata somministrata sottocute. Al contrario, è stata consentita l'estrapolazione all'indicazione "donazione di sangue autologo", in quanto in questo caso è prevista una somministrazione endovenosa del farmaco³⁴.

La nomenclatura dei diversi principi attivi biosimilari non è stata ancora regolamentata a livello internazionale. Ad esempio, i biosimilari di epoetina alfa in commercio in Europa, che hanno lo stesso farmaco di riferimento, presentano una diversa denominazione comune internazionale (International Non Proprietary Name, INN) (epoetina alfa: es. Binocrit®; epoetina zeta: es. Retacrit®;).

(#3) Biosimilari identici provengono da uno stesso stabilimento di produzione. Pertanto, si tratta di un principio attivo biosimilare commercializzato con nomi commerciali diversi⁶.

È ancora più preoccupante il fatto, che la denominazione del principio attivo del medesimo biosimilare possa essere diversa a livello internazionale: un farmaco copia, registrato in Europa con INN epoetina alfa, è registrato in Australia come epoetina lambda, un INN simile ma non ufficiale³⁵.

Alcune settimane fa l'FDA, ha autorizzato negli USA il primo biosimilare che prevede l'aggiunta di un suffisso al biosimilare di filgrastim (filgrastim-sndz; USA: Zarxio®)³⁶. Lo stesso farmaco in Europa è stato autorizzato come filgrastim senza alcun suffisso. L'FDA ha precisato, che la loro nomenclatura è da considerarsi provvisoria, in attesa di una soluzione definitiva³⁶.

Nel 2014 l'OMS ha pubblicato un documento che propone una nomenclatura dei principi attivi biosimilari, prevedendo l'INN con l'aggiunta di un codice casuale di quattro lettere, che permetta di distinguere i farmaci biologici prodotti in stabilimenti diversi. L'aggiunta del codice non farà parte dell'INN, potrà essere utilizzato volontariamente ed essere integrato anche in un secondo momento³⁵.

Spesso la richiesta di distinguere più agevolmente tra i farmaci biosimilari e i loro originator è giustificata da esigenze legate alla farmacovigilanza^{20, 26, 37}. In caso di segnalazione di eventi avversi da farmaci biologici, una linea guida della Commissione Europea prevede già oggi di specificare il nome commerciale e il lotto per garantire una precisa identificazione del prodotto³⁸. In pratica ciò sembra non accadere. Una documentazione accurata potrebbe anche aiutare ad identificare variazioni dell'efficacia o della sicurezza dovute a modifiche del prodotto, sia quelle volute che quelle non volute^{4, 26, 29}.

In Europa le raccomandazioni sullo switch dei pazienti da un farmaco biologico ad un altro non sono omogenee. I dati finora pubblicati, benché limitati, non hanno consentito di rilevare problemi di sicurezza in caso di switch^{40, 41}. I primi risultati di uno studio randomizzato in doppio cieco sullo switch da infliximab-originator a biosimilare sono attesi per la metà del 2016⁴².

L'Agenzia del Farmaco olandese raccomanda uno switch che coinvolga il paziente nella decisione e con un adeguato monitoraggio clinico. L'Agenzia del Farmaco finlandese ha assunto una posizione simile.

Per quanto riguarda gli altri paesi, in Francia ad esempio, si valuta lo switch tra diversi biologici con molta più cautela⁴³.

In Germania, l'Istituto "Paul-Ehrlich" recentemente ha reso noto il suo parere sulla intercambiabilità dei biosimilari⁴¹, sostenendo in linea generale lo switch, ma con alcune limitazioni. L'accordo con le farmacie limita lo switch automatico ai quei biosimilari che non si discostano né per quanto riguarda le materie prime né rispetto al processo di produzione⁴⁴. Quindi, in generale non è consentito uno switch automatico del medicinale di riferimento con il rispettivo biosimilare. L'elenco dei farmaci biologici contenuto nell'allegato 1 dell'accordo con le farmacie, non è più stato aggiornato dal 2011. Questo fa sì che determinati biosimilari identici tra loro non siano menzionati, tra cui i nuovi biologici dell'Infliximab.

Attualmente le differenze di prezzo tra biosimilari e originator variano tra lo 0% (è il caso della maggior parte dei biosimilari di epoetina alfa rispetto all'originatore Erypo®) e il 32%. Tale margine risulta ben diverso rispetto a quello che si rileva nel caso dei generici classici, i quali possono raggiungere riduzioni fino all'80% rispetto al prezzo del branded. Ciò viene giustificato con il processo di produzione, molto più impegnativo, e con la necessità di studi più completi che aumentano i costi di sviluppo e limitano il numero di produttori competitivi^{37, 39}.

Tuttavia le differenze di prezzo del 70% tra originator e biosimilari ottenute in Norvegia e Danimarca⁴², rendono evidente come ci sia un ulteriore margine di risparmio.

Bibliografia:

(R = studio randomizzato)

¹ MÜLLER-BERGHAUS, J., KELLER-STANISLAWSKI, B. (PEI): Bull. zur Arzneimittelsicherheit 2013; Nr. 4: 7-12; <http://www.a-turl.de/?k=ikto>

² WEISE, M. et al.: Blood 2014; 124: 3191-6; <http://www.a-turl.de/?k=humb>

³ EMA: Guideline on similar biological medicinal products, Okt. 2014 <http://www.a-turl.de/?k=chor>

⁴ AkdÄ: Dt. Ärztebl. 2014; 111: A2032-3

⁵ SCHNEIDER, C.K.: Ann. Rheum. Dis. 2013; 72: 315-8

⁶ vfa: Originalpräparate und Biosimilars (zugelassen in der EU), Stand Jan. 2015

<http://www.a-turl.de/?k=llwa>

⁷ Hospira: RCP INFLECTRA, March 2015

⁸ Mundipharma: RCP REMSIMA, March 2015

⁹ MSD: RCP REMICADE, April 2015

¹⁰ EMA: EPAR INFLECTRA, June 2013

<http://www.a-turl.de/?k=reud>

¹¹ EMA: EPAR REMSIMA, Giugno 2013

<http://www.a-turl.de/?k=rett>

¹² YOO, D.H. et al.: *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1613-20

¹³ PARK, W. et al.: *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1605-12

¹⁴ MAINI, R. et al.: *Lancet* 1999; 354: 1932-9

¹⁵ LEE, H.: *AAPS J.* 2014; 16: 22-6; <http://www.a-turl.de/?k=estf>

¹⁶ GOMOLLÓN, F.: *Dig. Dis.* 2014; 32 (Suppl. 1): 82-7

¹⁷ FEAGAN, B.G. et al.: *Biologicals* 2014; 42: 177-83

¹⁸ MOUM, B., LUNDIN, K.E.A.: *Tidsskr. Nor. Lægeforen* 2014; 134: 819-20

¹⁹ ARGÜELLES-ARIAS, F. et al.: *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2013; 105: 37-43

²⁰ DANESE, S. et al.: *J. Crohn's Colitis* 2013; 7: 586-9

²¹ EBBERS, H.C.: *J. Crohn's Colitis* 2014; 8: 431-5

²² Health Canada: *Summary Basis of Decision for INFLECTRA*, March 2014

<http://www.a-turl.de/?k=ndec>

²³ REICH, K. et al.: *Lancet* 2005; 366: 1367-74

²⁴ SCHIESTL, M. et al.: *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 310-2

²⁵ EMA: *Note for Guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (ICH Q5E)*, June 2005 <http://www.a-turl.de/?k=iedb>

²⁶ SCHREIBER, S. et al.: *DMW* 2014; 139: 2399-404

²⁷ WHO: *WHO Informal Consultation on Regulatory Evaluation of Therapeutic Biological Medicinal Products, Meeting Report*, Apr. 2007

<http://www.a-turl.de/?k=arkk>

²⁸ EMA: *Scientific Guidelines on biosimilar medicines (tabellarische Übersicht)*

<http://www.a-turl.de/?k=troh>

²⁹ EMA: *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*; December. 2014; <http://www.a-turl.de/?k=enzi>

³⁰ EMA: EPAR BIOGRASTIM, September 2008

<http://www.a-turl.de/?k=olsd>

³¹ EMA: EPAR NIVESTIM, June 2010

<http://www.a-turl.de/?k=schb>

³² EMA: EPAR FILGRASTIM HEXAL, February 2009

<http://www.a-turl.de/?k=eckl>

³³ EMA: EPAR ACCOFIL, July 2014

<http://www.a-turl.de/?k=echn>

³⁴ EMA: EPAR BINOCRIT, Sept. 2007 e Oct. 2008

<http://www.a-turl.de/?k=ohlh> bzw. <http://www.a-turl.de/?k=aboe>

³⁵ WHO: *Biological Qualifier. An INN Proposal (Entwurf)*, July 2014 <http://www.a-turl.de/?k=llsc>

³⁶ FDA: *News Release*, March 6. 2015;

<http://www.a-turl.de/?k=aria>

³⁷ ZYLKA-MENHORN, V. et al.: *Dtsch. Ärztebl.* 2014; 111: A452-5

³⁸ Europäisches Parlament, Rat der Europ. Union: *Richtlinie 2010/84/EU vom 15. Dec. 2010;*

<http://www.a-turl.de/?k=islo>

³⁹ SARPATWARI, A. et al.: *N. Engl. J. Med.*; online publ. am 6. May 2015

⁴⁰ EBBERS, H.C. et al.: *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2012; 12: 1473-85

⁴¹ PEI: *Stellungnahme vom 20. Apr. 2015;*

<http://www.a-turl.de/?k=heis>

⁴² SCHOFIELD, I.: *Scrip* vom 8. May 2015: Seite 4

⁴³ SCHOFIELD, I.: *Scrip* vom 14. Apr. 2015 (4 Seiten)

⁴⁴ GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband: *Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung nach § 129 Abs. 2 SGB V; Stand Juni 2012* <http://www.a-turl.de/?k=arzo>

L'INNOVATIVITA' DEI NUOVI FARMACI

Giudizio sui farmaci autorizzati nel 2014 secondo *la Revue Prescrire*

Tradotto e adattato con autorizzazione dalla La Revue Prescrire n. 263-274 del 2014

La Revue Prescrire è uno dei bollettini indipendenti d'informazione sui farmaci di maggior prestigio a livello internazionale. Fa parte dell'International Society of Drug Bulletins (ISDB), una rete mondiale di bollettini e riviste scientifiche di documentazione ed informazione, prive di pubblicità in quanto indipendenti dal punto di vista economico ed intellettuale.

Da parte di Revue Prescrire è stata pubblicata nel 2014 l'analisi puntuale e metodica dei dossier dei farmaci autorizzati dall'EMA a livello europeo, con una valutazione del loro profilo beneficio/rischio, del ruolo che possono occupare in ambito terapeutico e del progresso (o non progresso) clinico da essi determinato.

InfoFarma riprende in modo riepilogativo questi profili, riportando l'indicazione autorizzata dei nuovi farmaci e i giudizi sintetici della Revue, con il titolo originale assegnato a ciascun gruppo in base all'utilità clinica dei prodotti che comprende.

BRAVO

Apprezzamento d'eccezione attribuito a un progresso terapeutico maggiore; evidenti efficacia ed interesse del farmaco in un'area della medicina totalmente scoperta

ACIDO COLICO (Orphacol®)

Indicazione - Trattamento di difetti congeniti nella sintesi di acidi biliari primari.

Valutazione Prescrire - Nei soggetti affetti da deficit ereditari nella sintesi di acidi biliari primari, il trattamento con acido colico aumenta notevolmente la speranza di vita a condizione che il trattamento sia iniziato il più presto possibile. Il farmaco determina anche la scomparsa della maggior parte dei sintomi. I principali effetti indesiderati noti sono legati a un sovradosaggio e sono reversibili. Resta da precisare il rischio di neoplasia al fegato e al colon. Data la gravità della malattia, il più delle volte mortale nell'infanzia, l'acido colico rappresenta un progresso terapeutico maggiore.

INTERESSANTE

Progresso terapeutico importante ma entro certi limiti

ARTESUNATO (Malacef®)

Indicazione - Gravi attacchi di paludismo

Valutazione Prescrire - Il medicinale, somministrato per via endovenosa, riduce maggiormente la mortalità rispetto alla chinina iniettabile, con un profilo di effetti indesiderati più favorevole. Più comodo da utilizzare. Nessuna azienda ha fatto richiesta di AIC per facilitare l'accesso del farmaco nell'UE. (NdT Non presente in Italia, disponibile in Francia).

IMATINIB (Glivec®)

Nuova indicazione - Bambini con leucemia

linfoblastica acuta positiva per il cromosoma Philadelphia (LLA Ph+) di nuova diagnosi associato a chemioterapia

Valutazione Prescrire - In bambini affetti da LLA Ph+, in base a dati di confronto storico (di debole livello documentale), l'aggiunta di imatinib alla chemioterapia sembra aumentare in maniera importante la durata della sopravvivenza (5 anni). Non si sa se l'imatinib permetta di evitare l'attuazione di un trapianto. L'imatinib è in grado di provocare effetti indesiderati gravi, di cui bisogna tener conto. Quelli a lungo termine sono ancora sconosciuti. In pratica, la valutazione deve ancora continuare, ma il ricorso all'imatinib costituisce un progresso da proporre.

APPORTA QUALCHE COSA

Apporto terapeutico presente ma limitato: è da tenere in considerazione senza tuttavia sconvolgere l'area terapeutica di riferimento

SOFOSBUVIR (Sovaldi®)

Indicazione - Associato ad altri medicinali, trattamento della epatite C cronica

Valutazione Prescrire - Nei soggetti affetti da epatite C cronica infettati da un virus di genotipo 1, l'aggiunta di sofosbuvir all'associazione peginterferone alfa + ribavirina appare almeno altrettanto efficace della triplice terapia boceprevir + peginterferone alfa + ribavirina.

Il sofosbuvir sembra presentare meno tossicità del boceprevir.

Nei pazienti infettati da virus di genotipo 2 o 3, l'efficacia virologica dell'associazione sofosbuvir + ribavirina non è superiore a quella dell'associazione peginterferone alfa + ribavirina, ma probabilmente presenta meno effetti avversi.

Per tali soggetti, il sofosbuvir è allora un'alternativa al peginterferone alfa.

Gli effetti indesiderati specifici del sofosbuvir sono poco documentati. Sono stati descritti pochi effetti indesiderati gravi, ma sono necessari molti più dati sui possibili effetti del farmaco a livello cardiaco, ematico e muscolare.

InfoFarma non condivide la valutazione di Prescrivere.

VACCINO ENCEFALITE GIAPPONESE (Ixiaro®)

Nuova indicazione - Immunizzazione attiva contro 1'encefalite giapponese in bambini di età ≥ a 2 mesi.

Valutazione Prescrivere - La vaccinazione contro l'encefalite giapponese è da prendere in considerazione solo in caso di rischio elevato di questa grave infezione dei bambini e degli adulti, in quanta i dati disponibili di farmacovigilanza del vaccino sono ancora modesti.

VACCINO MENINGOCOCCICO B (Bexsero®)

Indicazione - Immunizzazione attiva a partire da 2 mesi contro 1'infezione meningococcica da N. meningitidis gruppo B

Valutazione Prescrivere - Il vaccino meningococcico B è immunogeno e rende il plasma battericida al prezzo di effetti indesiderati frequenti. Resta da valutare la sua efficacia preventiva sulla base di criteri clinici, mentre i suoi effetti indesiderati gravi, quali forse la sindrome di Kawasaki, sono da indagare. L'impiego del vaccino è giustificato in caso di epidemia quando gli antigeni vaccinali e il ceppo sembrano corrispondere, e a condizione di valutarne i risultati.

VEMURAFENIB (Zelboraf®)

Indicazione - In monoterapia, trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600

Valutazione Prescrivere - In base ad analisi supplementari dello studio iniziale, non in cieco, di valutazione clinica, vemurafenib, confrontato con dacarbazina, allunga di circa 4 mesi la durata mediana della sopravvivenza. Gli effetti

indesiderati del farmaco sono frequenti e particolarmente gravi, in grado di alterare la qualità della vita. La tossicità renale e pancreatica e il rischio di neoplasie non cutanee sono da indagare. Vemurafenib è un'opzione da discutere con i pazienti, informati dei suoi limiti e rischi.

EVENTUALMENTE UTILE

Interesse terapeutico aggiuntivo di minima entità. Al di fuori di casi particolari, esistono pochi argomenti per convincere a modificare le abitudini prescrittive

ADALIMUMAB (Humira®)

Nuova indicazione: Trattamento della malattia di Crohn attiva grave in pazienti pediatriche (dai 6 anni di età) che hanno presentato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria, a una terapia a base di un corticosteroide e ad un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Valutazione Prescrivere - In pazienti pediatriche affetti da una forma grave di Crohn in situazione d'impasse terapeutico, la via sottocutanea di somministrazione di adalimumab rappresenta talvolta un vantaggio in rapporto alla perfusione endovenosa dell'infliximab. Ma il bilancio beneficio-rischio di questi anti-TNF alfa nei bambini resta incerto. Il monitoraggio deve continuare.

ANAKINRA (Kineret®)

Nuove indicazioni - In adulti, adolescenti, bambini a partire da 8 mesi, con un peso corporeo di almeno 10 kg, trattamento delle sindromi periodiche associate alla criopirina, tra cui: malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale/sindrome cronica infantile, neurologica, cutanea, articolare; sindrome di Muckle-Wells; sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo. Valutazione Prescrivere - Nelle forme periodiche gravi associate alla criopirina, malgrado una valutazione clinica limitata, anakinra è un'alternativa al kanakinumab quando l'emivita di eliminazione prolungata di quest'ultimo non appare conveniente. Il suo effetto sulle complicazioni neurosensoriali è da chiarire meglio.

DELTA-9-TETRAIDROCANNABINOLO + CANNABIDILOLO (Sativex®)

Indicazione - Trattamento dei sintomi legati a spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla in soggetti adulti che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri

medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia.

Valutazione Prescrivere - L'aggiunta di estratti di cannabis a un trattamento medicamentoso classico giudicato troppo poco soddisfacente permette di migliorare la spasticità in circa 1 paziente su 10. Identificare i pazienti potenzialmente migliorati dopo 4 settimane di trattamento permette di meglio definire quelli che potranno ottenere un beneficio durevole, e di non esporre troppo lungamente altri ad effetti indesiderati psichici della cannabis senza ottenere beneficio. L'associazione delta-9-tetraidrocannabinolo + cannabidiolo merita di essere discussa con i pazienti ben informati del suo bilancio beneficio-rischio.

DOLUTEGRAVIR (Tivicay®)

Indicazione - In associazione con altri antiretrovirali, trattamento di adulti e adolescenti di oltre 12 anni con infezione da HIV.

Valutazione Prescrivere - In soggetti con fallimento di numerosi trattamenti tra cui raltegravir, la valutazione del dolutegravir, un altro inibitore dell'integrasi, è minimale. In questa situazione difficile, dolutegravir è un'opzione da considerare tra altre in funzione dei risultati di test di resistenza del virus in vitro e degli effetti indesiderati del raltegravir già provati dal paziente. In altre situazioni, la valutazione è più fondata, ma senza progresso dimostrato, per cui è meglio scegliere un antiretrovirale meglio conosciuto.

ENZALUTAMIDE (Xtandi®)

Indicazione - Trattamento di soggetti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel.

Valutazione Prescrivere - Nei soggetti con cancro della prostata metastatico e insuccesso dopo terapia di deprivazione androgenica dopo docetaxel, l'enzalutamide non sembra avere un bilancio beneficio-rischio migliore rispetto a quello dell'abiraterone. Il farmaco apporta un guadagno di sopravvivenza globale probabilmente dello stesso ordine. Ma il suo profilo di effetti indesiderati sembra differente. In pratica, quando un trattamento con abiraterone non sembra da prendere in considerazione, in particolare in pazienti affetti da disturbi cardiaci o epatici, l'enzalutamide è da discutere tenendo conto dei rischi di convulsioni e d'interazioni medicamentose.

ETAVIRINA (Intelence®)

Nuova indicazione - In associazione ad un inibitore di proteasi potenziato e ad altri antiretrovirali, trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) in pazienti pediatrici dai 6 anni precedentemente trattati con antiretrovirali.

Valutazione Prescrivere - In situazioni di insuccesso di più antiretrovirali, tanto nei bambini che negli adulti, l'etavirina è un'opzione, malgrado una forma poco adatta in pediatria a causa della difficoltà a inghiottire le compresse.

LATANOPROST (Monoprost®)

Indicazione - Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto e ipertensione. Utile in caso di intolleranza al cloruro di benzalconio.

Valutazione Prescrivere - Un collirio a base di latanoprost in monodose e senza conservanti è utile in caso di pazienti intolleranti al cloruro di benzalconio.

POMALIDOMIDE (Imnovid®)

Indicazione - In associazione con desametasone, trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti terapie, comprendenti sia lenalidomide che bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia durante l'ultima terapia.

Valutazione Prescrivere - In soggetti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario dopo più linee di trattamento, uno studio comparativo ha evidenziato un aumento della durata di sopravvivenza di qualche mese con l'aggiunta di pomalidomide a un trattamento con desametasone. Il profilo di effetti indesiderati noti è simile a quello di lenalidomide che questi pazienti hanno ricevuto, in generale, precedentemente.

VACCINO PNEUMOCOCCICO (Prevenar 13®)

Nuova indicazione: Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologie invasive causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 17 anni, e in adulti di più di 18 anni.

Valutazione Prescrivere - Il vaccino coniugato a 13 valenze è più immunogeno del vaccino non coniugato a 23 valenze (Pneuma 23®) sulla maggior parte dei sierotipi comuni. L'efficacia clinica è stata dimostrata solo nei confronti dei lattanti.

NON APPORTA NIENTE DI NUOVO

Può trattarsi di una nuova sostanza, ma in una classe già abbondantemente fornita, che non presenta un interesse clinico aggiuntivo dimostrato. In altri termini, sovente si tratta di una semplice copia.

AFLIBERCEPT (Zaltrap®)

Indicazione - In associazione a chemioterapia a base di irinotecan/5-fluorouracile/acido folinico (FOLFIRI), nel carcinoma coloretale metastatico resistente o in progressione dopo un regime a base di oxaliplatino.

Valutazione Prescrivere - In presenza di carcinoma coloretale metastatico, in caso di fallimento o ricaduta dopo un trattamento di prima linea, in assenza di confronto diretto, non è dimostrato che il rapporto beneficio/rischio dell'aflibercept sia più favorevole di quello del bevacizumab. I benefici di questi farmaci, in termini di durata della sopravvivenza, sono al meglio di qualche settimana, mentre invece i loro effetti indesiderati gravi sono frequenti e talora mortali.

AVANAFIL (Spedra®)

Indicazione - Disfunzione erettile nell'uomo adulto.

Valutazione Prescrivere - E' il quarto farmaco di questo gruppo autorizzato per questa condizione, ma non è stato confrontato con gli altri già in commercio. Nessun progresso dimostrato in termini di efficacia o di tossicità.

CANAKINUMAB (Ilaris®)

Nuova indicazione - Artrite idiopatica giovanile sistemica in fase attiva in pazienti a partire dai 2 anni di età che hanno risposto in modo inadeguato alla precedente terapia con FANS e corticosteroidi sistemici, (...) in monoterapia o in associazione a metotressato.

Valutazione Prescrivere - Assenza di studio comparativo randomizzato canakinumab versus tocilizumab, con rischi che appaiono altrettanto importanti.

CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia®)

Nuove indicazioni - Spondiloartrite assiale (...) spondilite anchilosante attiva grave (...) [e] spondiloartrite assiale attiva grave senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, ma con segni obiettivi di infiammazione rilevati tramite livelli aumentati di proteina-C reattiva e/o risonanza magnetica per immagini, che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai FANS. Artrite psoriasica attiva (...)

quando la risposta a trattamenti di fondo è inadeguata.

Valutazione Prescrivere - La valutazione clinica non ha previsto studi comparativi randomizzati verso un altro TNF alfa, ma solo verso placebo. In pratica, per le indicazioni sopra riportate conviene utilizzare un prodotto già provato, quale l'adalimumab.

DABRAFENIB (Tafinlar®)

Indicazione - In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.

Valutazione Prescrivere - In questo tipo di melanoma, dabrafenib è un me-too di vemurafenib, senza efficacia dimostrata sulla durata di sopravvivenza e senza vantaggi in termini di effetti indesiderati.

DIMETILE FUMARATO (Tecfidera®)

Indicazione - Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente.

Valutazione Prescrivere - Non confrontato con l'interferone beta, non confrontato con placebo oltre 2 anni, dimetile fumarato è più efficace del placebo, ma senza apportare progressi. Esistono troppe incertezze in merito ai suoi effetti a lungo termine relativamente ad efficacia e tossicità, per proporlo ai pazienti.

FLUTICASONE + FORMOTEROL (Flutiformo®)

Indicazione - Trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione è appropriato.

Valutazione Prescrivere - Le associazioni a dose fissa corticosteroide + beta-2-stimolante ad azione prolungata per via inalatoria hanno un ruolo limitato nell'asma. Quando una tale associazione è giustificata, il corticosteroide da preferire è beclometasone o budenoside, non fluticasone.

GLICOPIRRONIO + INDACATEROLO (Ultibro Breezhaler®)

Indicazione - Terapia broncodilatatrice di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Valutazione Prescrivere - Non più efficace di tiotropio associato a formoterolo. Se possibile, conviene scegliere broncodilatatori meglio provati e presi separatamente per aggiustare le loro posologie.

GOLIMUMAB (Simponi®)

Nuova indicazione - Trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado moderato-grave, in

adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina o azatioprina, o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

Valutazione Prescrivere - Non valutato versus anti-TNF alfa. In pratica, quando è preso in considerazione un immunodepressore anti-TNF alfa, conviene continuare a scegliere infliximab o adalimumab, meglio conosciuti.

INGENOL MEBUTATO (Picato®)

Indicazione - Trattamento cutaneo negli adulti con cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica.

Valutazione Prescrivere - In tale tipo di lesioni il farmaco determina la loro scomparsa nel corso di meno di un anno in circa il 20% dei pazienti, ma senza che si sappia i suoi effetti in termini di neoplasie della cute. In caso di contatto, è molto irritante sulla pelle e sugli occhi. Non è dimostrato che sia giustificato trattare queste lesioni e di esporre i pazienti ai suoi effetti indesiderati.

LEVONORGESTEREL DISPOSITIVO INTRAUTERINO (Jaydess®)

Indicazione - Contraccezione per una durata massima di tre anni.

Valutazione Prescrivere - Non apporta dei progressi rispetto a Mirena® il cui utilizzo è meglio provato.

LINACLOTIDE (Constella®)

Indicazione - Trattamento sintomatico della sindrome dell'intestino irritabile da moderata a grave associata a stipsi nell'adulto.

Valutazione Prescrivere - In soggetti colpiti da disturbi funzionali intestinali ricorrenti con predominanza di stipsi, linaclotide è dotata di proprietà lassative che curano meglio di un placebo solamente all'incirca un paziente su cinque. Provoca talora diarree severe o prolungate. In pratica, linaclotide non è nient'altro che un lassativo, ma non è stata posta a confronto con lassativi di prima linea già disponibili.

LIXISENATIDE (Lyxumia®)

Indicazione - Trattamento di adulti con diabete mellito di tipo 2 per ottenere il controllo glicemico in associazione con antidiabetici orali e/o insulina basale quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico

Valutazione Prescrivere - In assenza di prove di efficacia preventiva sulle complicanze cliniche del diabete, i numerosi effetti indesiderati, talora

gravi, degli analoghi delle incretine, di cui lixisenatide fa parte, pesano notevolmente sul bilancio beneficio/rischio. L'arrivo di un me-too come lixisenatide, di cui si sa ancora meno della exenatide, non modifica certo questo posizione.

NALMEFENE (Selincro®)

Indicazione - Riduzione del consumo di alcol in pazienti adulti con dipendenza da alcol e livelli di consumo ad elevato rischio, senza sintomi fisici da sospensione e non richiedenti interventi immediati di disintossicazione, congiuntamente ad un supporto psicosociale continuativo.....

Valutazione Prescrivere - Nei soggetti alcolodipendenti il nalmeffene, un antagonista oppioide prossimo al naltrexone, non è stato confrontato con i farmaci di referenza (es. acamprosato), ma verso placebo. Secondo due studi clinici, la sua efficacia, al di là dell'effetto placebo, è modesta, mentre i suoi effetti collaterali neuropsichiatrici sono talvolta gravi. Quando viene preso in considerazione un farmaco in pazienti alcolodipendenti, è meglio utilizzare quelli già testati.

PERAMPANEL (Fycompa®)

Indicazione - Trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 12 anni.

Valutazione Prescrivere - Nei soggetti con epilessia parziale e fallimento del trattamento antiepilettico non è dimostrato che perampanel sia più efficace di altri antiepilettici. Il suo profilo di effetti indesiderati e di interazioni medicamentose è ancora incerto. Meglio allora ricercare con i pazienti una soluzione accettabile tra gli antiepilettici meglio sperimentati.

PIXANTRONE (Pixuvri®)

Indicazione - In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfomi non Hodgkin a cellule B aggressivi, recidivanti più volte o refrattari. Il beneficio del trattamento non è stato dimostrato quando è usato come chemioterapia in quinta linea o successiva, in pazienti refrattari all'ultima terapia.

Valutazione Prescrivere - Secondo uno studio, in pazienti affetti di un linfoma non Hodgkin aggressivo e già trattati almeno con due linee di trattamento, il pixantrone non è risultato più efficace in termini di durata di sopravvivenza globale rispetto alla monochemioterapia a cui è stato confrontato (scelta tra sei altri citotossici). Il suo profilo di effetti indesiderati è vicino a quello

delle antracicline, dominato da una tossicità cardiaca e da effetti ematologici, in particolare neutropenie. Cure sintomatiche eventualmente associate a un altro protocollo di chemioterapia meglio sperimentato sembrano opzioni più prudenti.

TOCILIZUMAB (RoActemra®)

Nuova indicazione - In associazione a metotressato (MTX), trattamento della poliartrite idiopatica giovanile in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX. Il farmaco può essere somministrato in monoterapia in caso d'intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX. **Valutazione Prescrivere** - In caso di insuccesso del MTX, il tocilizumab non è stato confrontato in uno studio randomizzato con etanercept o adalimumab, due anti-TNF alfa di cui si dispone di documentazione più appropriata. I suoi effetti indesiderati sono rappresentati soprattutto da infezioni e reazioni legate alla perfusione, talora gravi. Il bilancio benefici-rischi di tocilizumab non sembra più favorevole di quello di etanercept o adalimumab.

USTEKINUMAB (Stelara®)

Nuova indicazione - Da solo o in associazione a MTX, trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici è risultata inadeguata. **Valutazione Prescrivere** - Assenza di studio comparativo randomizzato versus anti-TNF alfa. Attenzione agli effetti indesiderati legati alla immunodepressione prolungata. Nel trattamento di seconda linea del reumatismo psoriasico meglio continuare ad utilizzare a un anti-TNF alfa meglio conosciuto.

NON CI SI PUÒ ANCORA PRONUNCIARE

Il giudizio è sospeso in attesa di una valutazione più approfondita

ACIDO PARA-AMINOSALICILICO (GranuPAS®)

Indicazione - In associazione con altri farmaci, trattamento della tubercolosi multiresistente, in pazienti adulti e pediatrici dai 28 giorni di età, quando un regime di trattamento efficace alternativo non può essere istituito per motivi di resistenza o tollerabilità.

Valutazione Prescrivere - La commercializzazione di una forma gastroresistente di acido para-aminosalicilico non è stata l'occasione per progredire in una sua valutazione clinica. Il bilancio benefici-rischi resta incerto, caratterizzato da un'efficacia basata su dati clinici con basso livello documentale e un effetto batteriologico in vitro, ma da effetti indesiderati frequenti e talora gravi. In tale situazione d'impasse terapeutico, la sua valutazione deve continuare.

ADALIMUMAB (Humira®)

Nuova indicazione - Trattamento della malattia di Crohn attiva grave in pazienti pediatrici (da 6 anni) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria, a una terapia a base di un corticosteroide e ad un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Valutazione Prescrivere - In pazienti pediatrici affetti da una forma grave di Crohn e in una situazione d'impasse terapeutico, la via sottocutanea di somministrazione di adalimumab è talora vantaggiosa rispetto a quella endovenosa di infliximab. Tuttavia, il bilancio benefici-rischi di questi anti-TNF alfa in pediatria resta incerto. La valutazione necessita di continuare.

AFLIBERCEPT (Eylea®)

Nuova indicazione - Trattamento della riduzione dell'acuità visiva causata da edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina.

Valutazione Prescrivere - In tale condizione, la posologia ottimale dell'aflibercept non è stabilita, la sua eventuale efficacia a lungo termine non è conosciuta e i suoi effetti indesiderati sono talora gravi. Non è dimostrato che il suo bilancio benefici-rischi sia migliore di quello del ranibizumab. Pertanto, tale bilancio, resta da chiarire.

BEDAQUILINA (Sirturo®)

Indicazione - Come parte di appropriato regime di associazione, trattamento della tubercolosi polmonare multiresistente di adulti quando, per motivi di resistenza o tollerabilità, non può essere utilizzato un altro regime terapeutico efficace. **Valutazione Prescrivere** - In base ad un solo studio e a criteri batteriologici, in soggetti affetti da tubercolosi polmonare multiresistente l'aggiunta di bedaquilina sembra efficace. Ma con tale farmaco la mortalità è aumentata e il suo profilo

di effetti indesiderati è inquietante: disturbi cardiaci, accidenti epatici e pancreatici. Il suo bilancio benefici-rischi resta da chiarire, in particolare nei soggetti affetti da tubercolosi con "multiresistenza estesa".

BOSUTINIB (Bosulif®)

Indicazione - Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo, in fase cronica, in fase accelerata e in fase blastica, trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi e per i quali imatinib, nilotinib e dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriate. Valutazione Prescrivere - In determinati pazienti affetti da leucemia mieloide cronica, in situazioni di insuccesso degli inibitori della tirosin-chinasi, pare che il bosutinib consenta di ottenere una risposta biologica, al prezzo di frequenti effetti indesiderati, sovente gravi. Malgrado la situazione d'impasse terapeutico, il bilancio benefici-rischi di bosutinib è incerto in termini di sopravvivenza e qualità di vita. Meglio non considerarlo se non come parte di ricerca clinica per continuare una sua valutazione.

OCRIPLASMINA (Jetrea®)

Indicazione - Trattamento della trazione vitreomaculare, compresa quella associata a foro maculare di diametro inferiore o pari a 400 micron. Valutazione Prescrivere - Nei soggetti affetti da trazione vitreomaculare ad uno stadio poco evoluto, l'ocriplasma non presenta un'efficacia clinica concreta, mentre i suoi effetti indesiderati sono numerosi. La sua valutazione deve continuare.

RUFINAMIDE (Inovelon®)

Nuova forma farmaceutica (40 mg/ml) - Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche associate a sindrome di Lennox-Gastaut, in pazienti di età pari o superiore a 4 anni. Valutazione Prescrivere - Sette anni dopo l'AIC di rufinamide, la sua valutazione si è poco evoluta. La gravità della malattia e il limitato numero di antiepilettici con bilancio benefici-rischi favorevole, giustificano di utilizzare questo farmaco in un contesto di studi clinici comparativi per meglio conoscere il suo interesse terapeutico. Cosa che dovrebbe già essere stata fatta.

TRASTUZUMAB EMTANSINA (Kadcyla®)

Indicazione - In monoterapia, trattamento di pazienti adulte affette da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o

metastatico, sottoposte in precedenza a trattamento con trastuzumab o un taxano, somministrati separatamente o in associazione. Le pazienti devono essere state sottoposte in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante. Valutazione Prescrivere - In donne affette da tumore mammario metastatico o localmente avanzato HER2-positivo e sottoposte in precedenza a trattamento senza successo con trastuzumab o un taxano, i risultati completi dello studio comparativo trastuzumab emtansina versus capecitabina + lapatinib non sono ancora disponibili. E' prudente attenderli, perché i risultati intermedi che mostrano una sopravvivenza di circa 6 mesi sono assai fragili. I rischi legati a una trombopenia e a una tossicità epatica necessitano di ulteriore indagine. In attesa, un trattamento a base di capecitabina o di altro citotossico provato è una opzione meno incerta.

VISMODEGIB (Erivedge®)

Indicazione - Trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma basocellulare metastatico sintomatico o localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia. Valutazione Prescrivere - Per i rari pazienti affetti da un carcinoma basocellulare metastatico sintomatico o localmente avanzato, il vismodegib sembra determinare la scomparsa delle lesioni in circa il 20% dei pazienti, ma senza studi comparativi non si conosce il suo effetto sulla mortalità. Per mancanza di dati, non si conosce il suo effetto sulle percentuali di recidive. Molteplici sono gli effetti indesiderati, frequenti e talora gravi. Una sua valutazione metodica è da continuare.

NON D'ACCORDO

Farmaci senza evidenti vantaggi e con inconvenienti possibili o certi

ALEMTUZUMAB (Lemtrada®)

Indicazione - Trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente con malattia attiva definita clinicamente o attraverso immagini di risonanza magnetica. Valutazione Prescrivere - Nei soggetti affetti da sclerosi a placche recidivante-remittente, la valutazione di alemtuzumab è troppo largamente ed erroneamente sbilanciata a favore di questo immunosoppressore. Viceversa, è confermato il

suo profilo di effetti indesiderati preoccupanti, già noti in cancerologia, tra cui, alla posologia raccomandata nella sclerosi a placche, malattie autoimmuni particolarmente frequenti durante il trattamento e negli anni dopo la sua sospensione. Meglio scartare l'alemtuzumab e scegliere, in mancanza di un prodotto migliore, l'interferon beta.

CANAGLIFLOZINA (Invokana®)

Indicazione - Trattamento di pazienti adulti con diabete di tipo 2 (DM2), in monoterapia quando la sola dieta e l'esercizio fisico non forniscono un adeguato controllo glicemico nei pazienti per i quali la terapia con metformina sia considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni; in associazione con altri ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, quando questi, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.

Valutazione Prescrivere - Nei soggetti con DM2 la canaglifozina non presenta efficacia dimostrata sul rischio di complicanze del diabete. Il suo effetto ipoglicemizzante è moderato, non superiore a quello della dapaglifozina, ed è, anche in questo caso, ridotto in caso di insufficienza renale. Il profilo di effetti indesiderati potenzialmente gravi di entrambi, conosciuti e prevedibili, è simile. In pratica, meglio scartare la canaglifozina, come la dapaglifozina.

CANAKINUBAB (Ilaris®)

Nuova indicazione - Trattamento sintomatico di pazienti adulti con attacchi frequenti di artrite gottosa (almeno 3 attacchi nei precedenti 12 mesi) nei quali i FANS e la colchicina sono controindicati, non sono tollerati oppure non forniscono una risposta terapeutica adeguata, e nei quali non sono appropriati cicli ripetuti di corticosteroidi.

Valutazione Prescrivere - Mancano studi clinici con canakinumab in soggetti colpiti da crisi gottose e in situazioni di fallimenti multipli. I suoi effetti indesiderati sono soprattutto rappresentati da infezioni, reazioni di ipersensibilità e sensazioni di vertigine. In caso di crisi di gotta, meglio lasciar perdere questo farmaco, perché troppo rischioso in rapporto a un effetto antalgico clinicamente incerto, e perché venduto a un prezzo esorbitante. Conviene utilizzare altri trattamenti sintomatici disponibili, da iniziare appena possibile.

INSULINA DEGLUDEC (Tresiba®)

Indicazione - Trattamento del diabete mellito in adulti.

Valutazione Prescrivere - Nei pazienti diabetici di tipo 1 o di tipo 2 l'insulina degludec espone a troppi rischi ingiustificati (specie cardiovascolari: infarto, accidenti cerebrali, decessi) in rapporto all'insulina isofano (alias NPH) e all'insulina glargine, molto meglio conosciute.

INSULINA DEGLUDEC + INSULINA ASPART (Ryzodeg®)

Indicazione - Trattamento del diabete mellito in adulti.

Valutazione Prescrivere - Meglio lasciar perdere mescolanze di insuline comprendenti insulina degludec, fino a quando i suoi effetti cardiovascolari non saranno meglio conosciuti.

LAPATINIB (Tyverb®)

Nuova indicazione - Trattamento del carcinoma mammario che sovraesprime l'HER2, in associazione con trastuzumab in pazienti con malattia metastatica negativa per il recettore ormonale, in progressione dopo precedente(i) terapia(e) con trastuzumab in combinazione con chemioterapia.

Valutazione Prescrivere - Il dossier di valutazione clinica si basa su uno studio su 296 donne, pesantemente pretrattate, in cui si è confrontato lapatinib + trastuzumab versus lapatinib (niente studi verso un altro trattamento citotossico, né verso cure sintomatiche adatte). Una tale indagine non permette di valutare l'effetto del lapatinib, in quanto tutte le pazienti l'hanno ricevuto. In assenza di una valutazione ben condotta, non è giustificato esporre donne già pesantemente pretrattate ai suoi effetti indesiderati senza beneficio tangibile dimostrato, in rapporto ai trattamenti citotossici abituali. Proporre cure sintomatiche adatte, senza trattamento citotossico, è anch'essa un'opzione ragionevole.

LOXAPINA (Adasuve®)

Indicazione - Controllo rapido dello stato di agitazione da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare.

Valutazione Prescrivere - Un'efficacia insufficientemente stabilita, in particolare in rapporto a farmaci sperimentati, associata a rischi elevati di broncospasmo difficile da gestire e a un modo di somministrazione inadatto alla situazione clinica, rappresentano le ragioni principali per non utilizzare la loxapina da inalare.

PEGLOTICASE (Krystexxa®)

Indicazione - Trattamento della gotta tofacea cronica severa debilitante in pazienti adulti che potrebbero avere anche un interessamento erosivo delle articolazioni e che non sono riusciti a normalizzare l'acido urico sierico con inibitori della xantina-ossidasi alla dose massima appropriata o per i quali questi medicinali sono controindicati

Valutazione Prescrivere - Nei soggetti con gotta severa il pegloticase espone a reazioni gravi in corso di perfusione nonostante una premedicazione, a reazioni anafilattiche, a infezioni cutanee e forse a effetti indesiderati cardiaci gravi, mentre non agisce affatto sui sintomi a breve termine, e non è stata valutata a lungo termine. Meglio escluderlo dalle cure.

RIVAROXABAN 2,5 MG (Xarelto®)

Nuova indicazione - In associazione a solo acido acetilsalicilico (ASA) o ad ASA e clopidogrel o ticlopidina: prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo una sindrome coronarica acuta con biomarcatori cardiaci elevati.

Valutazione Prescrivere - In caso di una sindrome coronarica acuta non è dimostrato che l'aggiunta di rivaroxaban a un trattamento con solo ASA o con ASA + clopidogrel apporti un progresso per i pazienti. Il rischio di sanguinamenti gravi, talora mortali, è probabilmente sottovalutato. In tali pazienti, non aggiungere rivaroxaban agli antitrombotici meglio provati è una misura di prudenza.

SAXAGLIPTINA (Onglyza®)

Nuove indicazioni - Diabete mellito di tipo 2: in monoterapia quando la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza; in triplice terapia con metformina e insulina oppure metformina e una sulfanilurea.

Valutazione Prescrivere - Manca tuttora la documentazione di efficacia della saxagliptina sulle complicanze cliniche del diabete, ma, secondo un ampio studio su pazienti a rischio cardiovascolare elevato, si è osservato un eccesso di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca. Tenendo conto di ciò, il farmaco non rende un buon servizio ai pazienti, compreso anche quando il controllo glicemico è difficile. Meglio scegliere una strategia terapeutica provata a lungo termine senza gliptine.

TERIFLUNOMIDE (Aubagio®)

Indicazione - Trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante remittente.

Valutazione Prescrivere - In tali pazienti non è dimostrato che il farmaco ritardi l'aggravamento della malattia. Un saggio comparativo non ha dimostrato la superiorità di teriflunotide su interferone beta in termini di riduzioni di recidive. Il profilo dei suoi effetti indesiderati è molto oneroso. La sua teratogenicità e la lunga emivita di eliminazione complicano la gestione del trattamento. In pratica, meglio lasciar perdere la teriflunomide e scegliere l'interferone beta.

TRASTUZUMAB SC (Herceptin®)

Nuova via di somministrazione

Valutazione Prescrivere - L'arrivo in commercio di una specialità di trastuzumab per via sottocutanea coincide con la conclusione del brevetto della forma endovenosa. I vantaggi pratici della via sottocutanea mostrano di essere deboli rispetto alla via endovenosa per quanto concerne gli effetti indesiderati gravi più frequenti, infettivi e cardiaci. Sono chiamate in causa l'aggiunta di ialuronidasi e la posologia riservata alla via sottocutanea. Meglio continuare ad utilizzare la via endovenosa, più collaudata.

VILDAGLIPTINA (Galvus®)

Nuova indicazione : Diabete di tipo 2 in associazione a una sulfanilurea e metformina, o a insulina.

Valutazione Prescrivere - Efficacia clinica non conosciuta, effetti indesiderati gravi accertati. In pratica, nell'interesse dei pazienti diabetici di tipo 2, lasciamo perdere le gliptine, anche quando il controllo glicemico è difficile da ottenere.

ZONISAMIDE (Zonegran®)

Nuova indicazione: Terapia aggiuntiva nel trattamento di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in adolescenti e bambini a partire da 6 anni di età.

Valutazione Prescrivere - Negli adolescenti e bambini affetti da epilessia parziale, in caso di associazioni di antiepilettici, zonisamide non apporta alcun progresso, mentre espone ad effetti indesiderati gravi metabolici e renali. E' prudente escluderla dalle cure dei bambini.

A. Battaglia
MMG. Verona

L'OLIO DI PALMA E I MARCATORI DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Critical appraisal di una revisione sistematica e metanalisi

Riassunto dei contenuti della metanalisi

La metanalisi¹ si propone di confrontare le azioni sul profilo lipidico (e indirettamente sulle variazioni associate di rischio CV) di diete caratterizzate da diverse percentuali di acidi grassi.

La revisione è strutturata come segue:

Obiettivo: valutare gli effetti della sostituzione dell'olio di palma per altri grassi alimentari sui lipidi ematici, sui marcatori di malattia coronaria e di malattia cardiovascolare

Partecipanti: persone di ogni sesso ed età.

Tipo di studi: studi controllati, qualsiasi disegno

Outcome: Colesterolemia totale, LDL-CL, HDL-CL, (Colesterolemia totale/LDL-CL), (LDL-CL/HDL-CL), Trigliceridi, Apo AI, Apo B, VLDL-CL, lipoproteina(a).

Interventi: Il contributo al profilo lipidemico dei grassi contenuti nell'olio di palma (PO) viene confrontato con il contributo associato a diete in cui i PO (1) sono stati sostituiti rispettivamente da:

acido stearico(2); acido miristico e/o laurico(3); acidi grassi monoinsaturi (MUFA) (4); acidi grassi polinsaturi (PUFA) (5); acidi grassi trans parzialmente idrogenati (trans fatty acids) (6); acidi PO interesterificati (7). Vedi box

Acido laurico: conosciuto anche come acido dodecanoico, è un acido grasso saturo costituito da una catena di 12 atomi di carbonio.

Acido palmitico: conosciuto anche come acido esadecanoico, è un acido grasso saturo (catena di 16 carboni) che si trova nell'olio di palma

Acido miristico: conosciuto come acido tetradecanoico, è un acido grasso saturo (catena di 14 carboni).

Acido stearico: conosciuto anche come acido octodecanoico (catena di 18 carboni) è un acido grasso saturo.

Acidi grassi trans: gli acidi grassi trans-insaturi, sono poco comuni in natura. Per la maggior parte sono prodotti industrialmente a partire da oli vegetali liquidi che, attraverso un processo d'idrogenazione che ha lo scopo di stabilizzare gli oli poliinsaturi e prevenire di diventare rancidi. Sono ampiamente usati nell'industria alimentare nelle margarine, snacks, pasticceria, fast food, ecc. Il loro uso è stato associato, in modo dose-dipendente, ad un aumentato rischio coronario poiché producono un aumento dei livelli di colesterolo LDL.

acidi grassi monoinsaturi (MUFAs): sono acidi grassi insaturi caratterizzati dall'avere un solo doppio legame tra tutti quelli presenti tra i vari atomi di carbonio. L'acido oleico, presente nell'olio di oliva è uno dei MUFA.

acidi grassi polinsaturi (PUFA): o acidi grassi polienuici: sono acidi grassi insaturi che presentano più di un doppio legame C-C all'interno della molecola. Tra i più conosciuti l'acido linoleico, l'acido linolenico. Appartengono a questa serie importanti famiglie di grassi, quali gli omega-3, omega-6 e gli omega-9.

Acidi grassi interesterificati: l'intersterificazione ridistribuisce gli acidi grassi all'interno della molecola di glicerolo, invece di modificarne la struttura molecolare come succede nel processo di idrogenazione. Il processo d'intersterificazione può essere fatto attraverso un metodo chimico oppure enzimatico. Il processo di solito si porta a termine tra un acido grasso idrogenato o un derivato dell'olio di palma e un olio liquido che porta ad uno scambio degli acidi grassi all'interno e tra molecole di glicerolo. I suoi effetti sulla salute non sono ben conosciuti

Risultati: La ricerca è stata condotta in doppio su tre database elettronici (Medline, Embase, Cochrane). Sono stati selezionati 51 trial (45 a disegno crossover, 5 a disegno parallelo, 1 a

disegno sequenziale); 39 erano trial randomizzati. I 1.526 pazienti reclutati erano principalmente maschi (M/F = 1007/519 = 1.94%), di giovane età (range: 16-70 media 39.5 4), volontari clinicamente sani normo o ipercolesterolemici

(sui 1.526 soggetti dichiarati solo 71 erano Gli interventi prevedevano la sostituzione di frazioni lipidiche dei lipidi dietetici comprese tra il 4% e il 43%. La durata degli interventi dietetici variava tra 2 e 16 settimane.

La metanalisi è stata eseguita utilizzando un pooling random effect based ed è stata integrata con analisi di metaregressione, sensitivity analysis e analisi per sottogruppi.

Nel confronto con **acido stearico**, MUFA e PUFA, i lipidi dell'olio di palma hanno comportato alcune variazioni lipidemiche sfavorevoli (incremento della colesterolemia totale, incremento di LDL-CL, incremento di ApoB) e altre favorevoli (incremento di HDL-CL e di Apo AI).

Nel confronto con **acido miristico o acido laurico** i lipidi dell'olio di palma hanno comportato nella maggior parte dei casi abbassamento dei livelli plasmatici degli stessi parametri.

Nel confronto con **i trans fatty acids**, i lipidi dell'olio di palma hanno comportato variazioni

affetti da peculiari situazioni patologiche).

del quadro lipidemico sempre favorevoli sotto il profilo clinico (abbassamento dell' Apo B , della trigliceridemia, del rapporto Colesterolo/HDL-CL e innalzamento dei livelli plasmatici di HDL-CL e di Apo AI).

Analisi accessorie (analisi per sottogruppi e metaregressione) hanno dimostrato che nei confronti con MUFA e PUFA l'effetto sfavorevole dei lipidi dell'olio di palma si verifica solo nelle classi di età più avanzate e con gli schemi dietetici caratterizzati dalla percentuale lipidica più elevata.

Conclusioni: sostituendo i lipidi dietetici con lipidi di olio di palma si ottengono sulla lipidemia risultati variabili, ma quando la sostituzione riguarda gli acidi grassi trans parzialmente idrogenati, gli effetti sul profilo lipidemico (e sul rischio cardiovascolare) è sempre clinicamente favorevole. Tuttavia altri studi sono necessari per proporre alla popolazione strategie nutrizionali improntate in tal senso

Analisi critica

Item di qualità della Check list di AMSTAR: La metanalisi di Fattore e coll soddisfa solo 4 item di qualità sugli 11 item della check list AMSTAR (ha descritto gli studi inclusi, ha analizzato anche se parzialmente alcuni aspetti di qualità

nei risultati e nella discussione, ha verificato anche se incompletamente la presenza di publication bias, ha esplicitato eventuali conflitti di interesse). La validità interna di questa revisione appare pertanto mediocre (tabella 1)

n	ITEM DI QUALITA' AMSTAR	GIUDIZIO (Sì, No, Impossibile rispondere)
1	Ha pubblicato un protocollo?	No
2	Selezione dei trial ed estrazione dei dati: sono state eseguite in doppio?	Sì per la selezione; non esplicitato per la estrazione
3	La ricerca della letteratura e' stata esaustiva?	No: gli stessi autori hanno rilevato publication bias per endpoint importanti
4	La selezione dei trial era indipendente dallo della pubblicazione?	No: hanno scelto solo stato articoli in lingua inglese
5	E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi?	Impossibile rispondere: sì per gli inclusi, no per gli esclusi
6	Hanno descritto le caratteristiche dei trial inclusi?	Sì, in una tabella apposita
7	E' stata valutata la qualità' degli studi?	No, in modo esplicito
8	Hanno discusso la qualità' nelle conclusioni della metanalisi?	Sì, hanno dichiarato di aver eseguito sensitivity analysis utilizzando 2 item di qualità (randomizzazione e wash-out)

9	Sono state adottate tecniche statistiche adeguate per accorpare gli studi?	Impossibile rispondere: la tecnica metanalitica è corretta tuttavia non hanno spiegato come hanno inserito nei calcoli la varianza within patients negli studi crossover (rho)
10	E' stato indagato il publication bias?	Sì, con tecniche grafiche e statistiche
11	E' stata esplicitata l' esistenza di conflitto di interesse?	Sì

Probabili problemi nel data-entry: La metanalisi non riporta dettagli sulle modalità con cui sono stati calcolati gli errori standard dagli studi crossover (non avendo citato la statistica rho è probabile che il disegno crossover – che rappresentano l' 88.2% degli studi recuperati - siano stati metanalizzati alla stessa stregua dei disegni paralleli); ciò può portare problemi nella precisione delle stime

Presenza di livelli elevati di eterogeneità non spiegata: Nei risultati pertinenti agli endpoint surrogati più studiati dalla letteratura come fattori aterogeni (Colesterolemia totale e LDL) gli autori hanno evidenziato elevati livelli di eterogeneità tra i risultati dei singoli studi. Le cause di questa eterogeneità sono state indagate solo parzialmente e i dettagli forniti su queste analisi sono quasi inesistenti.

Rischio di Misclassificazioni dell'intervento: Gli interventi dietetici studiati corrono il maggior rischio di misclassificazione proprio nei confronti della componente lipidica, la cui sostituzione con olio di palma è stata più valorizzata dalla metanalisi per i suoi potenziali vantaggi (trans fatty acids). Ciò può essere facilmente dedotto dalla varianza riportata per ciascuna frazione lipidica nella classificazione degli interventi dietetici riportata dagli autori nel materiale on line

Small study effect: La metanalisi ha considerato solo studi di piccole dimensioni (per il 90% hanno reclutato meno di 60 pazienti, con 1.526 soggetti distribuiti in 51 trial). Ciò può condizionare errore random, cattiva qualità metodologica e risultati distorti

Publication bias: Gli autori stessi segnalano publication bias per gli endpoint e per i confronti più commentati e valorizzati (=variazioni di LDL-CL nei confronti PO versus

PUFA o MUFA e PO versus trans fatty acids): questa constatazione rende tautologicamente non appropriate le analisi e le principali conclusioni .

Gravi lacune nel report pubblicato: Gli autori hanno eseguito in tutto 50 metanalisi (10 endpoint per 5 confronti : vedi Table 2-6 del lavoro originale) . Hanno inoltre dichiarato di aver eseguito a) analisi per sottogruppi su otto covariate (età, sesso, colesterolo basale, tipo di disegno, percentuale di calorie da lipidici dietetici, percentuale di calorie da sostituzione lipidica, nazionalità e sponsor) b) analisi di metaregressione sulle stesse covariate c) sensitivity analysis su altre cinque covariate (soggetti sani, studi crossover, studi randomizzati, studi con wash-out, modifiche di peso corporeo. Hanno inoltre dichiarato di avere eseguito una Principal Component Analysis (PCA). Avrebbero pertanto dovuto pubblicare (almeno nel materiale supplementare) :

- i risultati della PCA ;
- i risultati di 400 analisi per sottogruppi (corrispondenti alle stratificazioni di 8 variabili identificate singolarmente come potenziali modificatori di effetto in 50 metanalisi diverse)
- i risultati di 400 analisi di metaregressione monovariate (corrispondenti al lancio di 8 diversi modelli di metaregressione -una per ciascuna metanalisi in 50 metanalisi diverse- utilizzando in ciascun modello la variabile indice come predittore)
- i risultati di 250 sensitivity analysis (una sensitivity analysis per ciascuna delle 5 covariate in ciascuna delle 50 diverse metanalisi) ;
- i risultati di 10 funnel plot e di 20 test statistici per publication bias .

Nell'articolo sono stati invece presentati solo i risultati di due analisi per sottogruppo eseguite su due variabili (età e frazione lipidica dietetica) e

sono stati commentati solo parzialmente i risultati di tutte le altre indagini, senza alcuna dimostrazione a sostegno.

Scarsa validità esterna: I risultati della metanalisi, anche se la validità interna fosse eccellente, sono scarsamente trasferibili a popolazioni diverse da quella studiata

- I pazienti selezionati sono prevalentemente maschi (in un rapporto ~ 2:1 rispetto alle femmine) e di età giovanile : il campione non è quindi rappresentativo della popolazione generale, caratterizzata da una elevata percentuale di anziani gravati da importanti patologie politrattate
- La durata degli interventi dietetici studiati dalla metanalisi è modestissima (massimo: 4 mesi) e non si conoscono quindi potenziali effetti a lungo termine degli interventi dietetici studiati su nessun end-point (né di efficacia né di sicurezza).
- La metanalisi non considera outcome clinici ma solo variazioni lipidemiche e non è quindi sostenibile affermare che eventuali manipolazioni dietetiche su larga scala mediate da sostituzioni dei grassi idrogenati con olio di palma possa contribuire ad abbassare l'incidenza di eventi cardiovascolari nella popolazione

Conclusioni

La qualità metodologica dei trial inclusi non è stata valutata, per cui non è possibile stabilire dalla lettura del testo se problemi di metodo estranei alle problematiche pertinenti alla randomizzazione e al wash-out abbiano potuto o meno distorcere i risultati finali.

Tutti i trial recuperati dalla metanalisi sono di piccole dimensioni: sarebbe quindi ancora più importante avere informazioni sulla qualità e sulle analisi di eterogeneità, non riportate con sufficienti dettagli.

La stratificazione degli interventi in sette diverse tipologie di dieta è stata un'impresa coraggiosa, ma esistono dubbi sulla solidità di questa classificazione proprio per le frazioni lipidiche più valorizzate dalla metanalisi (i trans fatty acids, la cui sostituzione con olio di palma produrrebbe, secondo la metanalisi risultati sempre favorevoli sul profilo lipidico e sul rischio cardiovascolare).

E' da notare infine che proprio in queste analisi sono stati rilevati dagli autori stessi, sia i livelli di eterogeneità più elevati, sia la presenza di publication bias.

Prima di pensare d'implementare strategie di popolazione basate sulla modifica di lipidi della dieta, è necessario che la comunità scientifica produca esperienze di ricerca più solide. Tanto più che la trasferibilità dei risultati della metanalisi, eseguita su scarsa casistica prevalentemente maschile, prevalentemente giovane, prevalentemente sana e con interventi dietetici della durata di poche settimane non fornirebbero comunque informazione alcuna, né sulla efficacia a lungo termine di questi interventi, né sulla loro sicurezza. La revisione quindi, non comporta contributi sostanziali alle conoscenze: vuoi per le debolezze dell' analisi, vuoi per le incertezze esplicitate dagli stessi autori

Riferimenti Bibliografici

1. Fattore E., Bosetti C., Brighenti F., Agostoni C., and Fattore G: Palm oil and blood lipid-related markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of dietary intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 99:1331-50
2. Battaglia A Donzelli A Font M Galvano A: Quali prove sull'efficacia delle gliptine? lettura critica di una metanalisi. *Infofarma* 2 maggio 2014 pag 14. http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma_2_2014.pdf
3. Elbourne DR et al: Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002 31:140-9
4. Jennings AL et al: Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness (Cochrane review) In : *The Cochrane Library Issue 4 2001 Oxford: Update software 2001*
5. Monami M. Ahren B. Mannucci E: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 112-120
6. Shea, B.J., Grimshaw, J.M., Wells, G.A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., & Bouter, L.M. AMSTAR: assessing methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 2009 1013-1012

S. Beltrame¹
P Rosi²
M Font³

1. Uff Medicina legale
2. Centro attenzione alla donna
3. Dipartimento Farmaceutico
ULSS 20 Verona.

L'ACCESSIBILITA' ALLA CONTRACCEZIONE DI EMERGENZA

Anche levonorgestrel deve diventare SOP

Dopo la recente modifica (inizio maggio) del regime di fornitura di *ulipristal* (Ellaone®-Hra Pharma) a farmaco senza obbligo di prescrizione (SOP) per le donne di età superiore a 18 anni, l'accesso al farmaco è sensibilmente migliorato. Un accesso più semplice è possibile anche per le minorenni, per le quali non è più necessario il test negativo di gravidanza (condizione finora richiesta per la prescrivibilità di *ulipristal*), mentre resta tuttora in vigore l'obbligo di prescrizione.

Dopo la riclassificazione, il prezzo del farmaco è diminuito da €34,89 a €26,90.

Come è noto, il farmaco è indicato nella contraccezione di emergenza, da assumersi entro 120 ore (5 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di altro metodo contraccettivo.

Con la stessa indicazione, ma utilizzabile entro 72 ore da un rapporto non protetto, è il *levonorgestrel*, presente in due specialità diverse: Escapelle® - Gedeon Richter, al prezzo di €13,30 e Norlevo®- Hra Pharma, al prezzo di €13. A differenza della maggior parte dei paesi europei, in cui *levonorgestrel* è farmaco SOP, entrambe le specialità sono classificate in Italia in classe C, con obbligo di ricetta non ripetibile. Tale asimmetria rende nel nostro paese l'accesso più favorevole per *ulipristal* (almeno per le maggiorenni), ma ad un prezzo raddoppiato rispetto a *levonorgestrel*.

A partire da queste considerazioni, da parte di tre operatori sanitari dell'ULSS 20 è stato indirizzata una lettera al Direttore dell'AIFA, prof. Pani, allo scopo di segnalargli tale anomalia e richiedere anche per *levonorgestrel* la riclassificazione come farmaco SOP.

E' giunta tempestivamente la risposta del prof. Pani, in cui spiega che la richiesta della modifica del regime di fornitura compete esclusivamente alle aziende titolari delle specialità medicinali, previa autorizzazione dell'AIFA, e che, in questo senso, una domanda è pervenuta all'attenzione dell'AIFA relativamente al *levonorgestrel*.

Per quanto concerne i prezzi dei farmaci in classe C, il prof. Pani ha ricordato che il loro prezzo è liberamente stabilito dalle aziende produttrici, e che quello dei farmaci SOP e OTC può essere liberamente modificato dalle stesse aziende in qualsiasi momento, previa comunicazione all'AIFA.

In base all'informazione telefonica fornita dalle due aziende che commercializzano il *levonorgestrel*, risulterebbe che sia stato richiesto il cambiamento della specialità Escapelle® a prodotti SOP e che l'azienda sia in attesa del pronunciamento della CTS dell'AIFA (comunicazione Gedeon Richter). Non risulta a tutt'oggi alcuna richiesta in questo senso da parte di Hra Pharma per Norlevo®.

Proprio in queste settimane si stanno definendo le nomine dei componenti della nuova CTS, della quale ci aspettiamo una normalizzazione dell'accesso alla contraccezione di emergenza, per molto tempo limitata in Italia.

UN INTERROGATIVO PROVOCATORIO SUL COSTO DEI FARMACI ANTITUMORALI

Il quesito

Se lo stesso farmaco antitumorale è in grado di aggiungere mesi di vita a una donna con cancro al seno, ma solo un paio di settimane in caso di cancro polmonare, è accettabile che il costo dei due trattamenti sia uguale?

E' quanto sollevato da Peter Bach, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, in un articolo recentemente pubblicato su JAMA dal titolo "Indication-specific pricing for cancer drugs"¹. "Nel 2013, la spesa per i farmaci utilizzati per il trattamento di patologie complesse o rare, una categoria dominata numericamente dai prodotti oncologici, è stata negli USA, complessivamente, di 73 miliardi di dollari"² – afferma Bach, e continua: "Nel corso di tale anno sono stati approvati dall'FDA 8 nuovi farmaci antitumorali. Il costo Medicare per tali prodotti, compresa la compartecipazione assicurativa del paziente, è variata da 7.000 a 12.000 dollari al mese³, con alcuni prodotti che hanno determinato miglioramenti di sopravvivenza complessiva di quasi 6 mesi e altri in cui non si è osservato nessun vantaggio¹ in termini di sopravvivenza". E, a titolo di esempio, è citato il caso Nabraxane® (paclitaxel legato all'albumina in nano particelle), utilizzato sia per il trattamento del cancro metastatico della mammella sia di quello del polmone non a piccole cellule. E' provato che nella forma tumorale del seno il farmaco migliora la sopravvivenza mediana di 0,18 anni, mentre in quella polmonare, di 0,08 anni, vale a dire meno della metà. Per ciascuna delle due indicazioni i trattamenti sono simili in termini di mesi e durata media, per cui i costi sono essenzialmente gli stessi, mentre il risultato differisce notevolmente se rapportato ai benefici ottenuti. Utilizzando il sistema di valutazione seguito da Medicare, il costo per anno di vita guadagnato (in termini di sopravvivenza mediana) è pari a 145 mila dollari nel cancro al seno e 400.000 dollari per la forma polmonare.

Ne consegue che il costo di una terapia attualmente non è legata ai benefici che produce¹. "Il valore di un farmaco, vale a dire il reale beneficio rispetto al suo costo" sostiene Bach "è un parametro che acquista sempre più credito ed interesse, visti anche alcuni modelli espliciti seguiti in Europa, dove il valore di un trattamento è tenuto in attenta considerazione, anche se non direttamente integrato nella determinazione del prezzo"¹. A tale proposito, sono citati due modelli: quello dell'inglese National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "che predispone dossier su farmaci e trattamenti considerando insieme efficacia e costo ed utilizzando soglie di valori standard per stabilire quali farmaci meritino il rimborso"; e il modello dell'Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), seguito in Germania, che "utilizza un sistema di prezzi di riferimento, per cui, a meno che un nuovo farmaco non dimostri una superiorità sul miglior *comparator* esistente, è rimborsato allo stesso prezzo del *comparator*, con i costi aggiuntivi a carico del paziente"⁴.

A partire da queste ed altre considerazioni, la tesi finale di Bach è che, siccome un medicinale agisce in modo differenziato a seconda delle indicazioni per quale è impiegato, è corretto e giustificato seguire un modello in cui il suo prezzo sia variabile, vale a dire calcolato e fissato in rapporto all'efficacia dimostrata per le forme patologiche in cui è stato testato negli studi clinici. Nel caso dei farmaci oncologici, agganciare il costo della terapia alle diverse manifestazioni tumorali per cui è stato autorizzato può diventare un modello per affrontare ed esplicitare le differenze sostanziali di utilità ed efficacia¹.

Lettera di Messori, De Rosa, Pani: non è citata l'esperienza italiana

In una lettera, a firma di Andrea Messori (Unità di HTA, Servizio Sanitario Regionale, Firenze), Mauro De Rosa (Presidente SIFaCT) e Luca Pani (Direttore generale AIFA), pubblicata nello stesso numero di JAMA5, è sottolineata la mancata

citazione da parte di Bach dell'esperienza italiana in questo settore, iniziata da oltre 5 anni, che riguarda un totale di 162 prodotti (per la maggior parte oncologici) e gli strumenti di condivisione del rischio economico con le aziende produttrici. I tre autori spiegano che "ai farmaci antitumorali viene assegnato un prezzo nominale fisso indipendentemente dalla loro indicazione clinica ma sono concordati differenti schemi di payback per lo stesso farmaco in base alla specifica indicazione per la quale essi vengono utilizzati. Questi accordi sono definiti dall'AIFA nel momento in cui sono assunte le decisioni di rimborsabilità e prevedono l'accettazione da parte del produttore del farmaco. Nel modello, noto anche come payment by results, ogni trattamento è considerato un successo oppure un fallimento, sulla base di una misura predefinita di risultato clinico (ad esempio, progressione) con relativa predefinita temporizzazione del risultato (es. a 6 mesi). Se, dopo aver assunto il farmaco, un paziente è classificato come fallimento, viene attivata una restituzione monetaria ("payback") versata dal produttore al Servizio Sanitario Nazionale. Nella maggior parte dei casi, questo payback è pari al costo parziale o addirittura totale del trattamento improduttivo per il paziente"⁵.

Gli autori della lettera concludono affermando che "nel complesso, questi payback hanno generato (limitatamente agli ultimi anni che sono stati oggetto di statistiche specifiche) un risparmio compreso tra il 10% ed il 20% della spesa complessiva riguardanti i farmaci in questione (ossia quelli oggetto di payback). Tuttavia, il principale vantaggio del payback è che, in presenza di un prezzo nominale del farmaco che resta costante, il payback consente di assegnare valori economici diversi alle diverse indicazioni cliniche per cui il singolo farmaco può essere utilizzato"⁵.

La risposta di Bach

"L'approccio italiano e quello da me proposto condividono la premessa che il pagamento non dovrebbe essere associato al farmaco ma al suo utilizzo"⁶ – sostiene Bach nella sua replica, aggiungendo che "la differenza sta nel fatto che il sistema italiano si basa sui risultati del

farmaco su un particolare paziente e il pagamento viene modificato su tale base. La mia proposta di prezzo legata all'indicazione specifica è focalizzata sul pagamento dello stesso prezzo per un farmaco impiegato in ogni paziente con una determinata patologia, indipendentemente dal fatto che sia efficace o non efficace in quel paziente. L'importo da pagare dovrebbe essere invece ancorato all'efficacia media del farmaco"⁶. La conclusione di Bach è che "l'approccio payment-for-results descritto da Messori e colleghi presenta un profondo fascino intuitivo. Cosa potrebbe esserci di meglio che pagare solo per un farmaco quando funziona? Inoltre riflette chiaramente il fatto che i trattamenti possano non funzionare nel mondo reale così come negli studi clinici. Il suo difetto principale è la complessità amministrativa di seguire i pazienti e di determinare quale effetto i trattamenti abbiano determinato e quindi conciliare questi risultati al valore finanziario"⁶.

La chiosa di AIFA

Ma è proprio questa la sfida che l'AIFA ha voluto affrontare mediante i Registri di monitoraggio. Il sistema sviluppato in Italia negli ultimi 5 anni comprende inoltre strategie di rimborso e di definizione del prezzo basate su specifiche tecniche di valutazione economica delle terapie farmacologiche (Health Technology Assessment, HTA) e strumenti di condivisione del rischio con le aziende farmaceutiche (Conditional Reimbursement Schemes o Managed Entry Agreements) che consentono al Servizio Sanitario Nazionale di mitigare l'effetto dell'incertezza, tramite meccanismi di pay per performance, fino ad annullarla completamente nel caso del payment by results ovvero del pay only for responders⁷.

Chiarimenti e Precisazioni

La lettera di Messori, De Rosa, Pani, data la brevità richiesta dall'Editore della rivista per essere pubblicata, non poteva approfondire compiutamente la problematica riguardante le linee di comportamento seguite in Italia in merito alla rimborsabilità di farmaci oncologici legata alla loro efficacia. Di seguito sono riportati alcuni chiarimenti.

La necessità di fissare prezzi e rimborsi condizionati di nuovi farmaci venne affrontata

dall'AIFA già 10 anni fa. Tale necessità emerse in modo progressivamente cogente allorquando venne presentata richiesta di rimborso di numerosi farmaci autorizzati soprattutto per patologie ancora non curabili (malattie rare, neoplasie), spesso con processi regolativi piuttosto accelerati, privi di una specificazione certa del profilo di efficacia e sicurezza, proposti in genere a costi assai elevati.

Un primo tentativo industriale di fissare il prezzo di un farmaco a seconda delle indicazioni o dei dosaggi fu seccamente respinto dall'AIFA, che ritenne ingiustificato e inaccettabile che una specialità medicinale, rimborsata ad un prezzo concordato, potesse poi mutarlo in rapporto alle suddette variabili a solo vantaggio industriale, indipendentemente dalla sua efficacia (variabile di Bach). Tanto per esemplificare: se un farmaco antitumorale indicato per una neoplasia al seno era poi autorizzato anche per una neoplasia renale, non poteva in alcun modo avere il prezzo modificato (in più, ovviamente), così come inammissibile era un suo aumento legato ad un incremento del dosaggio, rapportato cioè al contenuto in mg presenti nella forma farmaceutica. Ma è nel 2006, con l'introduzione del Registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio e degli Accordi di condivisione del rischio, che l'AIFA ha attivato e coordinato un progetto organico di rimborso condizionato, del tutto nuovo ed originale in Europa, frutto del lavoro di un gruppo multidisciplinare costituito dagli Uffici dell'AIFA e dal Tavolo di Consultazione sulla Terapia Oncologica.

L'obiettivo dei Registri e dell'adozione delle procedure di share scheme nasceva dalla necessità di individuare e garantire un trade-off tra innovazione e sostenibilità economica e si basava sulla consapevolezza che i nuovi farmaci in oncologia, per i costi di trattamento indotti (40.000–60.000 € per pazienti per anno) e per le implicazioni del cambiamento del processo assistenziale (de-ospedalizzazione e continuità terapeutica ospedale-territorio), dovevano essere assunti dall'AIFA come terreno di verifica dei processi di assessment, di trasferibilità e di sostenibilità economica⁸.

I nuovi farmaci in oncologia presentavano due principali caratteristiche:

- processi regolativi rapidi presso FDA (Food and Drug Administration) ed EMA (European Medicines Agency), con una commercializzazione nei diversi paesi con un profilo ancora non definito in termini di efficacia e di tollerabilità basato sulla storia naturale della malattia;
- scarsa predittività della risposta clinica, per cui si rendeva necessario trattare molti pazienti per avere una risposta in una percentuale limitata di casi, rendendo assai critico il rapporto rischio-beneficio⁸.

Di fronte a tale problematica si contrapponevano due posizioni contrastanti: chi riteneva che non esistevano le condizioni per garantire accesso e mercato e chi affermava che qualsiasi vantaggio incrementale doveva essere assicurato ai pazienti oncologici. Per uscire da tale situazione dicotomica l'AIFA ritenne invece necessario individuare soluzioni e strategie basate su due principi semplici e condivisi:

- un nuovo farmaco oncologico (o un'estensione delle indicazioni) va rimborsato solo se efficace nel singolo paziente, in quanto i sistemi sanitari di welfare non possono farsi carico dei fallimenti a fronte di costi così elevati;
- introdurre procedure cliniche ben definite (scheda di arruolamento - scheda di follow-up - scheda di fine trattamento) per individuare i pazienti responders o non responders, attribuendo alle aziende farmaceutiche, in caso di fallimento, i costi di trattamento mediante procedure di payback⁸.

Veniva pertanto fissato il principio di riconoscere alle aziende farmaceutiche l'accesso ai nuovi farmaci in oncologia, ma altrettanto legittimo era il principio dell'AIFA di rimborsare il nuovo farmaco solo se efficace, non essendo possibile sostenere un onere economico elevatissimo, facendosi carico dei fallimenti terapeutici nei pazienti per progressione della malattia, interruzione del trattamento a causa degli effetti collaterali del farmaco o decesso⁸.

Non si intende entrare in modo dettagliato nel merito della metodologia del sistema previsto

dall'AIFA e degli strumenti utilizzati per attuarlo: risk sharing, vale a dire rimborso del 50% a carico dell'azienda del trattamento dei pazienti non responders al follow-up; cost sharing, il costo del trattamento di tutti i pazienti al follow-up è a carico dell'azienda per il 50%; payment by results, a carico dell'azienda è il costo di trattamento di tutti i pazienti non responders al follow-up. Quest'ultima è la procedura che meglio ha rappresentato la condivisione del rischio ed è risultata più facilmente applicabile alle terapie oncologiche a bersaglio molecolare, ovvero nei casi di disponibilità di biomarkers o comunque di indicazioni per sottogruppi di pazienti ben individuabili dal punto di vista clinico⁸.

Un valore straordinario dei Registri (poco sottolineato in letteratura) è costituito dalla capacità di gestire le indicazioni multiple di uno stesso farmaco oncologico determinando, nella pratica clinica reale il valore terapeutico e il prezzo specifico di ogni singola indicazione. Infatti all'atto della acquisizione del farmaco oncologico non si sa, né si può sapere, quale sia la indicazione per la quale verrà utilizzato (vedi ad esempio Avastin® per il quale sono registrate e rimborsate 8 diverse indicazioni con un differente valore clinico e terapeutico). Se il prezzo è lo stesso al momento dell'acquisto esso diventa diverso e specifico per ogni indicazione con il meccanismo del pagamento condizionato al risultato, valutato per singolo paziente e per singola indicazione: il payback a carico dell'azienda del costo del trattamento al follow up per i pazienti non responders finisce per determinare un prezzo specifico per indicazione basato sulla risposta clinica (clinical value) e nelle reali condizioni di impiego.

Nessun strumento, neppure il tanto apprezzato appraisal dell'inglese National Institute for Health and Care Excellence (NICE) con la valutazione dell'Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) riesce, nella reale pratica clinica, a determinare un prezzo per le diverse indicazioni con un differente valore clinico ed economico di ICER.

Da ultimo va ricordato che il sistema di payback a carico delle aziende farmaceutiche era accompagnato da una specifica procedura

a cui il farmacista ospedaliero poteva accedere e attraverso cui era possibile periodicamente (ogni mese), verificare il numero dei pazienti non responders per singolo ospedale, i costi di trattamento che dovevano essere ripianati tramite payback, con la stampa e l'invio all'azienda della nota di credito per finalizzare la procedura economica. Tale procedura è venuta meno con il cambio del gestore informatico.

Conclusione

Si ritiene utile ribadire il ruolo fondamentale svolto dall'attivazione dei registri di monitoraggio nel rendere attuabile la procedura di condivisione del rischio in oncologia e, successivamente, in altre aree specialistiche. Essi permettevano di individualizzare i trattamenti terapeutici, garantendone l'appropriatezza prescrittiva, verificandone successi o fallimenti, coinvolgendo nella loro gestione quanti operano, a diverso titolo, nell'attuazione dell'assistenza farmaceutica (prescrittori, farmacisti, organi paganti del SSN, aziende farmaceutiche). Oltre a ciò, i registri di monitoraggio erano in grado di assicurare la verifica della validità e tenuta degli accordi negoziali di natura economica AIFA-aziende farmaceutiche sui nuovi trattamenti.

Riferimenti Bibliografici

1. Bach PB. Indication-specific pricing for cancer drugs. *JAMA*. 2014; 29; 312:1629-30. doi: 10.1001/jama.2014.13235
2. IMS Institute for Healthcare Informatics. Medicine use and shifting costs of healthcare. http://www.imshealth.com/cds/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Reports/Secure/IIHI_US_Use_of_Meds_for_2013.pdf. Accesso 23 luglio, 2014
3. Bach PB. Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. *N Engl J Med*. 2009;360:626-633
4. Kupferschmidt K. Germany moves to lower drug prices. *CMAJ* 2011;183:77-78
5. Messori A, De Rosa M, Pani L. Alternative pricing strategies for cancer drugs. *JAMA*. 2015; 313:857. doi: 10.1001/jama.2014.17814
6. Bach PB. Alternative pricing strategies for cancer drugs—Reply. *JAMA*. 2015; 313:858. doi:10.1001/jama.2014.17817
7. Fonte AIFA - Quotidiano sanità, 31 marzo 2015 – In <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/prezzo-farmaci-oncologici-modelli-confronto-il-contenimento-e-lappropriatezza-della-spesa>
8. Martini N, Jommi C AIFA: Registri e share scheme agreements. Tratto da: Un nuovo modello di governance per il market access dei nuovi farmaci in oncologia - Una risposta alla complessità e alle sfide del futuro – Accademia Nazionale di Medicina - 2014; 30-34 (Il testo è in stampa) Comunicato stampa di ISDB, MIEF, HAI Europe e AIM.

MR Luppino

Farmacista,
Azienda
ULSS 20,
Verona.

**AUMENTO DEL
RISCHIO
CARDIOVASCOLARE**
**Antinfiammatori non
steroidi**
Diclofenac

Dicloremum Dolore®/ALFA WASSERMANN
Flector Dolore®/IBSA FARMACEUTICI
Itamifast®/FIDIA FARMACEUTICI
Novapirina®, Voltadvance®/NOVARTIS
CONSUMER HEALTH
Classe C OTC

Un recente aggiornamento dell'AIFA¹ in merito al diclofenac in formulazione da banco ha evidenziato che è difficile stabilire una chiara dose limite del FANS al di sopra della quale l'incremento del rischio trombotico diventa significativo. Non è quindi possibile escludere tale rischio con tutte le dosi di diclofenac, soprattutto in presenza di co-morbidità cardiovascolari.

Come misure di minimizzazione del rischio sono state implementate le seguenti azioni:
1) **eliminazione dell'indicazione terapeutica "coadiuvante nella terapia dell'influenza e degli stati febbrili"**;

2) **controindicazione dell'uso nei bambini <14 anni** (peraltro già presente);

3) **limitazione della dose massima giornaliera a 75 mg e della durata massima della terapia a 3 giorni**¹.

La Nota Informativa Importante dell'AIFA¹ non fa alcuna menzione delle altre formulazioni a base di diclofenac dispensabili dietro presentazione di ricetta medica.

1. AIFA, Nota Informativa Importante 24 Luglio 2015. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 27.07.2015).

**AUMENTO DEL RISCHIO
CARDIOVASCOLARE A DOSI ELEVATE**
Antinfiammatori non steroidei
Ibuprofene

Tutte le specialità e gli equivalenti
Classe A, C RR, C OTC e SOP

Dexibuprofene

Fenextra®/BRUNO FARMACEUTICI
Seractil®/THERABEL GIENNE PHAR
Classe A, C RR e C SOP

L'EMA, a maggio di quest'anno, ha pubblicato le conclusioni della revisione del profilo di sicurezza cardiovascolare di ibuprofene e di dexibuprofene, avviata circa un anno fa su richiesta dell'Agenzia regolatoria britannica¹. I risultati della revisione hanno confermato un lieve incremento del rischio cardiovascolare con ibuprofene a dosi ≥ 2.400 mg/die corrispondenti a ≥ 1.200 mg/die di dexibuprofene^{1,2}.

La somministrazione dei due FANS a queste dosi va evitata nei pazienti con co-morbidità cardiovascolari mentre vanno valutati attentamente i soggetti con fattori di rischio cardiovascolare (fumo, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia)^{1,2}.

È stato, comunque, precisato che non è stato osservato nessun aumento del rischio con ibuprofene a dosi fino a 1.200 mg/die¹; i dati a disposizione sono insufficienti per trarre conclusioni in merito all'intervallo di dosaggio tra 1.200 e 2.400 mg/die dell'antinfiammatorio³.

La revisione ha sostanzialmente confermato quanto già formalizzato dall'EMA nel corso degli anni scorsi sull'intera classe dei FANS non selettivi nell'ambito della quale il rischio maggiore di sviluppare eventi cardiovascolari, simile a quello presentato dai coxib, è stato imputato al diclofenac, ad alte dosi e per trattamenti a lungo termine, mentre per l'ibuprofene era stato documentato un incremento del rischio di eventi coronarici maggiori alla dose di 2.400 mg/die (cfr. InfoFarma n. 4/2013, pag. 39).

La nuova revisione dell'EMA evidenzia anche la possibile interazione tra l'ibuprofene o dexibuprofene e l'aspirina a basse dosi che determina una riduzione dell'efficacia antiaggregante, specificando che l'uso

occasionale del FANS non dovrebbe pregiudicare i benefici dell'antiaggregante^{1,2}.

Il possibile rischio di interazione ibuprofene/aspirina a basse dosi, peraltro già presente negli RCP dei prodotti in commercio contenenti ibuprofene e dexibuprofene, era già stato rilevato diversi anni fa dalla FDA con ibuprofene alla dose di 400 mg/die ed era stata raccomandata la somministrazione del FANS almeno 8 ore prima oppure 30 minuti dopo l'assunzione dell'aspirina (cfr Dialogo sui Farmaci n. 5/2006, pag. 239).

1. EMA, Press Release 22 May 2015. Updated advice on use of high-dose ibuprofen. www.ema.europa.eu (accesso del 25/05/2015).

2. EMA, Press Release 13 April 2015. PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. www.ema.europa.eu (accesso del 13/04/2015).

3. Medsafe (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority), 17 June 2015. Ibuprofen and cardiovascular safety. www.medsafe.govt.nz (accesso del 17/06/2015).

ADR GASTROINTESTINALI CON IMPIEGO OFF-LABEL

Antinfiammatori non steroidei

Ketorolac trometamina

Tutte le specialità e gli equivalenti

Classe A e C

L'AIFA, ad aprile scorso, ha divulgato una **Nota Informativa Importante** sul ketorolac con l'intento di ricordare i principi di appropriatezza d'uso dell'antinfiammatorio che, a causa della sua particolare tossicità a livello gastrointestinale rispetto ad altri FANS, dal 2007 è dispensabile solo dietro presentazione di ricetta medica da rinnovare volta per volta (RNR)¹.

L'Agenzia ha inoltre specificato che sulla base dei dati di prescrizione e delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, **il ketorolac risulta associato ad una durata della terapia superiore agli intervalli temporali previsti**

dal RCP e prescritto frequentemente per indicazioni terapeutiche non autorizzate¹.

L'AIFA, inoltre, comunica che **sono stati segnalati numerosi casi di sanguinamento gastrointestinale** ma non ne rende noto il numero né la gravità¹.

Si ricordano le indicazioni terapeutiche e la durata d'uso di ketorolac autorizzate:

1) la forma iniettiva è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato severo o del dolore da coliche renali; quale complemento ad un analgesico oppiaceo nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso;

2) la forma orale è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo cinque giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato.

Il ketorolac non è indicato per il trattamento di altri tipi di dolore come ad esempio lombosciatalgia, artrosi, cefalea, colica biliare, pulpite ed altre affezioni dolorose odontoiatriche.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Aprile 2015. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 30.04.2015).

RISCHIO DI SANGUINAMENTO: INTERAZIONE CON AMIODARONE/DRONEDARONE Antitrombotici

Dabigatran

Pradaxa®/BOEHRINGER INGELHEIM

Classe A PHT

Nel febbraio scorso, l'**agenzia regolatoria canadese ha pubblicato un aggiornamento sull'incremento del rischio di sanguinamento dovuto all'interazione del dabigatran con l'amiodarone o con il dronedarone¹**. Il meccanismo alla base dell'interazione, di tipo farmacocinetico, consiste nell'inibizione da parte dell'amiodarone o del dronedarone del trasportatore d'efflusso del dabigatran etexilato,

la glicoproteina P (P-gp), che potrebbe determinare una minore eliminazione del farmaco cui corrisponde un incremento della sua concentrazione plasmatica¹.

Fino a febbraio 2015, in Canada sono state riportate 6 segnalazioni post-marketing di reazioni avverse riconducibili al sanguinamento con la somministrazione contemporanea di dabigatran e dronedarone (in 4 casi la correlazione è stata valutata come possibile) e 19 casi con la co-somministrazione dabigatran/amiodarone (in 7 casi la correlazione è stata valutata come possibile)¹. Le ADR segnalate comprendevano emorragie a livello gastrointestinale e polmonare, sanguinamento rettale e sangue nelle feci, versamento pericardico, aumento dei valori di INR e riduzione dell'emoglobina¹.

L'Health Canada riporta anche il numero di segnalazioni presenti nel database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO Vigibase), la maggior parte delle quali provenienti dagli Stati Uniti: **254 casi di sanguinamento quando il dabigatran è stato somministrato con l'amiodarone e 199 con la co-somministrazione dabigatran/dronedarone**¹. In relazione a questi report, viene precisato che l'interazione è sospettata come possibile causa delle reazioni avverse tuttavia, poiché le segnalazioni non riportano tutte le informazioni necessarie, non si possono escludere cause alternative¹.

1. Health Canada, February 12, 2015. Pradaxa (dabigatran and Multaq (dronedarone) or Cordarone (amiodarone) – Drug-Drug Interaction. www.hc-sc.gc.ca (accesso del 31.03.2015).

RIDOTTA TOLLERANZA ALL'ALCOL, RISCHIO DI CRISI CONVULSIVE

Farmaci per la dipendenza da nicotina

Vareniclina

Champix®/PFIZER

Classe C

Il 9 marzo scorso, la FDA ha pubblicato un nuovo comunicato stampa sulla vareniclina in merito ad altre due tipologie di reazioni avverse, oltre i noti effetti neuropsichiatrici, correlabili al farmaco (vedi InfoFarma n. 6/2014, pagg. 25-26): **potenziali interazioni con l'assunzione di alcol e rischio di crisi convulsive**^{1,2}.

Per quanto riguarda le interazioni con l'alcol, dal 2006 (autorizzazione del farmaco negli USA) il database delle segnalazioni di farmacovigilanza della FDA contiene **48 casi dei quali 11 registrati come ridotta tolleranza all'alcol e 37 come comportamento aggressivo**¹. In nessuno degli **11 casi di ridotta tolleranza all'alcol è stata documentata un'assunzione eccessiva di alcolici**, risultata peraltro sovrapponibile a quella consumata prima dell'inizio della terapia con la vareniclina.

Nei 37 report di comportamento aggressivo la quantità di alcol assunta era insufficiente a spiegare l'evento, in più della metà delle segnalazioni i pazienti hanno rilevato significative variazioni del loro comportamento dopo l'assunzione del farmaco mentre 22 report hanno descritto danni a persone o cose. Nella maggior parte delle segnalazioni di ridotta tolleranza all'alcol e nel 43% dei casi di comportamento aggressivo è stata riportata anche amnesia¹.

I casi di crisi convulsive rilevati nel database di farmacovigilanza della FDA e in letteratura sono 64, con un tempo mediano di insorgenza dell'evento di 2-3 settimane dall'inizio della terapia con la vareniclina¹. **Sul totale delle 64 segnalazioni, in 37 casi non è stata rilevata un'anamnesi di crisi convulsive né altri fattori di rischio mentre nei rimanenti 27 report i pazienti avevano una storia di crisi controllate e presentavano altri fattori di rischio** come la somministrazione concomitante di farmaci che potrebbero avere contribuito all'insorgenza della reazione avversa¹.

1. FDA, March 9, 2015. FDA updates label for stop smoking drug Chantix (varenicline) to include potential alcohol interactions, rare risk of seizures, and studies of

side effects on mood, behaviour, or thinking. www.fda.gov (accesso del 10/03/2015).

2. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2015; 2: 12-13.

CHETOACIDOSI DIABETICA

Ipoglicemizzanti

Dapaglifozin

Forxiga®/ASTRA ZENECA

Dapaglifozin/metformina

Xigduo®/ASTRA ZENECA

Empaglifozin

Jardiance®/BOEHRINGER INGELHEIM

Classe A PHT

La nuova classe di ipoglicemizzanti orali recentemente autorizzata per il trattamento del diabete di tipo 2, gli inibitori del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), è attualmente in revisione da parte dell'EMA e della FDA sulla base di **101 segnalazioni di chetoacidosi diabetica, incluse alcune ospedalizzazioni, presenti fino al 19 maggio di quest'anno nel database europeo Eudravigilance** che comprende segnalazioni provenienti da tutto il mondo¹⁻³.

L'esposizione ai nuovi principi attivi (canaglifozin, non ancora disponibile in Italia, dapaglifozin ed empaglifozin, incluse le associazioni precostituite con metformina) è stata stimata in mezzo milione di pazienti/anno¹.

In diversi casi, **a caratterizzare la grave reazione avversa**, tipica in pazienti affetti da diabete di tipo 1 ma non di tipo 2, **è stata l'assenza di una significativa iperglicemia** (i valori glicemici osservati erano < 250 mg/dl; in 1 caso è stata riportata ipoglicemia) e ciò ha comportato il ritardo nella diagnosi e nella terapia dell'evento¹⁻³.

In circa la metà dei report, l'esordio della chetoacidosi diabetica si è manifestato durante i primi due mesi di trattamento con gli inibitori SGLT2 mentre in alcuni casi a breve tempo dalla sospensione della terapia³. Infine, **in un terzo delle segnalazioni è stato verificato un uso off label dei nuovi**

ipoglicemizzanti, somministrati in soggetti affetti da diabete di tipo 1, indicazione non autorizzata da nessuna Agenzia regolatoria¹⁻⁴.

Il meccanismo mediante il quale gli inibitori del SGLT2 sono stati correlati a questa forma atipica di chetoacidosi diabetica non è stato ancora compreso. La sintomatologia che va attenzionata include: dispnea, confusione, sete eccessiva, nausea, vomito, dolore addominale, perdita di appetito e astenia. **In presenza di sospetto di chetoacidosi diabetica, da confermare con test che rilevino la presenza di chetoni, indipendentemente dai valori di glicemia, il trattamento va interrotto**²⁻⁴.

L'insorgenza di chetoacidosi diabetica in condizioni di non significativa iperglicemia in corso di terapia con i nuovi antidiabetici è stata descritta anche da una recente pubblicazione di un case series⁵ di 13 episodi della grave reazione avversa verificatesi in 9 pazienti, dei quali 7 con diabete di tipo 1 e 2 con diabete di tipo 2. La correlazione tra la nuova classe terapeutica e la chetoacidosi diabetica atipica potrebbe essere una conseguenza della clearance del glucosio insulino-indipendente, dell'iperglicagonemia e della perdita di fluidi determinata dai nuovi ipoglicemizzanti⁵.

1. EMA, Press release 12 June 2015. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started. Risk of diabetic ketoacidosis to be examined. www.ema.europa.eu (accesso del 17/06/2015).

2. AIFA, Nota Informativa Importante 9 Luglio 2015. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 09.07.2015).

3. FDA, May 15, 2015. FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood. www.fda.gov (accesso del 17/06/2015).

4. Drug Safety Update 2015; 8.

5. Peters AL et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complications of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015, doi: 10.2337/dc15-0843 (abstract; accesso del 02.07.2015).

F Schievenin
Farmacista
ULSS 2 Feltre

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. dal 16.04.2015 al 30.06.2015 e Normativa regionale

NORMATIVA NAZIONALE

Eliminazione del Registro di monitoraggio AIFA per il medicinale Simponi (golimumab)

AIFA ha eliminato il Registro di monitoraggio per la prescrizione di Simponi®, relativa all'indicazione Artrite Psoriasica (AP).

Tutti i medici prescrittori sono invece tenuti ad inserire e monitorare il paziente all'interno del Registro regionale per il Morbo di Crohn e la Colite Ulcerosa.

- Determina del 30.03.2015 in G.U. n. 88 del 16.04.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 175484 del 27.04.2015

Modifica del PT delle incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2

A seguito della Comunicazione dell'Ufficio Prezzi e Rimborsi del 30 marzo 2015, l'AIFA ha **modificato il PT per la prescrizione a carico del SSN delle incretine/inibitori DPP-4**. La modifica estende la rimborsabilità anche agli analoghi del GLP-1 liraglutide (Victoza®) e lixisenatide (Lyxumia®) in associazione con insulina basale. La prescrizione di exenatide (Byetta® e Bydureon®) in associazione ad insulina basale rimane invece esclusa dalla rimborsabilità.

- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 165464 del 20.04.2015
- Comunicato AIFA in G.U. n. 115 del 20.05.2015

Legge 648/96

- A partire dal 01.05.2015 il medicinale **dabrafenib (Tafinlar)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "in associazione al trametinib per il trattamento dei pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600".

- A partire dal 01.05.2015 è **prorogato l'inserimento** del medicinale **afamelanotide** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della Protoporfiria Eritropoietica (EPP)".

- A partire dal 04.07.2015 il medicinale **figolimod (Gilenya)** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per

l'indicazione "in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente nei pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con glatiramer acetato che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con glatiramer acetato".

- A partire dal 21.05.2015 è **prorogato l'inserimento** del medicinale **lomitapide** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), in aggiunta a una dieta a basso tenore di grassi e ad altri medicinali ipolipemizzanti, con o senza LDL-afèresi".

- Determina del 13.04.2015 in G.U. n. 98 del 29.04.2015
- Determina del 16.04.2015 in G.U. n. 98 del 29.04.2015
- Determina del 08.05.2015 in G.U. n. 115 del 20.05.2015

Modifica Nota AIFA 79

La Determina AIFA del 14 maggio 2015 modifica la Nota AIFA 79 per il trattamento dell'osteoporosi.

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica:

- **prevenzione secondaria** in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche (vertebrali o di femore; non vertebrali e non femorali);
- **prevenzione primaria** in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle seguenti condizioni:

- Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die;

- Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico;

- T-score colonna o femore ≤ -4 ; T-score colonna o femore ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni:
 - familiarità per fratture di vertebre o femore
 - comorbilità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)

- Determina del 14.05.2015 in G.U. n. 115 del 20.05.2015

Modalità e condizioni di impiego dei medicinali a base di ranelato di stronzio

La Determina AIFA del 11 maggio 2015 modifica le modalità e condizioni di impiego dei medicinali a base di ranelato di stronzio. Le modifiche riguardano il **regime di fornitura** che passa da ricetta limitativa a **ricetta ripetibile** e la prescrizione che risulta nuovamente soggetta a redazione di piano terapeutico su template AIFA (in precedenza abolito) da rinnovare ogni 12 mesi.

- Determina del 11.05.2015 in G.U. n. 115 del 20.05.2015

Revisione della lista dei farmaci, delle sostanze biologicamente attive o farmacologicamente attive e delle pratiche mediche, il cui impiego è considerato doping

E' stata approvata la lista delle sostanze e pratiche mediche il cui impiego è considerato doping a norma dell'art. 1 della legge 14 dicembre 2000, n. 376.

La lista (allegato III) è costituita dalle seguenti sezioni:

- Sezione 1: classi vietate;
- Sezione 2: principi attivi appartenenti alle classi vietate;
- Sezione 3: medicinali contenenti principi attivi vietati;
- Sezione 4: elenco in ordine alfabetico dei principi attivi e dei relativi medicinali
- Sezione 5: pratiche e metodi vietati.

Risultano inoltre approvati i **criteri di predisposizione e di aggiornamento della lista.**

- Decreto del 1 aprile 2015 in G.U. n. 115 del 20.05.2015; supplemento n. 21

NORMATIVA REGIONALE

Centri autorizzati alla prescrizione dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) per il trattamento dell'Epatite C

E' stato integrato l'elenco dei Centri prescrittori dei nuovi farmaci per il trattamento dell'Epatite C con l'inserimento del **U.O.C. di Gastroenterologia dell'Ospedale Classificato Sacro Cuore Don Calabria di Negrar (VR).**

I nuovi farmaci per il trattamento dell'Epatite C ad oggi disponibili in commercio sono: sofosbuvir (Sovaldi[®]), simeprevir (Olysio[®]), daclatasvir (Daklinza[®]), ledipasvir-sofosbuvir (Harvoni[®]), obitasvir-paritaprevir-ritonavir (Viekirax[®]), dasabuvir (Exviera[®]).

I medicinali sono tutti classificati in **classe A PHT.**

La prescrizione da parte dei Centri autorizzati dovrà avvenire attraverso la compilazione del **Registro di monitoraggio AIFA** e l'erogazione del farmaco dovrà essere effettuata in **distribuzione diretta da parte dei Centri Prescrittori.**

La prescrizione e il monitoraggio della terapia dei **pazienti in possesso di un codice STP o ENI** è affidata esclusivamente all'**UOC Medicina Generale dell'AO di Padova**, così come la dispensazione dei farmaci che dovrà avvenire da parte della farmacia del medesimo Centro prescrittore.

I Centri prescrittori sono tenuti inoltre a registrare le caratteristiche dei pazienti trattati e degli outcome della terapia nel **database regionale informatizzato "Navigatore"**, al fine di poter condividere e discutere tutte le informazioni.

In attesa del provvedimento ministeriale di assegnazione delle risorse statali alle regioni di cui alla Legge di stabilità 2015, **ad ogni struttura sanitaria autorizzata sarà assegnato un budget provvisorio** calcolato al netto di eventuali rimborsi connessi a meccanismi di payback e a sconti progressivi prezzo volume e determinato sulla base delle previsioni trasmesse dalle singole Strutture sanitarie, del numero di pazienti effettivamente trattati nel primo quadrimestre 2015, dei criteri di priorità condivisi con i clinici dei centri prescrittori.

Stante il finanziamento dedicato, **il costo** dei nuovi medicinali per l'epatite C erogati a pazienti residenti in Regione Veneto **non verrà rendicontato in file F.**

- Decreto n. 224 del 30.12.2014
- Decreto n. 68 del 11.03.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 115006 del 17.03.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 213380 del 21.05.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 221465 del 27.05.2015

Linee di indirizzo regionale per l'impiego degli inibitori di pompa protonica

Con Decreto n. 83 del 8 aprile 2015, di approvazione del documento "Linee di indirizzo regionale per l'impiego degli inibitori di pompa protonica", la Regione Veneto intende fornire indicazioni per il corretto impiego degli IPP.

Il Provvedimento individua anche specifici indicatori di appropriatezza, che rientrano tra quelli assegnati per il 2015 alle Aziende Sanitarie (obiettivo C.8.1 di cui alla DGR n. 2525 del 23.12.2014):

- Percentuale di pazienti in trattamento con IPP sul totale della popolazione: < 13%;
- Percentuale di pazienti in trattamento con IPP senza i criteri di rimborsabilità previsti dalla Nota AIFA 1 o 48 sul totale dei pazienti in trattamento con IPP: < 20%;
- n. DDD di IPP consumate in ospedale sul totale dei soggetti dimessi: < 6.

- Decreto n. 83 del 08.04.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 180949 del 29.04.2015

Centri autorizzati alla prescrizione del medicinale Eylea® (aflibercept)

Sono stati individuati i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco Eylea® (aflibercept) indicato per il trattamento negli adulti della compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (DME).

Sono state individuate tutte le U.O. di Oculistica delle Strutture sanitarie della Regione del Veneto.

La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del Registro di monitoraggio AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it/registri/).

- Decreto n. 81 del 08.04.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 175444 del 27.04.2015

Linee di indirizzo regionale per la

continuità della prescrizione tra ospedale e territorio e Procedura regionale sulla ricognizione e riconciliazione della terapia farmacologica

La Regione Veneto, al fine di migliorare la qualità e la sostenibilità della continuità della prescrizione tra ospedale e territorio, ha definito:

- le modalità operative per l'utilizzo durante il ricovero di medicinali personali del paziente; la prescrizione e dispensazione dei medicinali alla dimissione da ricovero o da visita specialistica; la prescrizione, l'erogazione e la somministrazione a domicilio di farmaci classificati H di uso ospedaliero in favore di pazienti non deambulanti;
- un protocollo regionale sulla riconciliazione della terapia farmacologica al fine di ridurre i rischi di eventi avversi correlati alle discrepanze terapeutiche durante il trasferimento del paziente da un contesto sanitario ad un altro.

- Decreto n. 84 del 08.04.2015
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 180937 del 29.04.2015

Linee di indirizzo regionale per la prescrizione, l'approvvigionamento e l'erogazione di farmaci e dispositivi medici negli istituti penitenziari

Il documento ha l'obiettivo di fornire alcune indicazioni per disciplinare prescrizione, dispensazione e gestione di farmaci e dispositivi medici negli istituti penitenziari, garantendo lo stesso grado di accesso all'assistenza sanitaria e identici standard di sicurezza a tutta la popolazione detenuta presente nella Regione Veneto.

In allegato al documento sono presenti il modulo di richiesta di approvvigionamento farmaci di classe A, H e C non inseriti nel Prontuario Terapeutico Aziendale (Allegato A1), il modulo di richiesta di approvvigionamento farmaci in Prontuario Terapeutico Aziendale (Allegato A2) e il modulo di richiesta di approvvigionamento di dispositivi medici inseriti nel Repertorio Aziendale (Allegato A3).

Tali richieste devono essere autorizzate da parte del Responsabile di UOSD di Sanità Penitenziaria.

- Decreto n. 82 del 08.04.2015 in Bur n. 48 del 15.05.2015

Linee di indirizzo regionali della chiusura dell'auricola sinistra per la prevenzione del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione atriale

E' stato recepito con Decreto del Direttore Generale dell'area Sanità e Sociale il documento approvato dalla CTRDM "Linee di indirizzo regionali della chiusura dell'auricola sinistra per la prevenzione del tromboembolismo arterioso nella fibrillazione atriale" e la relativa scheda di valutazione ed arruolamento del paziente.

- Decreto n. 85 del 08.04.2015

- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 165527 del 20.04.2015

Centri autorizzati alla prescrizione del medicinale Lemtrada® (alemtuzumab)

Sono stati individuati i **Centri Regionali autorizzati** alla prescrizione del farmaco **Lemtrada® (alemtuzumab)** indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica.

I centri autorizzati sono i Centri Hub di cui alla DGR n. 771/2014.

La prescrizione avverrà attraverso la compilazione del Registro di monitoraggio AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it/registri/).

- Decreto n. 123 del 19.05.2015

- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 213410 del 21.05.2015

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione della Sclerosi Multipla

In attuazione della LR 23/2012 (Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016) viene approvato il PDTA per la gestione della Sclerosi Multipla e viene costituito il Tavolo tecnico regionale per la Sclerosi Multipla con compiti di monitoraggio delle attività e di elaborazione di proposte di modifiche del PDTA.

- DGR n. 758 del 14.05.2015 in Bur n. 52 del 26.05.20

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione integrata della persona con Diabete Tipo 2

Viene approvato il PDTA regionale per la gestione integrata della persona con Diabete Tipo 2.

Il Provvedimento demanda a un Decreto

successivo l'istituzione di un gruppo tecnico per il monitoraggio delle attività e per l'elaborazione di proposte di modifiche del PDTA.

- DGR n. 759 del 14.05.2015 in Bur n. 52 del 26.05.2015

Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico ed approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT.

Il Provvedimento:

- **aggiorna l'elenco dei Centri Prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico;**

- **approva le linee di indirizzo regionali per la prescrizione di farmaci con PT con la relativa modulistica;**

- **approva il nuovo PT per la prescrizione a carico SSN dei farmaci con Nota 74 e abroga l'Allegato A2 della DGR 641/2013** che definiva le aree specialistiche individuate alla prescrizione di farmaci di classe A con ricetta limitativa. La prescrizione di medicinali di classe A soggetti a prescrizione medica limitativa avverrà solamente da parte degli specialisti indicati da AIFA, ritenendo esclusi i farmaci per i quali è stato emanato apposito provvedimento regionale.

- DGR n. 754 del 14.05.2015 in Bur n. 52 del 26.05.2015

Modalità di prescrizione, autorizzazione e dispensazione dell'ormone della crescita (GH) in caso di uso off-label

Il Provvedimento stabilisce le modalità con cui **prescrivere il GH** attraverso l'applicativo informatizzato regionale **per indicazioni o dosaggi diversi da quelli autorizzati**, la procedura di valutazione ed eventuale autorizzazione da parte della Commissione regionale e la successiva erogazione da parte dei distretti e/o farmacie ospedaliere/territoriali dell'Azienda ULSS di residenza del paziente.

DGR n. 756 del 14.05.2015 in Bur n. 53 del 29.05.2015

DAPAGLIFLOZIN

Farmaci utilizzati nel diabete. Altri farmaci ipoglicemizzanti orali. A10BX09

Forxiga® - AstraZeneca

28 cpr 10 mg **dapagliflozin**

Xigduo® - AstraZeneca

28 cpr 5 mg **dapagliflozin** + 850 mg **metformina**

28 cpr 5 mg **dapagliflozin** + 1000mg **metformina**

Prezzo al pubblico: € 53,50

Classe A – PHT –PT dedicato

Tipo ricetta RRL su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti internista, endocrinologo, geriatra.

Autorizzazione centralizzata EMA: 12.11.2012

Autorizzazione italiana AIFA classe C: 8.11.2013

Autorizzazione italiana AIFA classe A: 04.2015

IL NOSTRO GIUDIZIO

Nel DM2, sia in monoterapia o in associazione con altri antidiabetici, l'effetto ipoglicemizzante del dapagliflozin, 10 mg al giorno, è debole, con una riduzione di circa lo 0,6% in media della HbA1c, senza efficacia dimostrata sulle complicazioni cliniche del DM2.

Il dapagliflozin aumenta la glicosuria, ma la sua efficacia dipende dallo stato della funzionalità renale e l'effetto diuretico e glicosurico è all'origine di alcuni suoi effetti indesiderati quali: infezioni urogenitali, ipotensione arteriosa e disturbi idroelettrolitico, aggravamento di insufficienza renale moderata. Numerosi effetti indesiderati del farmaco non del tutto chiariti – quali rischi cancerogeni, epatici, ossei, renali e, forse, eccesso di mortalità – devono essere monitorati nel tempo¹⁸.

In pratica, è meglio non esporre i pazienti con DM2 a rischi sproporzionati di dapagliflozin in assenza di benefici dimostrati sulle complicazioni del diabete¹⁶.

Punti chiave

- Per la dimensione della patologia e le complicanze che può originare, il diabete mellito di tipo 2 (DM2) rappresenta un problema di salute pubblica di grande impatto sanitario e sociale.

- Per il trattamento del DM2, quando le misure non farmacologiche sono in sufficienti a raggiungere un adeguato controllo glicemico, la metformina in monoterapia è il farmaco di prima scelta.
- Dapagliflozin è un antidiabetico con un nuovo meccanismo d'azione, che agisce inibendo il riassorbimento renale del glucosio: aumentando la sua eliminazione con le urine il farmaco tende a diminuire la glicemia.
- Nessun studio ha valutato l'efficacia del dapagliflozin sui criteri di mortalità o morbilità.
- Confrontato a placebo, dapagliflozin ha ridotto le percentuali medie di emoglobina glicata (HbA1c) dello 0,6%.
 - In uno studio di non inferiorità in cui dapagliflozin è stato confrontato a glipizide (entrambi associati a metformina), il criterio prestabilito a 52 settimane è stato raggiunto, con una riduzione mediana di HbA1c pari a – 0,52% in entrambi i gruppi.
- Il farmaco mostra di non avere effetto sull'HbA1c in caso di insufficienza renale.
- In uno studio è stato valutato l'effetto di dapagliflozin, associato a metformina, rispetto a quello della sola metformina su composizione e peso corporeo. La differenza di riduzione media del peso a 24 settimane è stata di circa 2 kg a favore di dapagliflozin, ed è apparsa conseguente a perdita di tessuto adiposo piuttosto che di liquidi o di tessuti non grassi.
- In altri studi la riduzione del peso è stata misurata come end point secondario, osservandone una riduzione di 1-2 kg rispetto al placebo.
- Il dapagliflozin espone a effetti indesiderati legati al suo meccanismo d'azione: infezioni urogenitali, ipotensione arteriosa, disidratazioni, aggravamento dell'insufficienza renale. Altri possibili effetti indesiderati sono: nasofaringite, mal di schiena, cefalea, diarrea, infezioni del tratto respiratorio superiore, dislipidemia, nausea, influenza, pollachiuria e disuria.
- Pur in assenza di prove certe, diversi dati sono indicativi di altri effetti indesiderati piuttosto gravi: aumento della mortalità, epatiti, fratture ossee, insufficienza renale, neoplasie di vescica, seno, prostata.

- Dapagliflozin può accentuare l'effetto diuretico di tiazidici e diuretici dell'ansa, aumentando il rischio di disidratazione ed ipotensione.
- Una ricerca in Eudravigilance ha rilevato un totale di 100 segnalazioni di chetoacidosi diabetica con inibitori SGLT2 di cui 33 persone in trattamento con dapagliflozin. Il database corrispondente del FDA ha rilevato altri 20 segnalazione sempre con questa classe di farmaci. Tutte queste segnalazioni erano serie e spesso richiedevano un ricovero.
- Per circa la metà dei casi sono stati identificati delle possibili cause scatenanti, quali infezioni (es. infezioni urinari, gastroenterite, influenza), urosepsi, trauma, ridotto assorbimento di calorie o fluidi, ridotta dose d'insulina.
- Dapagliflozin è sottoposto a monitoraggio aggiuntivo per consentire la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza

Indicazioni

In adulti di 18 anni o più con DM2 per migliorare il controllo glicemico in:

Monoterapia: quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia nei pazienti nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza.

In associazione con metformina : nei pazienti già trattati con l'associazione dapagliflozin e metformina, assunti in compresse separate. In associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina: nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina e questi medicinali.

Posologia

- Monoterapia e terapia di associazione aggiuntiva con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina: 1 cpr di Forxiga® (10 mg di dapagliflozin) una volta al giorno.
- Controllo della glicemia non adeguato con metformina in monoterapia o metformina in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti, compresa l'insulina: 1 cpr di Xigduo® (dapagliflozin 5 mg + metformina 850 mg, oppure 1 g) due volte al giorno, equivalente a dapagliflozin 10 mg, in aggiunta alla dose giornaliera totale di metformina o alla

dose terapeuticamente appropriata più vicina, che viene già somministrata.

- Quando Xigduo® è utilizzato in associazione a insulina o un medicinale insulino-secretagogo, come una sulfanilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia, si può considerare la somministrazione di una dose più bassa di insulina o di sulfanilurea.

L'efficacia di dapagliflozin si riduce con il declino della funzionalità renale, per cui è controindicato in pazienti con insufficienza renale da moderata a grave ($\text{CrCl} < 60 \text{ml/min}$)². In caso di insufficienza epatica grave, la dose iniziale raccomandata è di 5 mg; se il trattamento è ben tollerato, la dose può essere aumentata a 10 mg².

Nei soggetti di 75 anni o più l'inizio della terapia con dapagliflozin non è raccomandato, in quanto può manifestarsi una riduzione della funzionalità renale².

Background

Il DM2 è un problema di salute pubblica di grande impatto sanitario e sociale. E' una patologia in continua crescita a causa dell'aumento dell'obesità e della sedentarietà: la prevalenza nota è stimata intorno al 3-4%, mentre indagini mirate forniscono percentuali sensibilmente più elevate, del 6- 11%³. L'obiettivo principale del trattamento del DM2 è di evitare o di ritardare le complicanze coronariche e cerebrovascolari legate alla malattia, che rappresentano la prima causa di morte e la voce più costosa in termini di ricoveri ospedalieri per la popolazione diabetica³. Allo sviluppo delle complicanze concorrono le alterazioni lipidiche e l'ipertensione arteriosa che spesso si associano al dismetabolismo glucidico, accelerando la formazione e l'evoluzione di placche aterosclerotiche³.

E' provato che il controllo glicemico è efficace nel ridurre le complicanze microvascolari del DM2, mentre resta da accertare se il controllo glicemico intensivo prima della comparsa delle complicanze croniche sia in grado di ridurre gli episodi e la mortalità cardiovascolari^{4,5}.

Per il trattamento del DM2, quando le misure non farmacologiche (alimentazione, controllo del peso, aumento dell'attività fisica, interruzione del fumo) sono insufficienti a ottenere un adeguato controllo glicemico, esiste un consenso condiviso nel raccomandare come prima scelta la metformina in monoterapia. In caso

d'intolleranza o controindicazione alla metformina, la glibenclamide (o altra sulfanilurea) è la scelta alternativa. Entrambi questi antidiabetici orali presentano un'efficacia clinica sufficientemente dimostrata ed effetti indesiderati in generale accettabili.

Dapagliflozin è un antidiabetico che agisce secondo un nuovo meccanismo d'azione. Inibisce in modo selettivo e reversibile l'attività del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), espresso a livello del tubulo renale nel riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare alla circolazione ematica. L'eliminazione del glucosio con le urine (glicosuria) è in tal modo aumentata. Dapagliflozin migliora sia la glicemia a digiuno che postprandiale².

Efficacia e sicurezza di dapagliflozin in pazienti adulti con DM2 sono state valutate in 11 RCT di fase 3 in doppio cieco. In nessuno di essi sono state esaminate le variabili di rilevanza clinica (morbi-mortalità), fatta eccezione per quelle relative alla sicurezza. La variabile principale di efficacia era la variazione rispetto al basale dell'emoglobina glicata (HbA1c), mentre in uno studio è stata valutata, quale end point, la variazione del peso corporeo totale rispetto al basale. Le caratteristiche basali dei pazienti arruolati negli studi differiscono significativamente da quelle delle popolazioni con diabete nella realtà abituale, che tendono ad essere di età avanzata e presentano una storia più lunga di DM2.

Efficacia

Le indagini condotte sono le seguenti:

- due studi in monoterapia in cui dapagliflozin è stato confrontato a placebo^{6,7};
- due studi pubblicati in forma congiunta in cui è stata valutata la doppia terapia dapagliflozin 5 mg (studio 1) e 10 mg (studio 2), in associazione a metformina a liberazione prolungata (metformina XR), verso metformina XR sola e verso dapagliflozin solo. Nello studio 2, con dapagliflozin 10 mg, è stata inclusa un'analisi di non inferiorità comparativa tra i rami di dapagliflozin e metformina XR⁸;
- cinque studi verso placebo con dapagliflozin in associazione a: metformina^{9,10}, glimepiride¹¹, pioglitazone¹² e insulina¹³;
- uno studio con dapagliflozin associato a metformina verso glipizide associata a metformina¹⁴;

- In uno studio non pubblicato, presente nell'EPAR, il dapagliflozin è stato valutato contro placebo, in associazione a metformina, in pazienti con insufficienza renale moderata².

Le dosi di dapagliflozin utilizzate nella maggior parte degli studi sono state 2,5 mg, 5 mg e 10 mg. In generale, obiettivo principale degli studi era di evidenziare la superiorità di dapagliflozin rispetto al placebo nel ridurre l'HbA1c a 24 settimane, mentre in quello comparativo era di dimostrare, a 52 settimane, la non inferiorità di dapagliflozin rispetto a glipizide, entrambi associati a metformina¹⁴. Il limite di non inferiorità stabilito era 0,35%, che potrebbe apparire troppo ampio, tuttavia, era già stato accettato dall'EMA in studi precedenti². Quali end point secondari di efficacia sono stati valutati: glicemia a digiuno, glicemia postprandiale, percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta terapeutica di HbA1c <7% (e <6,5) e la variazione del peso corporeo².

Principali risultati

- In monoterapia
Confronto con placebo. A 24 settimane di trattamento dapagliflozin ha evidenziato un'efficacia modesta nella riduzione della percentuale di HbA1c, ma significativamente superiore al placebo, essendo la differenza tra gruppi trattati e non trattati rispettivamente del -0,66% per dapagliflozin 10 mg⁶ e tra -0,54%⁶ e -0,84%⁷ per dapagliflozin 5 mg.
Confronto con metformina. Dapagliflozin ha soddisfatto il criterio di non inferiorità rispetto a metformina a rilascio prolungato (metformina XR), con una differenza tra i gruppi nella riduzione di HbA1c del -0,01% (-0,22 - 0,20)⁸. EMA ha sollevato alcuni dubbi sul tipo di metformina utilizzata in questo studio (metformina XR) e per la sua disponibilità nei nostri paesi².
- In terapia combinata con antidiabetici orali
Confronto con placebo. In terapia di combinazione con metformina⁸, glimepiride¹¹ o pioglitazone¹², dapagliflozin 10 mg è risultato significativamente più efficace del placebo, oscillando la differenza tra i gruppi tra -0,54%^{8,9} e -0,68%¹¹.
Confronto con sulfaniluree. La terapia dapagliflozin più metformina è risultata non inferiore a glipizide più metformina (801 soggetti senza controllo glicemico soddisfacente con la sola metformina),

rispondendo al criterio di non inferiorità prestabilito a 52 settimane, con una riduzione mediana di HbA1c del $-0,52\%$ in entrambi i gruppi, senza differenze tra i gruppi: $0,00\%$ ($-0,11 - 0,11$)¹⁴.

- In terapia combinata con insulina
Come terapia aggiuntiva all'insulina, dapagliflozin è risultato significativamente più efficace del placebo, con differenze percentuali di HbA1c rispettivamente del $-0,57\%$ a 24 settimane e del $-0,54\%$ a 48 settimane. L'effetto di dapagliflozin è risultato simile nei pazienti trattati con la sola insulina o insulina e altro/i antidiabetici orali.

L'effetto ipoglicemizzante del dapagliflozin in monoterapia si è mantenuto fino alla settimana 102, completando questa fase il 60% dei pazienti. In terapia di combinazione con metformina e con insulina i risultati si sono mantenuti fino alla settimana 104, e in associazione con glimepiride fino alla settimana 48. In terapia di combinazione con insulina l'effetto del dapagliflozin è risultato simile nei pazienti trattati con sola insulina o insulina associata a altri antidiabetici orali².

Effetti sul peso corporeo

L'effetto dell'associazione di dapagliflozin a metformina su composizione e peso corporeo è stata valutata confrontandolo con quello della sola metformina. Il peso medio basale era rispettivamente 90,91 e 92,06 kg nei due gruppi e la differenza nella riduzione del peso a 24 settimane è stata $-2,96$ kg nel gruppo dapagliflozin rispetto a $-0,88$ kg nel gruppo placebo ($p < 0,0001$). In circa il 30% dei pazienti del gruppo dapagliflozin e il 4% di quelli sottoposti a placebo si è osservata una riduzione del peso corporeo di almeno il 5% alla settimana 24 ($p < 0,0001$). La riduzione del peso è apparsa conseguente a perdita di tessuto adiposo piuttosto che di liquidi o tessuti non grassi ed era accompagnata da una significativa riduzione della circonferenza addominale^{2,10}.

In altri studi la riduzione del peso è stata misurata come end point secondario, osservandone una riduzione significativa rispetto al placebo $-1,81$ kg ($-2,04 - 1,57$, $p < 0,00001$) dopo 26 settimane di trattamento¹⁷. Nei pazienti naive, la riduzione del peso è stata maggiore con dapagliflozin che con metformina ($-3,33$ kg vs $-1,36$ kg)⁸.

Nella terapia associata con metformina vs glipizide, alla settimana 52, si sono osservati una

riduzione del peso corporeo medio di $-3,22$ kg nel gruppo dapagliflozin, in soggetti con un BMI ≥ 27 kg/m², e un aumento medio di 1,44 kg nel gruppo glipizide, con una differenza di $-4,65$ kg tra i gruppi ($-5,14 - -4,17$) $p < 0,0001$. In questo studio l'effetto sulla riduzione del peso si è mantenuta a due anni¹⁴.

Sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza in generale, dapagliflozin è stato valutato in modo analogo in tutti gli studi, includendo quali parametri: incidenza degli effetti avversi, percentuali di abbandono a causa di tali effetti avversi, incidenza di episodi d'ipoglicemia, segni o sintomi d'infezioni del tratto genito-urinario e sintomi di deplezione di volume.

Effetti avversi

Gli effetti avversi più frequenti con dapagliflozin 10 mg sono stati in ordine di frequenza decrescente: nasofaringite, mal di schiena, cefalea, diarrea, infezioni del tratto respiratorio superiore, infezioni del tratto urinario, dislipidemia, nausea, ipertensione, influenza, pollachiuria e disuria, infezioni genitali e aumento dell'ematocrito².

Gli eventi avversi che più frequentemente hanno determinato la sospensione del trattamento sono stati: aumento della creatinemia (0,4%), infezioni urinarie (0,3%), nausea (0,2%), vertigini (0,2%), rash (0,2%). Un paziente trattato con dapagliflozin ha presentato una epatite da farmaci e/o epatite autoimmune².

Con dapagliflozin in monoterapia l'incidenza di effetti avversi è stata del 21,5% rispetto al 15,4% con metformina; quelli di natura grave sono stati rispettivamente del 2,3% vs 1,9% causando la sospensione nel 4,1% vs 3,8%⁸.

In combinazione con metformina, l'incidenza di effetti avversi è risultata simile a quella osservata con glipizide (27%). Quelli di natura grave si sono verificati nell'8,6% dei pazienti trattati con dapagliflozin rispetto all'11,3% del glipizide, mentre la percentuale di abbandoni è risultata simile in entrambi i gruppi (2,2% vs 2%)¹⁴.

Effetti sulla pressione arteriosa

Nel programma di valutazione del dapagliflozin è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa, un effetto che può essere utile in pazienti con DM2 e ipertensione. Tuttavia, va sottolineato che l'effetto sulla pressione arteriosa può costituire un problema di sicurezza soprattutto in soggetti vulnerabili, ad esempio

con malattia cardiovascolare, o trattati con farmaci antiipertensivi, ecc².

È stato osservato che dapagliflozin, a qualsiasi dose, determina una riduzione della pressione arteriosa sistolica. Con dapagliflozin 10 mg le riduzioni sono state tra -1,3 e -7,2 mmHg rispetto a modifiche da +2 a -0,11 mmHg nei gruppi di controllo¹⁵.

Ipoglicemia

Ipoglicemia di qualsiasi tipo è stata la reazione avversa notificata con maggior frequenza oscillando la sua incidenza dall'1,1% al 56,6% a seconda del tipo di terapia di base utilizzata in ciascuno studio¹⁵. L'incidenza di ipoglicemia grave è risultata bassa nella maggior parte degli studi². L'incidenza con dapagliflozin in monoterapia è risultata simile a quella osservata con placebo (<4%)^{2,6} e inferiore a quella con metformina (0,9% vs 2,9%)⁸.

Negli studi in cui dapagliflozin è stato associato a una sulfonilurea o a insulina sono stati osservati tassi più elevati di ipoglicemia. Associato con glimepiride, l'incidenza di ipoglicemia è stata minore che con placebo più glimepiride: rispettivamente 4,7% vs 7,9%¹¹. In associazione con l'insulina +/- antidiabetici orali si è osservato il 53,6% d'ipoglicemie totali con dapagliflozin associato a insulina vs il 51,8% nel gruppo placebo¹³.

Nello studio comparativo di dapagliflozin e glipizide associati a metformina, l'incidenza di eventi ipoglicemici è stata valutata come end point secondario di efficacia. Alla settimana 52, almeno un evento ipoglicemico è stato osservato nel 3,4% dei pazienti del gruppo dapagliflozin (n = 14) e nel 39,7% (n = 162) del gruppo glipizide (p <0,0001)¹⁴.

Infezioni del tratto urinario

Le infezioni delle vie urinarie sono state di carattere lieve - moderato, più frequenti nelle donne, e raramente hanno comportato l'interruzione del trattamento^{2,6,8,9,11,13}.

In un'analisi aggregata di studi fino a 24 settimane, le infezioni del tratto urinario sono apparse più di frequente nel gruppo di dapagliflozin 5 e 10 mg (rispettivamente 5,7% e 4,3%) rispetto al gruppo placebo (3,7%), presentandosi più comunemente nelle donne. Rara la pielonefrite, verificandosi con una incidenza simile ai controlli².

Nel confronto dapagliflozin vs glipizide, l'incidenza di infezioni del tratto urinario è stata maggiore nei pazienti trattati con dapagliflozin

(10,8% vs 6,4%) e sono stati segnalati due casi di pielonefrite e insufficienza renale che hanno portato alla sospensione del dapagliflozin¹⁴.

Infezioni genitali

Segni di infezioni genitali (vulvovaginite, balanite e altre) sono apparsi più frequentemente in pazienti trattati con dapagliflozin (4,8%) rispetto ai gruppi placebo (0,9%)².

Nello studio di confronto vs glipizide, nel gruppo trattato con dapagliflozin sono state segnalate infezioni genitali nel 12,3% dei soggetti rispetto al 2,7% dei pazienti di controllo. Nella metà dei casi le infezioni erano ricorrenti¹⁴.

Decessi

Secondo l'EPAR, la mortalità con l'uso di dapagliflozin aumenta 3 volte se confrontata al placebo (pazienti morti/1000 pazienti/anno): dapagliflozin 6,7 vs 2,6 placebo².

Sicurezza cardiovascolare

Una metanalisi realizzata dall'EMA dimostra che il trattamento con dapagliflozin non è stato associato ad un aumento del rischio cardiovascolare (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ospedalizzazione per angina instabile). Tuttavia non si può escludere la possibilità che il trattamento con il farmaco possa aumentare tale rischio se usato in pazienti ad alto rischio cardiovascolare trattati con diuretici e /o antiipertensivi².

Comparsa di neoplasie

Non esistono segni di cancerogenicità o mutagenicità negli animali e, nel corso degli studi, la percentuale di pazienti con tumori maligni è risultata simile nei pazienti trattati con dapagliflozin, placebo o comparator. L'EMA ritiene improbabile una relazione causale tra trattamento con dapagliflozin e aumento del rischio di tumori. Tuttavia, dato che l'incidenza di tumori della vescica, prostata e mammella è stata numericamente superiore con dapagliflozin, nel piano rischio e nel programma di farmacovigilanza dell'EMA è stato proposto il monitoraggio di insorgenza di questo tipo di tumori².

Effetti sul rene

Negli studi sono stati evidenziati aumenti delle concentrazioni di creatinina sierica nell'1,2% dei pazienti trattati con dapagliflozin rispetto allo 0,9% dei trattati con placebo, più frequenti nei pazienti con insufficienza renale moderata e

nell'età più avanzata². Nei soggetti di oltre 65 anni sono state segnalate reazioni avverse legate ad insufficienza renale nel 2,5% dei trattati con dapagliflozin rispetto all'1,1% dei trattati con placebo (principalmente per un aumento della creatinina sierica)².

Effetti associati con deplezione di volume

Sono stati riportati casi di ipotensione, con un'incidenza del 0,7% nei soggetti trattati con dapagliflozin 10 mg e 0,4% nei trattati con placebo².

Altri aspetti relativi alla sicurezza

Non esiste nessuna dimostrazione certa, ma non si può del tutto escludere, che il trattamento a lungo termine con dapagliflozin aumenti il tasso di fratture ossee².

Interazioni

Dapagliflozin può accentuare l'effetto diuretico di tiazidici e diuretici dell'ansa, e aumentare il rischio di disidratazione e di ipotensione. Sebbene sia improbabile una correlazione causale tra dapagliflozin e cancro della vescica, per precauzione non è raccomandato l'uso di dapagliflozin in combinazione con pioglitazone². I dati epidemiologici disponibili per pioglitazone suggeriscono un piccolo aumento del rischio di cancro alla vescica².

A causa del rischio di ipoglicemia possono essere richieste dosi più basse d'insulina o di sulfaniluree quando sono usate in combinazione con dapagliflozin².

Riferimenti Bibliografici

1. AIFA Determina 16 ottobre 2013. GU n. 262 8 novembre 2013
2. EMA - Forxiga - Riassunto delle caratteristiche del prodotto. In http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf
3. <http://www.portalediabete.org/il-diabete-tipo-1/che-cosa-e-il-diabete-tipo-1/54-epidemiologia-del-diabete>
4. Holman R et al. 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N England Journal Med* 2008; 359:1577-89
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-53
6. Ferrannini E et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010; 33:2217-24
7. Bailey CJ et al. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 951-9

8. Henry RR et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012; 66:446-56
9. Bailey CJ et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375:2223-33
10. Bolinder J et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycaemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1020-31
11. Strojek K et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with gliimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13 :928-38
12. Rosenstock J et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy. *Diabetes Care*. 2012; 35:1473-8
13. Wilding JPH et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 405-15
14. Nauck MA et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34:2015-22
15. Clar C et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012 Oct 18;2(5). doi:pii: e001007
16. Dapagliflozine (Forxiga®). Un hypoglycémiant aux risques disproportionnés, notamene rénaux. *La Revue Prescrire*. 2013; 361:813-16

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET)**1 maggio-30 giugno****NET NEL TERRITORIO**

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Daclatasvir*	Daklinza® - Bristol-Myers Squibb 28 cpr riv 30 mg € 10.000,00 (ex-factory) 28 cpr riv 60 mg € 10.000,00 (ex-factory) Scheda monitoraggio AIFA Classe: A PHT Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo) <i>Innovazione terapeutica</i>	Daklinza è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti. Per l'attività specifica verso il genotipo HCV, fare riferimento al testo del riassunto delle caratteristiche del prodotto
Dasabuvir*	Exviera® - Abbvie 56 cpr riv 250 mg € 1.120,00 (ex-factory) Scheda monitoraggio AIFA Classe: A PHT Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo) <i>Innovazione terapeutica importante</i>	Exviera è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti. Per l'attività specifica verso il genotipo HCV, fare riferimento al testo del riassunto delle caratteristiche del prodotto
Ivacaftor*	Kalydeco® - Vertex Pharmaceutica 56 cpr riv 150 mg € 18.000,00 (ex-factory) Scheda monitoraggio AIFA Classe: A PHT Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-centri di cura Fibrosi Cistica ed erogazione tramite i centri stessi o le farmacie convenzionate (distribuzione diretta e per conto) <i>Innovazione terapeutica importante</i>	Kalydeco è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R

Ledipasvir/Sofosbuvir*	<p>Harvoni® - Gilead Sciences 28 cpr riv 90 mg + 400 mg € 16.666,67 (ex-factory) Scheda monitoraggio AIFA Classe: A PHT Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo)</p> <p><i>Innovazione terapeutica importante</i></p>	<p>Harvoni è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti. Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV), fare riferimento al testo del riassunto delle caratteristiche del prodotto</p>
Metirapone	<p>Cormeto® - Hra Pharma Italia 50 cps molli 250 mg PVP: € 609,42 Classe: CNN Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti</p>	<p>Come test diagnostico per la carenza di ACTH e nella diagnosi differenziale della sindrome di Cushing ACTH-dipendente. Per la gestione dei pazienti con sindrome di Cushing endogena.</p>
Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir*	<p>Viekirax® - Abbvie 56 cpr riv 12,5 mg + 75 mg +50 mg € 12.880,00 (ex-factory) Scheda monitoraggio AIFA Classe: A PHT Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo)</p> <p><i>Innovazione terapeutica importante</i></p>	<p>Viekirax è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) negli adulti. Per l'attività specifica verso il genotipo HCV, fare riferimento al testo del riassunto delle caratteristiche del prodotto</p>
Perampanel	<p>Fycompa® Eisai Srl 7 cpr riv 2 mg PVP: € 44,58 28 cpr riv 4 mg PVP: € 178,29 28 cpr riv 6 mg PVP: € 178,29 28 cpr riv 8 mg PVP: € 178,29 28 cpr riv 10 mg PVP: € 178,29 28 cpr riv 12 mg PVP: € 178,29 Classe: A PHT PT dedicato (valido per 6 mesi) Ricetta: RR</p> <p>Il farmaco può essere prescritto da medici specialisti in Neurologia, Neuropsichiatria infantile e Pediatria</p>	<p>Trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 12 anni.</p>

*La Regione Veneto ha ritenuto che l'erogazione di tali farmaci vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta poiché il trattamento deve avvenire sotto stretto controllo medico (circolare n. 241744 del 11.06.2015 e n. 283269 del 09.07.2015). Per tali medicinali è stato inserito quindi il prezzo ex factory

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Acido para aminosalicilico	Granupas® - Lucahe Pharma 30 buste 4 g PVP: € 742,68 Classe: C Ricetta: OSPL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo, pneumologo)	L'uso di GRANUPAS è indicato nell'ambito di un appropriato regime in associazione per la tubercolosi multifarmacoresistente, in pazienti adulti e pediatrici dai 28 giorni di età, quando un regime di trattamento efficace alternativo non può essere istituito per motivi di resistenza o tollerabilità. Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso opportuno di agenti antibatterici.
Crizotinib	Xalkori® - Pfizer Italia 60 cps 200 mg € 5.900,00 60 cps 250 mg € 5.900,00 Payment by results Scheda monitoraggio AIFA Classe: H Ricetta: RNRL (oncologo, pneumologo, internista) <i>Innovazione terapeutica potenziale</i>	Trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.

GENERICI NEL TERRITORIO**ACECLOFENAC**

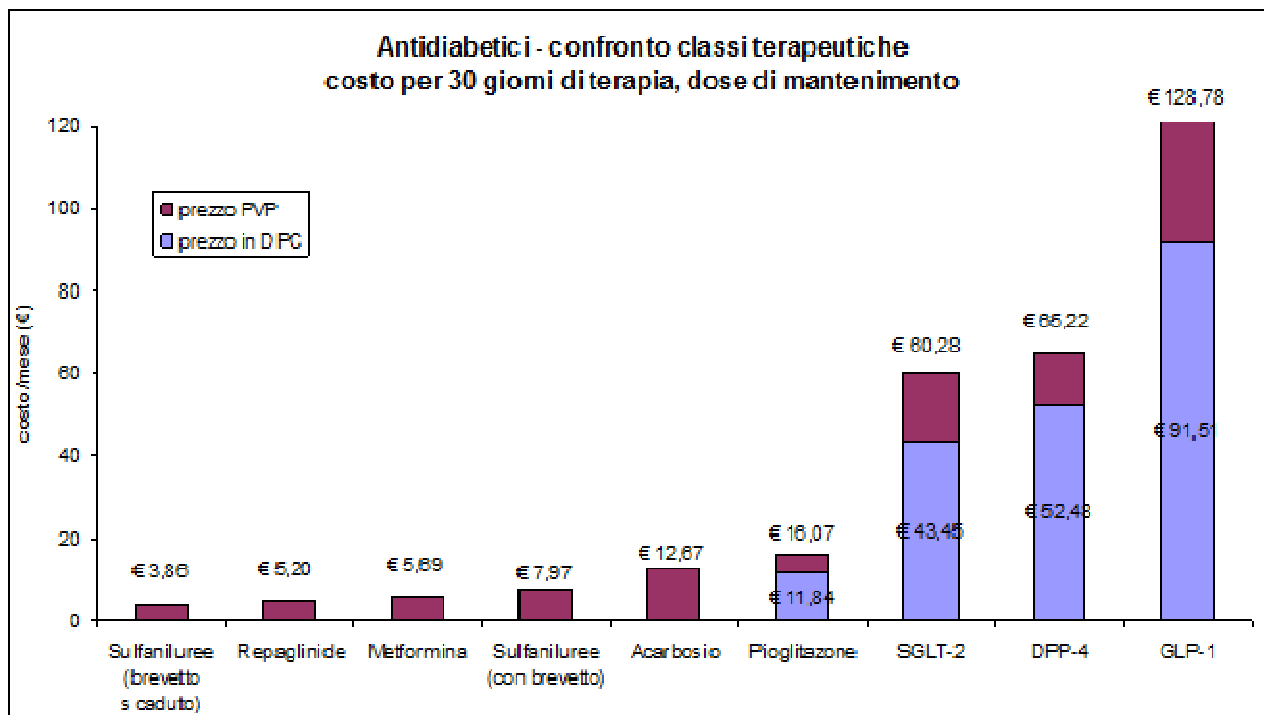
FANS - M01AB16

Aceclofenac Accord Healthcare®

40 cpr riv 100 mg - € 5,64

Classe A RR Nota 66

**GRAFICO DI CONFRONTO DEGLI ANTIDIABETICI
PER CLASSE TERAPEUTICA (Escluse Insuline)**



Il prezzo in DPC è stato calcolato dal prezzo di gara regionale attualmente in vigore, aggiungendo l'IVA al 10% ed il costo di servizio (8,56€ per confezione).