



INFORMAZIONE

BOLLETTINO DI

UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

anno V - n. 2 LUGLIO 2006

WWW.UVEF.IG

Informazioni sui farmaci valutati dalla Commissione Terapeutica Regionale per il PTORV

Dispositivi medici

Primo piano sui Comitati Etici

La redazione ha scelto per voi

Farmaci inseriti con nota

ACIDO IBANDRONICO	2
BEVACIZUMAB	6
BIVALIRUDINA	10
CINACALCET	14
COMPONENTE BIOLOGICO ATTIVO (BAC) + TROMBINA	17
EFALIZUMAB	20
MICOFENOLATO SODICO	25
TIREOTROPINA	28

Farmaci inseriti

ZINCO ACETATO	31
---------------	----

Dispositivi medici

IL PROGETTO DELLA REGIONE VENETO DI CLASSIFICAZIONE DEI DISPOSITIVI MEDICI SECONDO CND (2ª PARTE)	35
---	----

Primo piano sui Comitati Etici

SPERIMENTAZIONE CLINICA E BAMBINI	37
-----------------------------------	----

La redazione ha scelto per voi

NUOVE REGOLE PER IL SANGUE	41
PRODOTTI PER TERAPIA GENICA E CELLULARE	43



Il trafugamento dei cavalli dalla basilica di San Marco, XIX sec., collezione privata. Tratta da "San Servolo e Venezia", Cierre Edizioni

ACIDO IBANDRONICO

Specialità: Bondronat® (Roche)

Forma Farmaceutica: 1 fl ev 6 mg
28 cpr 50 mg

Prezzo: € 404,51

€ 423,33

Prezzo da banca dati Farmadati luglio 2006

ATC: M05BA06

Categoria terapeutica: farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa - Bifosfonati.

Classe PTN: H – OSP1

Indicazioni Ministeriali: Acido ibandronico è indicato per la prevenzione degli eventi scheletrici (fratture patologiche, complicanze ossee che richiedono l'uso della radioterapia o della chirurgia) in pazienti affette da tumore della mammella e metastasi ossee. Trattamento dell'ipercalcemia indotta da tumori con o senza metastasi (solo forma ev).

Decisioni della CTR: farmaco inserito in PTORV con NOTA (data valutazione: 11.04.06).

Nota: le forme endovenose di acido ibandronico, acido zoledronico e acido pamidronico sono sostanzialmente equivalenti per le indicazioni ministeriali comuni autorizzate in scheda tecnica.

La formulazione orale di acido ibandronico viene inserita con la nota limitativa: "solo su richiesta motivata per singolo paziente che documenti l'impossibilità di utilizzare la forma parenterale".

Commenti: la Commissione, visti i dati di letteratura disponibili, ha considerato la formulazione endovenosa di acido ibandronico sovrapponibile per le indicazioni comuni all'acido zoledronico e pamidronico. La formulazione orale può rappresentare un vantaggio in termini di compliance del paziente, ma considerato il costo superiore va riservato ai pazienti per i quali non è possibile utilizzare la forma parenterale.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Il cancro al seno è la neoplasia maggiormente diffusa tra la popolazione di sesso femminile. Circa il 30% delle pazienti con malattia recidivante sviluppa la prima metastasi a livello osseo e circa l'80% presenta metastasi ossee al momento del decesso (1).

I bifosfonati costituiscono un presidio ormai consolidato nella riduzione degli eventi scheletrici nelle pazienti con metastasi ossee; i benefici cominciano ad apprezzarsi dopo almeno sei mesi di trattamento. Le linee guida della Società Americana di Oncologia Clinica prevedono di iniziare la terapia con bifosfonati dopo evidenza radiologica di danno osseo e di continuare fino a un generale declino delle condizioni della paziente. Gli studi clinici effettuati hanno riguardato per lo più pazienti molto selezionate, con metastasi esclusivamente ossee e prognosi relativamente favorevole, in grado di ottenere i maggiori benefici dal trattamento (2).

Una recente review ha concluso che, allo stato attuale delle conoscenze, i benefici dei bifosfonati in pazienti con prognosi sfavorevole (metastasi diffuse a organi vitali), la durata ottimale del trattamento, gli effetti di questi farma-

ci sul dolore e il bifosfonato più efficace sono ancora tutti da determinare (2).

L'ipercalcemia insorge come conseguenza della distruzione ossea provocata dalle metastasi. In acuto deve essere trattata ripristinando una normale idratazione e adoperando agenti in grado di far diminuire la calcemia. I bifosfonati quali pamidronato e zoledronato sono adoperati per questo scopo da anni. Ibandronato (IB) è un bifosfonato di potenza relativa 50-100 volte superiore a pamidronato. Come i congeneri agisce inibendo il riassorbimento osseo, probabilmente inibendo la differenziazione e l'attività degli osteoclasti. È disponibile nella forma iniettabile (trattamento dell'ipercalcemia neoplastica e metastasi ossee nel cancro al seno) e orale (metastasi ossee nel cancro al seno) (1,3).

Efficacia clinica

Prevenzione di eventi scheletrici

Sono stati condotti tre RCT in doppio cieco vs placebo, uno con la forma ev e due con la forma per os. In tutti gli studi sono state incluse pazienti affette da cancro al seno, metastasi ossee dimostrate radiograficamente o con TAC

o RMN, buon performance status (WHO ≤ 2) e sopravvivenza attesa ≥ 60 settimane (1). Le pazienti potevano presentare altri siti metastatici, ma non a livello epatico e cerebrale. L'efficacia è stata calcolata attraverso il tasso di morbilità scheletrica, end point composito, espresso come il numero di periodi di 12 settimane in cui le pazienti subivano una nuova complicanza scheletrica (fratture vertebrali, fratture vertebrali patologiche, complicanze ossee richiedenti radioterapia o chirurgia) aggiustato per il periodo di osservazione. Per minimizzare gli effetti dei *drop out* precoci, numeratore e denominatore sono inoltre stati addizionati di due costanti. Questo parametro è stato usato invece del semplice rapporto tra numero di eventi e periodo trascorso nello studio per evitare di considerare quali fenomeni multipli degli eventi scheletrici contigui nel tempo, che risultano invece molto spesso correlati. Tale approccio ha suscitato, per la sua complessità, le perplessità del CPMP, che ha esortato la ditta a seguire quantomeno le pazienti che uscivano dallo studio fino alla 96^a settimana o alla morte, in modo da ottenere un'analisi il più vicina possibile all'*intention to treat*. Tale approccio è stato seguito per i due studi con IB orale, ma non per quello con IB ev, in cui il cieco era già stato rotto al momento della raccomandazione (1).

Nello studio con la forma ev, 466 pazienti sono state trattate con ibandronato 2 mg o 6 mg vs placebo somministrate per infusione nel corso di 1-2 h ogni 3-4 settimane. L'uso del placebo è stato considerato accettabile dal CPMP perché al momento dell'inizio dello studio, nel 1994, non esistevano bifosfonati con questa indicazione. Circa 2/3 delle pazienti presentavano esclusivamente metastasi ossee. Il 53% ed il 40% delle pazienti hanno completato 60 e 96 settimane di studio rispettivamente; le pazienti dei gruppi ibandronato hanno seguito il trattamento per un periodo significativamente più lungo rispetto a quelle del gruppo placebo. Le pazienti trattate con 6 mg hanno ottenuto una riduzione significativa della morbilità scheletrica rispetto al gruppo placebo ($p = 0.004$), ma ciò non si è verificato per il gruppo 2 mg ($p = 0.152$). Entrambi i gruppi trattati con IB hanno ottenuto una riduzione significativa relativamente a due degli eventi dell'end point composito, le fratture vertebrali ed eventi richiedenti radioterapia. Il tempo mediano tra la randomizzazione ed il primo evento scheletrico è risultato superiore per ibandronato 6 mg (50.6 settimane) e ibandronato 2 mg (44.6 settimane) vs placebo (33.1 settimane; la differenza è stata statisticamente significativa tra ibandronato 6 mg e placebo, $p=0.018$) (1, 4).

Nei due studi con la forma orale, 564 pazienti sono state randomizzate a ricevere ibandronato 50 mg/die o placebo per 96 settimane. Gli studi comprendevano anche un ulteriore gruppo trattato alla dose di 20 mg/die, posologia che non si è però dimostrata efficace. L'utilizzo del placebo è stato giustificato con la mancanza di altri bifosfonati orali per questa indicazione. Ibandronato 50 mg si è dimostrato significativamente più efficace di placebo ($p = 0.041$). L'analisi dei singoli componenti dell'end point ha dimostrato un vantaggio principalmente legato alla ridu-

zione di eventi richiedenti radioterapia ($p < 0.001$) o chirurgia ($p = 0.037$), mentre non si sono registrate differenze nel numero di fratture. Il tempo mediano al primo evento scheletrico è stato di 90.3 settimane con ibandronato vs 64.9 settimane con placebo ($p = 0.089$) (1, 5). Uno studio ancillare dei medesimi autori ha analizzato i parametri di efficacia secondari: dolore osseo, uso di analgesici e qualità della vita, rilevando un vantaggio significativo per ibandronato relativamente a tutti i parametri ($p = 0.001, 0.019$ e 0.032 rispettivamente) (6).

Correzione dell'ipercalemia neoplastica

L'efficacia di ibandronato è stata testata in **tre studi clinici (tutti di fase II)** che hanno coinvolto complessivamente 343 pazienti. I pazienti sono stati trattati con una singola dose di ibandronato e il follow up è stato di 4 settimane. Parametro primario di efficacia era la percentuale di diminuzione sotto le 2.7 mmol/L della calcemia corretta per i valori di albumina. Tutti i pazienti ricevevano un'adeguata idratazione.

Nel corso degli studi di fase II è stato definito che la posologia corretta in caso di ipercalcemia severa (≥ 3 mmol/L) è di 4 mg (con una percentuale di risposta pari al 76%), mentre in pazienti con ipercalcemia moderata possono essere adoperati i 2 mg.

Il tempo per raggiungere la risposta è rientrato nei 7 giorni nella maggior parte dei casi, mentre il tempo alla ricaduta è stato di 18-26 giorni.

Cinquanta pazienti hanno ricevuto una seconda dose di farmaco (normalmente 2 mg) per insufficiente abbassamento della calcemia o per una ricaduta; un secondo trattamento ha generalmente ottenuto effetti positivi (1).

L'assenza di studi comparativi è stata giustificata dalla ditta e accettata dall'EMA per la non eticità nel condurre trial vs placebo in questa patologia e per il fatto che un *comparator* attivo avrebbe richiesto prima uno studio per determinare la dose equipotente e soltanto successivamente uno studio di fase III (1).

Tollerabilità

Gli eventi avversi verificatisi con acido ibandronico differiscono a seconda della via di somministrazione. L'infusione endovenosa ha comportato l'insorgere di febbre, sindrome simil-influenzale, aumento transitorio del dolore osseo, mialgia, astenia, cefalea ed ipocalcemia (1, 3).

Negli studi con la forma orale gli eventi avversi più frequenti, ad eccezione dell'ipocalcemia, sono stati di tipo gastrointestinale: dispepsia (7%), nausea (3.5%), dolore addominale (2.1%), esofagite (2.1%) (1, 3).

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata con clearance della creatinina pari o superiore a 30 ml/min non è necessario alcun aggiustamento di dose. È invece consigliata una riduzione del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale grave (CL creatinina < 30 ml/min) (1, 3).

Zoledronato e pamidronato non devono essere somministrati in pazienti con insufficienza renale grave (clearance

della creatinina < 30 mL/min); il monitoraggio della creatinemia deve essere effettuato prima della somministrazione di ogni singola dose e, per zoledronato, è prevista la riduzione della dose in caso di insufficienza renale lieve o moderata (7, 8).

La scheda tecnica di ibandonato non prevede alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina pari o superiore a 30 ml/min) (3). Con una clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, la dose deve invece essere ridotta, ma la somministrazione è possibile. Il monitoraggio della funzionalità renale, sebbene non previsto prima di ogni dose, è raccomandato.

Una recente review ha preso in esame i dati relativi alla safety renale di ibandronato (9). Uno studio di 96 settimane placebo controllato in pazienti affette da cancro al seno e metastasi ossee ha rilevato una simile incidenza di eventi avversi renali tra i due gruppi (4% ibandronato vs 4.5% placebo) ed aumenti rilevanti della creatinemia parimenti non diversi (2.6% ibandronato vs 1.3% placebo). Il follow up a 2 anni di queste pazienti sembra confermare una certa neutralità di ibandronato rispetto alla funzionalità renale. Due studi in pazienti affetti da mieloma ed uno studio in pazienti con patologia oncologica a livello urologico, per la maggior parte affetti da pregressa insufficienza renale, non ha rilevato modifiche della funzionalità renale. Tutti gli studi erano però di piccole dimensioni e di breve periodo.

Conclusioni

Ibandronato è un nuovo bifosfonato somministrabile sia per infusione che per via orale nella prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affette da cancro al seno con metastasi ossee.

Gli studi disponibili dimostrano una superiorità significativa del farmaco rispetto al placebo: non esiste invece

alcuno studio di confronto vs pamidronato e zoledronato, correntemente adoperati per questa indicazione.

Nel trattamento dell'ipercalemia neoplastica ibandronato ev ha mostrato una certa efficacia nel riportare la calcemia alla normalità, ma anche qui mancano studi di confronto.

La forma iniettabile viene infusa nel corso di 1 h senza alcun vantaggio sulla compliance rispetto a zoledronato, mentre la forma orale, pur gravata dagli effetti collaterali tipici dei bifosfonati somministrati per questa via, potrebbe essere utile per alcuni pazienti.

L'utilizzo dei bifosfonati pamidronato e zoledronato è gravato dalla possibilità di effetti avversi a livello renale che rendono necessari il ricorso al monitoraggio della creatinemia prima della somministrazione di ogni singola dose e la riduzione della dose (per zoledronato) in caso di insufficienza renale lieve o moderata e ne precludono l'utilizzo in caso di insufficienza renale grave. Ibandronato sembra presentare caratteristiche di safety più favorevoli: il monitoraggio della funzionalità renale viene prudenzialmente consigliato dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, ma non è obbligatorio; non sono inoltre necessari aggiustamenti di dosaggio nell'insufficienza renale lieve e moderata ed è possibile la somministrazione, con un aggiustamento di dosaggio, nell'insufficienza renale grave. È però da sottolineare la mancanza di qualsiasi studio comparativo vs altri bifosfonati e la limitata numerosità dei pazienti ad oggi trattati, oltre al relativamente breve follow up disponibile. Questi pur incoraggianti dati di safety devono essere confermati dai report di sorveglianza post marketing e da studi comparativi su popolazioni omogenee di pazienti. Nel frattempo, l'unica popolazione che possa veramente giovare di ibandronato rimane quella dei pazienti con insufficienza renale grave in cui l'uso degli altri bifosfonati trova una controindicazione assoluta.

BIBLIOGRAFIA

1. Acido ibandronico (Bondronat®) European Public Assessment Report - Scientific Discussion. 2004. www.emea.eu.int/humandocs/Humas/EPAR/bondronat/bondronat.htm (accesso il 30.06.06).
 2. Gainford MC, et al. *BMJ* 2005; 330: 769-773.
 3. Bondronat®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Giugno 2004.
 4. Body J-J, et al. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399-1405.
 5. Body J-J, et al. *British J Cancer* 2004; 90: 1133-1137.
 6. Body J-J, et al. *Pain* 2004; 111: 306-312.
 7. Aredia. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Luglio 2005.
 8. Zometa. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Marzo 2005.
 9. Jackson GH, et al. *The Oncologist* 2005; 10 (suppl.1): 14-18.
-

COSTI COMPARATIVI**PROFILASSI EVENTI SCHELETRICI**

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER TRATTAMENTO
Ibandronato	Bondronat	6 mg ogni 3-4 settimane ev	€ 221,95**
Ibandronato	Bondronat	50 mg os/ die	€ 232,28** per 28 gg di terapia
Pamidronato	Aredia, Pamidronato IBP, Pamidronato Mayne	90 mg ogni 3-4 settimane ev	€ 130,24 [§] (generico) € 198,72 (Aredia)*
Zolendronato	Zometa	4 mg ogni 3-4 settimane ev	€ 239,78 [^]

IPERCALCEMIA

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER TRATTAMENTO
Ibandronato	Bondronat	2 - 4 mg ev	€ 221,95** (costo di 1 fl da 6 mg)
Pamidronato	Aredia, Pamidronato IBP, Pamidronato Mayne	In base alla calcemia del paziente: 15 - 90 mg ev	€ 22,28 - 130,24 (Pamidronato IBP/Mayne) [§] € 34,27 - 198,72 (Aredia)*
Zolendronato	Zometa	4 mg ev	€ 239,78 [^]

[§] Prezzo ex factory IVA esclusa, in data 12/07/06

* Prezzo 50% IVA esclusa, aggiornato al 12/07/06

[^] Prezzo ex factory IVA esclusa, aggiornato al 11/07/06

** Prezzo ex factory IVA esclusa, comprensivo dello sconto obbligatorio del 10% per le strutture pubbliche, in data 11/07/06

(FU/LV¹) vs la sola associazione FU/LV (gruppo di controllo). La terapia proseguiva per un totale di 6 cicli o fino a progressione della malattia.

Il tempo alla progressione della malattia e la percentuale di risposte cliniche (complete e parziali) sono stati gli end point di efficacia primari dello studio.

Il tempo alla progressione è stato di 9 mesi nel gruppo bevacizumab 5 mg/kg, 7.2 mesi nel gruppo bevacizumab 10 mg/kg e 5.2 mesi nel gruppo placebo. La percentuale di risposta (completa o parziale) è stata del 40% (24% - 58%; 95% CI) nel gruppo bevacizumab 5 mg/kg, del 24% (7% - 34%; 95% CI) nel gruppo bevacizumab 10 mg/kg e del 17% (7% - 34%; 95% CI) nel gruppo placebo. Le differenze rispetto al gruppo controllo per entrambi questi parametri di efficacia sono state statisticamente significative solo per il gruppo trattato con bevacizumab 5 mg/kg. Non sono ancora chiare le motivazioni che spiegano la minor efficacia del dosaggio 10 mg/kg e, ad oggi, l'unico dosaggio consigliato in scheda tecnica è di 5 mg/kg.

La sopravvivenza mediana è stata di 13.8 mesi nel gruppo controllo, 21.5 mesi nel gruppo bevacizumab 5 mg/kg e 16.1 mesi nel gruppo bevacizumab 10 mg/kg.

L'aggiunta di bevacizumab alla terapia ha comportato un significativo aumento di eventi avversi rispetto al gruppo controllo: tra i più frequenti si segnalano sanguinamento, ipertensione, proteinuria e trombosi anche di grado 3-4; febbre, mal di testa, rash, epistassi, raffreddore di grado generalmente lieve-moderato.

Gli autori sottolineano alcune differenze al baseline tra i pazienti arruolati, in particolare differenze significative tra i gruppi in termini di percentuale di uomini, percentuale di pazienti con metastasi al polmone/fegato e con livelli sierici di albumina bassi al baseline e valutazione del "performance status" (PS) secondo la scala ECOG (Eastern Clinical Oncology Group). Tali disparità potrebbero aver inficiato la validità dei risultati ottenuti: ad esempio un numero maggiore di donne sono state arruolate nel gruppo bevacizumab, ed è noto che le donne presentano delle percentuali di sopravvivenza maggiori rispetto agli uomini (2).

Lo studio principale multicentrico, randomizzato, controllato (AVF-2107) che ha portato alla registrazione del farmaco ha valutato l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab su 923 pazienti con tumore al colon-retto metastatico non trattati in precedenza. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere: gruppo 1 - placebo + irinotecan 125 mg/m² + fluorouracile 500 mg/m² + acido folinico 20 mg/m² (IFL) ogni settimana per quattro settimane seguite da due settimane di sospensione; gruppo 2: lo stesso schema del braccio 1 + bevacizumab 5 mg/kg ogni due settimane; gruppo 3: regime Roswell Park¹ di FU/LV + bevacizumab 5 mg/kg ogni 2 settimane.

La terapia proseguiva per un totale di 96 settimane o fino a progressione della malattia. Un'analisi ad interim da parte di una commissione indipendente era stata pianificata dopo l'arruolamento dei primi 300 pazienti per valutare la sicurezza dello schema posologico che prevedeva l'associazione di irinotecan a bevacizumab (gruppo 2). A seguito di tale verifica, non essendo stati riscontrati problemi di sicurezza, l'arruolamento nel gruppo 3 è stato sospeso ed è proseguito solo per i gruppi 1 e 2.

End point primario era la sopravvivenza complessiva; end point secondari la sopravvivenza libera da progressione, la percentuale di risposta obiettiva (completa e parziale), la sicurezza e la qualità della vita. L'analisi di efficacia è stata condotta sulla popolazione *intention to treat* mentre quella sulla sicurezza sulla popolazione che ha assunto almeno una dose del farmaco in studio.

I dati relativi agli 813 pazienti randomizzati nei bracci 1 e 2 sono stati pubblicati nel 2004 (4).

La durata mediana della sopravvivenza è stata di 20.3 mesi nel gruppo 2 (IFL + bevacizumab) vs 15.6 mesi nel gruppo 1 (IFL + placebo) (p<0.001); la durata mediana della sopravvivenza libera da progressione di malattia è stata di 10.6 mesi nel gruppo 2 vs 6.2 mesi nel gruppo 1 (p<0.001). Le percentuali di risposta sono state rispettivamente del 44.8% e 34.8% (p=0.004); la maggior parte sono state risposte parziali. La sopravvivenza a un anno dall'inizio del trattamento è stata del 74.3% nel gruppo 2 e 63.4% nel gruppo 1 (p<0.001).

L'aggiunta di bevacizumab al regime IFL ha comportato una percentuale significativamente maggiore di eventi avversi di grado 3-4 (74% vs 84.9%; p<0.01), in particolare ipertensione (11.0% vs 2.3%; p<0.01). Anche diarrea, sanguinamenti e leucopenia di grado 3-4 si sono verificati in percentuale maggiore nel gruppo 2 (differenza non significativa). Infine vanno segnalati 6 casi di perforazione gastrointestinale nel gruppo 2 (nessun caso nel gruppo 1). L'aggiunta di bevacizumab non ha influito sul tempo al peggioramento della qualità della vita (1).

Una pubblicazione del 2005 (5) relativa allo stesso studio ha, invece, presentato i dati relativi ai pazienti arruolati prima della valutazione ad interim sulla sicurezza dell'associazione irinotecan + bevacizumab e riporta i dati di confronto tra il gruppo 3 trattato con FU/LV + bevacizumab vs il gruppo 1 trattato con IFL su un totale di 210 pazienti. I pazienti del gruppo 3 hanno avuto una sopravvivenza mediana di 18.3 mesi vs 15.1 del gruppo 1 (p non significativo); anche relativamente agli altri end point di efficacia non sono state riportate differenze statisticamente significative nei due gruppi. La percentuale di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 77.1% nel gruppo 3 e del 81.6% nel gruppo 1. Ipertensione, emorragie e proteinuria sono stati più frequenti nel gruppo 3 mentre leucopenia è stata più frequente nel gruppo 1.

¹ Protocollo Roswell Park: FU 500 mg/m² in infusione endovenosa di 2 ore + LV 500 mg/m² in bolo endovenoso entrambi somministrati 1 volta alla settimana per 6 settimane seguite da 2 settimane di sospensione (cicli di 8 settimane).

Un secondo studio di fase II multicentrico, randomizzato (AVF-2192), pubblicato recentemente, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di bevacizumab 5 mg/kg somministrato ogni 2 settimane in aggiunta a FU/LV¹ verso FU/LV + placebo (gruppo di controllo). Sono stati arruolati 209 pazienti con tumore al colon-retto metastatico di età ≥ 65 anni non trattati con chemioterapici in precedenza.

Tra i criteri di inclusione vi era la non idoneità ad un trattamento contenente anche irinotecan, farmaco che, seppur abbia dimostrato di migliorare la prognosi nel trattamento di prima linea del tumore del colon-retto, può risultare non tollerato principalmente a causa di eventi avversi quali mielosoppressione, astenia e tossicità gastrointestinale.

La terapia proseguiva per un totale di 96 settimane o fino a progressione della malattia.

End point primario di efficacia era la sopravvivenza complessiva, mentre end point secondari la sopravvivenza libera da progressione, la percentuale di risposta clinica obiettiva (parziale e completa), la durata della risposta, la qualità della vita e la sicurezza. L'analisi di efficacia è stata condotta sulla popolazione *intention to treat*.

La sopravvivenza complessiva mediana è stata di 16.6 mesi e 12.9 mesi nel gruppo bevacizumab e nel gruppo controllo (p non significativo); la percentuale di risposta è stata rispettivamente di 26.0% e 15.2% (al limite della significatività statistica) mentre la sopravvivenza libera da progressione della malattia mediana è stata rispettivamente di 9.2 mesi vs 5.5 mesi (p=0.0002). 87 % dei pazienti trattati con bevacizumab vs 71 % di quelli del gruppo controllo hanno riportato eventi avversi di grado 3-4; tra questi va segnalata soprattutto l'ipertensione. Due pazienti nel gruppo bevacizumab e nessun paziente nel gruppo controllo hanno riportato perforazione gastrointestinale. Casi di proteinuria sono stati riportati con più frequenza nel gruppo bevacizumab rispetto al controllo (3).

Tollerabilità

Tra gli eventi avversi associati a bevacizumab di grado 3-4 rilevati con una percentuale tra 1 e 10% troviamo l'ipertensione, leucopenia, dolore, diarrea, trombosi venosa profonda e tromboembolismo e proteinuria; eventi avversi anche di grado lieve moderato, con una incidenza > 10% sono stati ipertensione, proteinuria, emorragia, stomatite, astenia, dolore, febbre. Proprio per il meccanismo d'azione, bevacizumab dovrebbe essere evitato in pazienti con ferite da cicatrizzare per il pericolo di sanguinamenti.

Conclusioni

Dagli studi a disposizione bevacizumab usato in prima linea in associazione a irinotecan, fluorouracile e acido folinico sembra efficace nell'aumentare la sopravvivenza e le percentuali di risposta di pazienti con carcinoma al colon-retto metastatico. Bevacizumab, inoltre, ha dimostrato di essere efficace anche se associato solo a fluorouracile + acido folinico, e tale possibilità risulta utile soprattutto per i pazienti intolleranti a irinotecan.

Rispetto a irinotecan, l'unico dato a disposizione proviene dalla prima fase di arruolamento dello studio di fase III e non riporta differenze statisticamente rilevanti in termini di efficacia di trattamento (5).

Relativamente alla sicurezza, l'EMEA ha considerato il profilo di tollerabilità accettabile; particolare attenzione, tuttavia, va riservata ad alcuni eventi avversi particolarmente gravi quali la perforazione gastrointestinale l'ipertensione, la proteinuria, i sanguinamenti e gli eventi trombotici. L'aggiunta di bevacizumab ha comportato, in tutti gli studi analizzati, un aumento di incidenza di eventi avversi di grado 3-4 rispetto alle terapie di confronto.

Il costo della terapia, particolarmente elevato, va aggiunto alla terapia standard FU/LV oppure alla terapia IFL.

BIBLIOGRAFIA

1. Bevacizumab (Avastin®) European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm> (accesso il 30.06.06).
 2. Kabbinar F, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 60-65.
 3. Kabbinar F, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3697-3705.
 4. Hurwitz H, et al. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335-2342.
 5. Hurwitz H, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3502-3508.
-

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER CICLO DI TRATTAMENTO PER UN UOMO DI 70 KG
Bevacizumab	5 mg/kg ogni 14 giorni fino a progressione (1 fl da 400 mg)	€ 1.144,79*
Irinotecan	180 mg/m ² ogni 14 giorni (3 fl da 100 mg e 1 fl da 40 mg)	€ 516,57**
Capecitabina	1250mg/m ² /bid per 14 giorni + 7 giorni di sospensione (8 cps da 500 mg + 4 cps da 150 mg ogni giorno per 14 giorni)	€ 367,31**

Il costo di bevacizumab è da aggiungere al costo della terapia con FU/LV oppure oltre che all'associazione FU/LV anche al costo di Irinotecan.

* Prezzo ex factory IVA esclusa, + 7.1% di sconto obbligatorio alle strutture pubbliche del SSN da GU n° 236 del 10.10.05, fornito dalla ditta in data 11/07/06.

** Prezzo ex factory IVA esclusa, fornito dalla ditta in data 11/07/06.

BIVALIRUDINA

Specialità: Angiox® (Nycomed Italia)

Forma Farmaceutica: 10 fl ev da 250 mg

Prezzo: € 6.585,10

Prezzo da banca dati Farmadati luglio 2006

ATC: B01AE06

Categoria terapeutica: inibitori diretti della trombina.

Classe PTN: H – OSP1

Indicazioni Ministeriali: anticoagulante in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI).

Decisioni della CTR: farmaco inserito in PTORV con NOTA (data valutazione: 16.01.06).

Nota: farmaco erogabile solo su richiesta motivata per singolo paziente.

Commenti: I dati di letteratura sembrano indicare una efficacia sovrapponibile agli inibitori IIb/IIIa nella prevenzione di eventi ischemici con una diminuzione, invece, dei sanguinamenti.

Il farmaco presenta il vantaggio di una azione limitata nel tempo e non necessita uno stretto monitoraggio del tempo di sanguinamento. Va segnalato che una percentuale dei pazienti (circa 8%) sottoposti ad angioplastica e trattati con bivalirudina, possono necessitare anche di un inibitore IIb/IIIa nel corso dell'intervento, che tale necessità non è prevedibile prima dell'intervento e che, in questo caso, oltre a perdere l'eventuale vantaggio in termini di minori emorragie, va considerato anche l'aumento notevole dei costi del trattamento farmacologico. Ai fini di un monitoraggio dell'uso di questo farmaco, il cui ruolo nella pratica clinica deve ancora essere ben definito, la Commissione ne ha deciso l'inserimento su richiesta motivata, richiedendo un monitoraggio periodico dei consumi in Veneto.

ANALISI DELLA LETTERATURA

I pazienti affetti da patologia cardiaca di tipo ischemico vengono trattati con terapia farmacologica, interventi coronarici percutanei (PCI) e by pass coronario (CABG). In Europa vengono attualmente eseguite circa 500.000 PCI all'anno. La tecnica prevede il posizionamento di un palloncino gonfiabile a livello della coronaria ostruita; tale palloncino viene successivamente gonfiato per eliminare l'occlusione e successivamente rimosso. Nella maggior parte dei casi a questo intervento si accompagna il posizionamento di piccole protesi tubulari (stent) che vengono inserite nell'arteria, contestualmente al palloncino, all'altezza della stenosi e lasciate in loco, impedendo all'arteria di richiudersi. La PCI comporta un traumatismo della pareti delle arterie, con conseguente attivazione dei meccanismi emostatici riparativi mediati da piastrine e fattori della coagulazione. Questi fenomeni, ampiamente prevedibili, vengono routinariamente prevenuti mediante il trattamento con eparina non frazionata associata ad inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (GPI) e al trattamento adiuvante con aspirina, ticlopidina o clopidogrel. L'eparina tuttavia presenta una cinetica non lineare ed un'elevata variabilità dose risposta, con conseguente necessità di uno stretto monitoraggio del tempo di coagulazione (ACT); inoltre, la sostanza è gravata

dal rischio di importanti sanguinamenti e di trombocitopenia immuno – mediata (1, 2).

Bivalirudina è un polipeptide sintetico strutturalmente simile ad irudina, che agisce inibendo la trombina in maniera reversibile e diretta, poiché si lega al sito attivo della sostanza. Diversamente dall'eparina non frazionata, il farmaco è attivo anche nei confronti della trombina legata alla fibrina e non richiede la presenza di cofattori (l'antitrombina nel caso dell'eparina) per poter esplicare la propria attività (2).

Trova indicazione come anticoagulante in pazienti sottoposti a PCI con o senza introduzione di stent. Questi pazienti vengono solitamente trattati con eparina non frazionata a basse dosi (50-100 U/kg) unitamente ad un antagonista del recettore piastrinico della glicoproteina IIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban, abciximab), unitamente ad acido acetilsalicilico e clopidogrel.

La dose raccomandata è di 0.75 mg/kg in bolo seguiti da un'infusione endovenosa di 1.75 mg/kg/h per tutta la durata della procedura. A giudizio del clinico, l'infusione può continuare fino a 4 ore dopo la PCI. Se dopo il bolo i valori di ACT a 5 minuti sono inferiori a 225 secondi, deve essere somministrata una seconda dose in bolo di 0.3 mg/kg. La dose e la velocità di infusione devono essere

aggiustate in presenza di insufficienza renale (2, 3). Non si conoscono antidoti, ma il farmaco presenta un'emivita piuttosto breve (25 minuti).

Efficacia clinica

L'efficacia di bivalirudina nella PCI è stata testata in una serie di **4 studi randomizzati vs eparina, due in doppio cieco e due in aperto** su un totale di più di 10.000 pazienti.

Un primo studio (BAT), condotto tra il 1993 e 1994, ha testato l'efficacia di bivalirudina vs la sola eparina (i GPI IIb/IIIa non erano ancora entrati nella pratica clinica) in pazienti sottoposti ad angioplastica percutanea transluminale (PTCA) per angina instabile o post infartuale (4). I pazienti sono stati trattati con bivalirudina (n=2059) 1 mg/kg in bolo seguita da 4 ore di infusione al dosaggio di 2.5 mg/kg/h e da una successiva infusione di 0.2 mg/kg/h oppure con eparina (n=2039) 175 U/kg in bolo seguiti da un'infusione di 15 U/kg/h per 18-24 ore. Tutti i pazienti hanno ricevuto aspirina 300-325 mg. L'end point primario dello studio era composto e costituito dal verificarsi nel corso dell'ospedalizzazione di uno dei seguenti eventi: morte, infarto miocardico, riuclusione improvvisa del vaso sottoposto a procedura o rapido deterioramento della condizione cardiaca richiedente un intervento. I risultati relativi a questo end point non sono risultati differire significativamente nei due gruppi, poiché almeno uno di questi eventi si è verificato nell'11.8% del gruppo bivalirudina vs il 12.9% del gruppo eparina (p=0.26). Un vantaggio è stato ottenuto nel sottogruppo di pazienti sottoposti all'angioplastica per angina post infarto (9.1% bivalirudina vs 14.2% eparina; p=0.04). Nell'intero gruppo di pazienti trattati con bivalirudina si è inoltre rilevata una significativa minor incidenza di emorragia retroperitoneale (0.2% vs 0.7%; p=0.02), di necessità di trasfusioni (3.7% vs 8.6%; p<0.001) e di emorragie maggiori (3.8% vs 9.8%; p<0.001).

Un'analisi successiva ha preso in esame le differenze tra i due gruppi in termini di mortalità, infarto miocardico e rivascolarizzazione a 7, 90 e 180 giorni secondo un criterio *intention to treat* (5). Relativamente all'end point composito, i pazienti trattati con bivalirudina hanno ottenuto risultati migliori di quelli trattati con eparina sia a 7 giorni (6.2% vs 7.9%; p=0.039) che a tre (15.7% vs 18.5%; p=0.012) e sei mesi (23% vs 24.7%; p=0.153). Questo risultato era legato soprattutto ad un minor numero di emorragie; le differenze in termini di mortalità ed infarto miocardico non erano invece mai significative.

Lo studio CACHET, randomizzato e in aperto, è stato costituito da tre diverse fasi (A,B,C) (6). I pazienti dovevano subire un intervento di angioplastica con o senza l'inserzione di stent (evenienza poi manifestatasi nell'88% dei casi). Nella fase A 60 pazienti sono stati trattati con bivalirudina 1 mg/kg/h in bolo seguito da 2.5 mg/kg/h in infusione per 4 ore od eparina 70 U/kg in bolo seguita da un'infusione di 7 U/kg/h per tutta la procedura. Abciximab è stato somministrato a tutti i pazienti alla dose di attacco di 0.25 mg/kg in bolo seguiti da un'infusione di 0.125 mcg/kg/minuto per 12 ore. Nelle due successive fa-

si (B e C), che hanno incluso 209 pazienti, il trattamento eparina con abciximab è rimasto identico alla fase precedente, mentre i pazienti del gruppo bivalirudina hanno ricevuto una dose di attacco di 0.5 (fase B) o 0.75 mg/kg seguita da un'infusione di 1.75 mg/kg/h fino al termine della procedura. Abciximab poteva essere somministrato o meno a giudizio dello sperimentatore ed è stato poi effettivamente utilizzato nel 24% dei casi. Tutti i pazienti ricevevano aspirina.

End point primario dello studio era costituito dal verificarsi di uno dei seguenti eventi: morte, infarto del miocardio, ripetizione della rivascolarizzazione percutanea o necessità di rivascolarizzazione chirurgica.

I pazienti del gruppo bivalirudina hanno raggiunto valori di ACT di picco sempre significativamente superiori al gruppo eparina (p<0.001). L'end point primario non è stato raggiunto da alcun paziente trattato con bivalirudina delle fasi A e C ed è stato invece raggiunto dal 4.7% della fase B e dal 6.4% dei pazienti del gruppo eparina (dato riferito a tutte e tre le fasi): queste differenze non sono significative. Differenze non significative sono state raggiunte anche relativamente ai sanguinamenti maggiori, che si sono verificati nel 3.3% dei pazienti del gruppo bivalirudina fase A, nel 2.4% dei pazienti bivalirudina fase B, in nessuno paziente della fase C e nel 4.3% dei pazienti trattati con eparina + abciximab. Considerando invece un end point composito costituito da 4 parametri (morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione, sanguinamento maggiore) riferito a tutte le fasi dello studio, la differenza diviene significativa (3.4% bivalirudina vs 10.6% eparina + abciximab; p=0.018).

Lo studio REPLACE-1, randomizzato in aperto e pilota per il REPLACE-2, ha incluso 1.056 pazienti sottoposti ad angioplastica con o senza aggiunta di stent, che sono stati trattati con bivalirudina 0.75 mg/kg in bolo + 1.75 mg/kg/h durante la procedura oppure eparina 60 - 70 U/Kg in bolo e poi aggiustata per mantenere un ACT compreso tra i 200-300 secondi (7). I trattamenti potevano venire protratti per 4 ore. Erano previsti trattamenti concomitanti con aspirina, per tutti i pazienti, e clopidogrel, se i pazienti venivano sottoposti all'inserimento di uno stent. L'utilizzo di GPI era consentito a discrezione del medico e doveva essere deciso prima della randomizzazione. L'end point principale era costituito dal verificarsi di morte o infarto miocardico o rivascolarizzazione entro le 48 h dalla randomizzazione o entro la dimissione, a seconda dell'eventualità che si presentava per prima. Trattandosi di uno studio pilota non erano state calcolate le dimensioni del campione su base statistica e non era neppure presente un'ipotesi formale. L'85% dei pazienti ha ricevuto uno stent, il 56% clopidogrel prima della procedura ed il 72% un GPI (per lo più abciximab o eptifibatide). In questo studio non si sono rilevate differenze significative tra i due gruppi: l'end point primario è stato raggiunto dal 5.6% dei pazienti del gruppo bivalirudina vs il 6.9% del gruppo eparina (p=0.40). Sanguinamenti maggiori si sono verificati nel 2.1% dei pazienti del gruppo

sperimentale vs il 2.7% del gruppo eparina ($p=0.52$). Trombocitopenia si è manifestata nell'1.5% dei pazienti trattati con eparina e nell'1% di quelli trattati con bivalirudina: tutti questi pazienti avevano ricevuto anche GPI.

Lo studio REPLACE-2, randomizzato ed in doppio cieco, ha incluso 6.010 pazienti sottoposti ad angioplastica che sono stati trattati con eparina 65 U/kg prima della procedura unitamente ad abciximab o eptifibatide (dose di attacco + infusione rispettivamente di 12 o 18 ore) o con bivalirudina 0.75 mg/kg prima dell'intervento seguita da un'infusione di 1.75mg/kg/h per tutta la durata della procedura. I pazienti del gruppo bivalirudina potevano anch'essi ricevere abciximab o eptifibatide se lo sperimentatore lo riteneva opportuno nel corso della procedura (8).

Tutti i pazienti hanno inoltre ricevuto aspirina; il trattamento con clopidogrel 300 mg prima della procedura e 75 mg/die per 30 giorni successivamente all'intervento non era obbligatorio, ma fortemente raccomandato.

L'end point primario dello studio era composito e costituito da 4 diversi parametri: morte, infarto del miocardio, grave ischemia miocardica richiedente un nuovo intervento di rivascolarizzazione, sanguinamento maggiore. Tutti questi eventi venivano rilevati entro i 30 giorni dalla randomizzazione. Un end point secondario era costituito dai tre parametri morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione. Il trial si proponeva di dimostrare la non inferiorità di bivalirudina vs eparina + GPI IIb/IIIa e la superiorità vs eparina da sola. Quest'ultimo confronto veniva operato sulla base di dati storici, poiché l'utilizzo della sola eparina in questi pazienti è ormai ritenuto non etico.

L'85% dei pazienti in studio ha ricevuto, contestualmente all'intervento di rivascolarizzazione, uno stent e la medesima percentuale è stata trattata con clopidogrel. Un GPI IIb/IIIa "al bisogno" è stato utilizzato nel 7.2% dei pazienti trattati con bivalirudina e nel 5.2% dei pazienti trattati con eparina ($p=0.001$; nel caso dell'eparina veniva utilizzato in realtà un placebo). L'ACT mediano, misurato 5 minuti dopo la somministrazione del bolo, si è rivelato 41 secondi maggiore nei pazienti del gruppo bivalirudina rispetto a quelli del gruppo eparina ($p<0.001$).

L'end point primario ha leggermente favorito il gruppo bivalirudina (9.2% vs 10% gruppo eparina; $p=0.32$), mentre quello che escludeva i sanguinamenti (costituito da tre parametri) si è rivelato più favorevole all'eparina (7.1% vs 7.6% bivalirudina; $p=0.40$). Bivalirudina ha invece dimostrato la propria superiorità vs eparina da sola relativamente ad entrambi gli end point a quattro e tre parametri. Una differenza significativa a vantaggio di bivalirudina vs eparina + GPI IIb/IIIa si è apprezzata relativamente ai sanguinamenti maggiori (2.4% vs 4.1%; $p<0.001$) ed in particolare quelli realizzatisi a livello dell'accesso vascolare.

Trombocitopenia si è manifestata nell'1.7% dei pazienti trattati con eparina e nello 0.7% dei pazienti del gruppo bivalirudina ($p<0.001$); questa differenza si è mantenuta significativa anche considerando le sole trombocitopenie gravi (0.7% eparina vs 0.3% bivalirudina; $p=0.03$).

Il follow up a 6 mesi di questo studio (9) ha rilevato una

sovrapponibilità di outcome tra i due gruppi relativamente al verificarsi di morti (1.4% eparina vs 1% bivalirudina; $p=0.15$), infarti miocardici (7.4% eparina vs 8.2% bivalirudina; $p=0.24$) e rivascolarizzazioni (11.4% eparina vs 12.1% bivalirudina; $p=0.45$). Uguali risultati si sono rilevati per la mortalità ad un anno (2.46% eparina vs 1.89% bivalirudina; $p=0.16$).

Un registro prospettico ha valutato l'utilizzo di bivalirudina (0.75mg/kg in bolo seguito da 1.75 mg/kg/h per tutta la procedura) in 1182 pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo con posizionamento di stent rilasciante sirolimus (10). Aspirina è stata somministrata a tutti i pazienti; era raccomandata la somministrazione di clopidogrel prima della procedura e per almeno 3 mesi successivamente. A 30 giorni dall'intervento la percentuale di eventi avversi cardiaci maggiori è stata del 7.1%; in particolare si sono verificati decesso nello 0.3% dei pazienti, infarto miocardico nel 4.4% e rivascolarizzazione nell'1.7%. L'incidenza di sanguinamenti è stata complessivamente del 4%, di cui lo 0.8% sono stati maggiori. Trombosi acuta e subacuta si sono verificate nello 0.6% dei pazienti. Le percentuali relative a tutti questi eventi sono risultate simili a quelle rilevate nei due studi pilota con stent eluenti sirolimus (SIRIUS e E-SIRIUS) in cui venivano utilizzati eparina e GPI IIb/IIIa.

Alcune esperienze nella pratica clinica, in abstract, riportano outcome di breve periodo simili per i pazienti trattati con bivalirudina (con o senza GPI IIb/IIIa) o con eparina (associata o meno a GPI IIb/IIIa)(2). Uno studio di coorte della durata di 3 anni, riportato come abstract, ha rilevato invece una significativa diminuzione relativamente all'end point composito di morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione urgente o sanguinamenti maggiori nei pazienti trattati con eparina + GPI IIb/IIIa rispetto a quelli trattati con bivalirudina o bivalirudina + GPI IIb/IIIa (2).

Una meta analisi degli studi BAT, CACHET, REPLACE-1 e REPLACE-2, presentata come abstract, ha comparato l'incidenza di morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione e sanguinamento maggiore a 48 ore tra pazienti ricevuti bivalirudina o eparina (2). I risultati hanno mostrato un vantaggio significativo per bivalirudina relativamente all'end point mortalità (0.1% vs 0.2%; $p=0.049$), rivascolarizzazione (2% vs 2.7%; $p=0.02$), sanguinamenti maggiori 2.7% vs 5.8%; $p<0.001$) e i quattro parametri combinati (7.8% vs 10.8%; $p<0.001$).

Tollerabilità

Al di là dei sanguinamenti, che costituiscono l'effetto collaterale senza dubbio più importante, negli studi clinici effettuati gli effetti collaterali sono risultati sovrapponibili a quelli di eparina. Possono pertanto manifestarsi comunemente dolore dorsale, cefalea, nausea e ipotensione.

L'insorgenza di trombocitopenia è possibile anche se non comune (3).

Uno studio prospettico in aperto ha valutato l'utilizzo di bivalirudina (a due diversi dosaggi, 1mg/kg seguito da 2.5 mg/kg/h e 0.75 mg/kg seguiti da 1.75 mg/kg/h) in 52 pa-

zienti affetti da trombocitopenia indotta da eparina (HIT) o trombocitopenia indotta da eparina associata a sindromi trombotiche (HITTS) che dovevano essere sottoposti a PCI. I pazienti presentavano una nuova diagnosi di HIT (37%) o una storia di HIT (42%) o HITTS (21%). Obiettivo primario dello studio era il presentarsi di un sanguinamento maggiore (sanguinamento intracranico o retroperitoneale, trasfusione di più di tre unità di sangue, diminuzione dei livelli di emoglobina >3 g/dL o diminuzione dell'ematocrito \geq 9%) entro le 48 ore dal trattamento. L'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata nulla nei pazienti trattati alla dose minore e del 3.7% nei pazienti trattati con la dose maggiore; nessun paziente inoltre ha riportato livelli di piastrine inferiori a $50 \times 10^9/L$.

Conclusioni

La bivalirudina è un inibitore sintetico diretto e reversi-

bile della trombina. Agisce sia nei confronti della trombina legata al coagulo che di quella solubile e presenta un effetto anticoagulante prevedibile, che consente di non monitorare strettamente il tempo di sanguinamento.

Bivalirudina in corso di interventi di angioplastica con o senza posizionamento di stent è stata confrontata con eparina oppure eparina + GPI. In questi studi bivalirudina ha dimostrato un'efficacia pari o superiore ad eparina e simile ad eparina + GPI nella prevenzione degli eventi ischemici, con una diminuzione invece dei sanguinamenti. L'outcome a 6 e 12 mesi ottenuto dal follow up dello studio principale è simile per i due trattamenti.

Uno studio su 52 pazienti con HIT o HITTS pregresse o diagnosticate ha dato favorevoli indicazioni sull'utilizzo del farmaco in questi pazienti.

Gli effetti collaterali diversi dal sanguinamento risultano del tutto simili a quelli dell'eparina.

BIBLIOGRAFIA

1. Bivalirudina (Angiox®) European Public Assessment Report – Scientific Discussion 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/angiox/angiox.htm> (accesso il 30.06.06).
2. Moen MD. *Drugs* 2005; 65(13): 1869-91.
3. Angiox® (Bivalirudina). Riassunto delle caratteristiche del prodotto - settembre 2004.
4. Bittl JA, et al. *N Engl J Med* 1995; 764-69.
5. Bittl JA, et al. *Am Hearth J* 2001; 142: 952-59.
6. Lincoff AM, et al. *Am Hearth J* 2002; 143:847-853.
7. Lincoff AM, et al. *Am J Cardiol* 2004; 93:1092-1096.
8. Lincoff AM, et al. *JAMA* 2003; 289:853-863.
9. Lincoff AM, et al. *JAMA* 2004;292:696-703.
10. Dangas G, et al. *Am J Cardiol* 2005; 96:659-663.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDE TECNICHE	COSTO PER CICLO DI TRATTAMENTO PER UN UOMO DI 70 KG
Bivalirudina	0,75 mg/kg in bolo + 1,75mg/kg/h per tutta la procedura e fino a 4 h dopo	€ 341,20 - 1.023,60* (1 - 3 fiale da 250 mg)
Eparina non frazionata + abciximab	65 U/kg in bolo 0,25 mg/kg in bolo + 1,125 mcg/kg/min x 12 h	€ 491,37 – 736,60** (2 - 3 fiale)
Eparina non frazionata + eptifibatide	65 U/kg in bolo 180 mcg/kg in bolo + 2 mcg/kg/min x 72-96 h	€ 509,31 - 689,96§ (8 fl da 100 ml+ 1fl da 10 ml - 10 fl da 100 ml + 4 fl da 10 ml)

* Prezzo ex factory IVA esclusa, comprensivo dello sconto obbligatorio del 15%; GU 145 del 24.6.2005, aggiornato a giugno 2006.

** Prezzo ex factory IVA esclusa, aggiornato a giugno 2006.

§ Prezzo ex factory IVA esclusa, aggiornato a luglio 2006.

di tale recettore al calcio extracellulare e di ridurre direttamente i livelli di PHT. La diminuzione del PHT è accompagnata da un calo della calcemia e risulta collegata alla concentrazione di cinacalcet (1, 2).

Cinacalcet viene somministrato per os alla dose iniziale di 30 mg, titolabili fino ad un massimo di 180 mg/die. La biodisponibilità del farmaco aumenta in presenza di cibo. Il farmaco viene convertito dal citocromo 3A4 in metaboliti inattivi ed eliminato con le urine (2).

Efficacia clinica

Iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da insufficienza renale cronica in emodialisi.

Quattro studi di fase II effettuati per stabilire la dose ottimale hanno stabilito che il dosaggio di 30 mg è ben tollerato e il più adatto ad abbassare in maniera apprezzabile il PHT e quello di 180 mg è quello a cui la diminuzione di PHT raggiunge il plateau.

Tre studi di fase III, randomizzati in doppio cieco verso placebo, ciascuno della durata di 6 mesi, hanno verificato la capacità di cinacalcet di abbassare i livelli di PHT. I soggetti inclusi presentavano livelli di PHT > 300 pg/ml, mentre non vi erano restrizioni relativamente ai livelli del prodotto Ca x P al baseline. La randomizzazione veniva stratificata per livelli di PHT.

I pazienti potevano essere trattati contemporaneamente con agenti leganti i fosfati, la cui tipologia e dosaggio era modificabile liberamente dallo sperimentatore, e con vitamina D, le cui dosi erano invece variabili solo al verificarsi di ben precise condizioni previste dai protocolli.

Gli studi si componevano di una prima fase di titolazione del dosaggio, di 12 o 16 settimane, e di una seconda fase di valutazione dell'efficacia della durata di 14 o 10 settimane.

La percentuale di pazienti che raggiungevano valori medi pre-dose di PHT < 300 o 250 pg/ml costituiva l'obiettivo primario, mentre la percentuale di pazienti che riduceva i propri valori di PHT dal baseline di più del 30% e le modifiche percentuali nei valori di PHT, calcio, fosforo e prodotto Ca x P costituivano gli obiettivi secondari. L'obiettivo primario costituisce un end point surrogato ritenuto sufficientemente predittivo di una riduzione degli eventi osteodismorfici (1).

I primi due studi, dall'identico disegno, sono stati valutati congiuntamente ed hanno incluso 741 pazienti (3). In questi studi la fase di titolazione è stata di 12 settimane, quella di valutazione dell'efficacia di 14. L'obiettivo primario (PHT < 250 pg/ml) è stato raggiunto dal 43% dei pazienti del gruppo cinacalcet vs il 5% del gruppo placebo ($p < 0.001$). I livelli di PHT sono scesi del 43% nei pazienti trattati con cinacalcet, ma aumentati del 9% in quelli trattati con placebo ($p < 0.001$). Il prodotto Ca x P è diminuito nel gruppo cinacalcet del 15% e rimasto inalterato nel gruppo placebo ($p < 0.001$).

Il terzo studio ha incluso 395 pazienti, tra cui un sottogruppo in dialisi peritoneale, ed ha compreso una fase di titolazione di 16 settimane e una seconda fase di tratta-

mento di 10 settimane (4). In questo studio l'obiettivo primario (PHT < 300 pg/ml) è stato raggiunto dal 46% dei pazienti cinacalcet vs il 9% dei pazienti con placebo ($p < 0.001$); il 65% vs il 13% ha ottenuto una riduzione pari o superiore al 30% nei livelli di PHT ($p < 0.001$) mentre il rapporto Ca x P è sceso del 13% dal baseline con cinacalcet, rimanendo invariato con placebo ($p < 0.001$).

Quando valutati secondo le varie stratificazioni, i risultati hanno dimostrato una sostanziale omogeneità (1).

Uno studio in aperto della durata di 2 anni ha incluso 170 pazienti che avevano terminato uno dei 4 studi di fase II (5). I pazienti iniziavano lo studio immediatamente dopo il precedente, ma il dosaggio veniva nuovamente titolato a partire dai 30 mg. Dopo 12 settimane di titolazione della dose, i pazienti continuavano il trattamento per altre 88 settimane. Cinquantanove pazienti hanno terminato le 100 settimane di trattamento. Il 47% ed il 53% di questi pazienti presentavano rispettivamente valori di PHT ad un anno e due anni < 250 pg/ml. Una riduzione dei valori di PHT $\geq 30\%$ è stata ottenuta dal 57% dei pazienti ad un anno e dal 66% a due anni. Calcemia, fosfatemia e prodotto Ca x P sono rimasti stabili nel corso dello studio. L'utilizzo di vitamina D e leganti dei fosfati sono altresì rimasti invariati.

Un'analisi a posteriori ha valutato congiuntamente i dati di uno studio di fase II e dei 3 studi di fase III su un totale di 1184 pazienti (6). L'analisi ha rilevato una diminuzione, per i pazienti trattati con cinacalcet rispetto a quelli trattati vs placebo, del rischio di paroiectomia (RR = 0.07), di fratture (RR = 0.46) e di ospedalizzazioni per patologie cardiovascolari (RR = 0.61). Non sono invece state rilevate differenze significative relativamente all'ospedalizzazione per tutte le cause e alla mortalità.

Carcinoma paratiroideo

Uno studio multicentrico non controllato ha valutato cinetica, efficacia e tollerabilità di cinacalcet in pazienti affetti da carcinoma paratiroideo o iperparatiroidismo primario intrattabile con calcemia > 12.5 mg/dl allo screening. L'end point primario era costituito dalla percentuale di pazienti in cui la calcemia si riduceva di 1 mg/dl alla fine della fase di titolazione (2-16 settimane). Questo risultato è stato ottenuto da 15 pazienti su 21 affetti da carcinoma paratiroideo e da 6 su 8 affetti da iperparatiroidismo primario intrattabile, con valori calcemici ridotti dai 14.5 mg/dl del baseline a 12.4 mg/dl (7).

Tollerabilità

Negli studi clinici il 43% dei pazienti trattati con cinacalcet ha sperimentato eventi avversi rispetto al 25% del gruppo placebo. Gli effetti indesiderati segnalati con maggior frequenza nel corso degli studi clinici sono stati la nausea (31% gruppo cinacalcet vs 19% gruppo placebo) e il vomito (27% gruppo cinacalcet vs 15% gruppo placebo). Tali reazioni, il cui meccanismo d'insorgenza è ignoto, sono state generalmente transitorie e di moderata entità (1,2).

Nel 4% dei pazienti del gruppo cinacalcet vs meno

dell'1% del gruppo placebo si è registrato un valore di calcemia < 7.5 mg/dl.

Nei pazienti con insufficienza renale terminale i livelli di testosterone risultano comunemente inferiori alla normalità. Tuttavia, una diminuzione dei livelli di testosterone libero del 31.3% è stata osservata nei trattati con cinacalcet vs il 16.3% dei pazienti con placebo; non è chiara la rilevanza clinica di questo dato.

Convulsioni sono state rilevate in 11 pazienti trattati con cinacalcet vs 2 pazienti con placebo. La ditta si è impegnata a seguire l'incidenza di tali episodi negli studi tuttora in corso, in quelli futuri e nel corso della sorveglianza post marketing.

Costi

La terapia con cinacalcet costituisce un nuovo presidio terapeutico non comparabile ad altri. I costi mensili variano da 195 € (30 mg/die prezzo ex factory) a 1.080 € (180 mg/die prezzo ex factory).

Conclusioni

Cinacalcet è il primo rappresentante della categoria dei calcio mimetici, agenti in grado di aumentare la sensibilità al calcio extracellulare e di ridurre direttamente i livelli di PHT nei pazienti con iperparatiroidismo secondario sottoposti a dialisi e con cancro paratiroideo.

Nei pazienti dializzati già trattati con i presidi terapeutici normalmente in uso cinacalcet ha dimostrato di ridurre i livelli di PHT sotto i 250 pg/ml in percentuale significativamente maggiore rispetto al placebo. Pazienti trattati fino a 2 anni mantengono questi risultati.

Nei pazienti con carcinoma paratiroideo cinacalcet ha dimostrato di poter diminuire la calcemia, ma i dati sono molto limitati.

Gli effetti collaterali più frequentemente rilevati sono nausea e vomito. Si sono altresì rilevate diminuzioni dei livelli di testosterone libero, dal significato clinico non ben chiaro. La ditta si è impegnata a monitorare attentamente nel corso degli studi in corso e nella sorveglianza post marketing il verificarsi di convulsioni, eventi rari ma più frequenti nel gruppo cinacalcet rispetto al placebo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cinacalcet (Mimpara®) European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/mimpara/mimpara.htm> (accesso il 30.06.06).
2. Mimpara®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. Block GA, et al. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-25.
4. Lindberg JS, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800-807.
5. Moe SM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(10): 2186-93.
6. Cunningham J, et al. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1793-800.
7. Barman Balfour JA e Scott LJ. *Drugs* 2005; 65 (2): 271-281.

COSTO DEL TRATTAMENTO

PRINCIPIO ATTIVO

DOSAGGIO RACCOMANDATO DA SCHEDA TECNICA

COSTO PER MESE DI TRATTAMENTO

Cinacalcet

30 – 180 mg/die

€ 185,25 - 1.026,00

Prezzo massimo di cessione al SSN - ex factory IVA esclusa, aggiornato a luglio 2006.

COMPONENTE BIOLOGICO ATTIVO (BAC) + TROMBINA

Specialità: Quixil® (Johnson & Johnson Medical)

Forma Farmaceutica: 1 confezione composta da:

- 2 fl da 5 ml con dispositivo applicatore
- 2 fl da 2 ml con dispositivo applicatore
- 2 fl da 1 ml con dispositivo applicatore

Prezzo: € 675,03

€ 265,72

€ 150,30

Prezzo da banca dati Farmadati luglio 2006

ATC: B02BC

Categoria terapeutica: emostatici locali.

Classe PTN: C - Uso ospedaliero.

Indicazioni Ministeriali: Quixil® è utilizzato come trattamento di sostegno in chirurgia, per facilitare l'emostasi laddove le tecniche chirurgiche standard risultino non sufficienti. L'efficacia è stata dimostrata in interventi di chirurgia epatica ed ortopedica.

Decisioni della CTR: farmaco inserito in PTORV con NOTA (data valutazione: 16.11.05).

Nota: limitatamente agli interventi di chirurgia epatica, quali resezioni epatiche e trapianti parziali di fegato.

Commenti: il prodotto presenta delle peculiarità in quanto una volta applicato forma uno strato trasparente e permette una buona visibilità della ferita, che facilita il monitoraggio del raggiungimento dell'emostasi; inoltre si adatta alla superficie ed è estremamente elastico.

In considerazione della sua composizione dovrebbe permettere una riduzione del rischio di reazioni immunologiche. Gli studi clinici disponibili (uno studio principale nella chirurgia epatica e due studi di bassa numerosità nella chirurgia ortopedica) riportano un vantaggio rispetto agli agenti emostatici già in commercio relativamente al tempo all'emostasi e alla perdita ematica, senza registrare però una differenza in termini di durata dell'ospedalizzazione.

Dalla documentazione sembra una valida alternativa rispetto a quanto disponibile attualmente per la chirurgia epatica. Va segnalato che al momento della valutazione il farmaco era usato solo in chirurgia epatica ed ortopedica.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Quixil®, inizialmente registrato come trattamento di sostegno in chirurgia epatica e ortopedica ha ricevuto, con GU 281 del 02.12.05, l'allargamento di indicazione al trattamento di sostegno in chirurgia per facilitare l'emostasi laddove le tecniche chirurgiche standard non risultino sufficienti. Esso è registrato negli USA, con il nome di Crosseal® per la sola chirurgia epatica.

È costituito da due componenti:

1. il componente biologico attivo (BAC), un concentrato di proteine della coagulazione umane, il cui l'agente attivo è costituito dal fibrinogeno e fibronectina e acido tranexamico agente antifibrinolitico con funzione di stabilizzante del BAC;
2. una preparazione altamente purificata di alfa trombina umana. Le due soluzioni vengono somministrate mediante un dispositivo di applicazione che ne permette la somministrazione simultanea in dosi uguali.

Dopo scongelamento il prodotto può essere conservato per un massimo di 30 giorni a 2-8 °C.

Il prodotto può essere applicato goccia a goccia o nebulizzato sul tessuto in piccole dosi in modo da formare uno strato sottile e uniforme. La quantità necessaria dipende dall'area di tessuto da trattare; generalmente il dosaggio massimo consigliato è pari a 5-10 ml di prodotto ricostituito. Nella chirurgia del fegato il prodotto può essere usato anche nei pazienti pediatrici mentre in chirurgia ortopedica non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso su pazienti con meno di 18 anni di età (1).

Efficacia clinica

Nella chirurgia epatica è stato condotto **un solo studio controllato e randomizzato**. Lo studio multicentrico, in singolo cieco ha incluso 121 pazienti sottoposti a resezione epatica (2). I pazienti sono stati trattati con un emostatico topico standard oppure con Quixil®. Il prodotto spe-

rimentale è stato somministrato in spray in piccoli spruzzi (0.1-0.2 ml) fino a 10 ml. I trattamenti usati come controlli erano agenti emostatici in commercio e potevano essere usati singolarmente o in combinazione. End point primario dello studio era il tempo all'emostasi, definito come il tempo intercorrente tra l'applicazione del prodotto ed il tempo in cui non si evidenziava più sanguinamento, dopo osservazione per un minuto. End point secondari erano rappresentati dal volume di sangue perso tra il tempo di applicazione e la chiusura dell'addome, la durata del drenaggio biliare, il verificarsi di complicanze (necessità di nuovo intervento, diagnosi di raccolta addominale, comparsa di aspetto bilioso del fluido di drenaggio).

Il tempo all'emostasi è risultato significativamente inferiore nei pazienti valutabili (116 su 121) che avevano ricevuto Quixil® rispetto a quelli del trattamento di controllo (282 vs 468 secondi; $p=0.006$); tali valori si mantenevano inferiori anche considerando la popolazione *intention to treat* (318 vs 462 secondi; $p=0.02$). La percentuale di pazienti con emostasi entro 10' era significativamente superiore nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo (91.4% vs 69.8%; $p=0.003$).

Complicanze si sono manifestate nel 17.2% dei pazienti trattati con Quixil® vs il 36.5% dei pazienti con trattamento standard ($p=0.02$); i pazienti del gruppo Quixil® sono stati ospedalizzati per una media di 9 giorni vs i 10.5 giorni del gruppo di controllo: questa differenza non è significativa. Un trend favorevole, ma non significativo, nei confronti di Quixil® si è rilevato relativamente alle perdite ematiche intraoperatorie, la durata del drenaggio biliare postoperatorio, volume del fluido drenato e durata del drenaggio. Eventi avversi gravi si sono manifestati in un ugual numero di pazienti dei due gruppi. Un minor numero di pazienti trattati con Quixil® ha sperimentato dispnea (6.9% vs 20.6%; $p<0.05$) e problemi alla cistifellea (3.4% vs 17.5%; $p<0.05$).

I dati relativi alla chirurgia ortopedica includono **due studi principali sull'artroplastica del ginocchio ed uno studio sulla sostituzione d'anca.**

Il primo studio sull'artroplastica del ginocchio, controllato e randomizzato, è stato condotto su 58 pazienti che sono stati trattati con Quixil® o con un metodo emostatico standard (3). Parametro primario di efficacia era la riduzione della perdita ematica postoperatoria con il nuovo presidio. Tale perdita si è rivelata in media di 360 ml con Quixil® vs gli 878 ml con il trattamento di controllo ($p<0.001$). Valori significativi tra i due trattamenti si sono ottenuti anche relativamente alla diminuzione dei livelli di emoglobina (2.5 g/dl vs 3.7 g/dl; $p<0.001$), alla richiesta di trasfusione di una unità di sangue (17% vs 55%; $p=0.004$) e di due unità di sangue (3% vs 28%; $p=0.004$). Il numero di eventi avversi è stato comparabile tra i due gruppi. La febbre è stato l'evento più frequente in entrambi i gruppi e si è verificato con frequenza simile.

Nel secondo studio, di cui è stato reperito solo l'abstract, 53 pazienti dalle caratteristiche analoghe al precedente sono stati randomizzati a ricevere Quixil® o trattamento standard (4).

I dati relativi ai 46 pazienti valutabili hanno mostrato una diminuzione significativa del drenaggio ematico nelle 12 ore successive all'intervento (184.5 ml vs 408.3 ml; $p=0.002$) e una minor diminuzione dei livelli di emoglobina con Quixil® (2 g/dl vs 2.7 g/dl).

Lo studio nella protesi d'anca, reperito solo in abstract, ha arruolato 81 pazienti che sono stati randomizzati a ricevere il solo trattamento standard o il trattamento standard + Quixil®(5).

Considerando la popolazione *intention to treat* la diminuzione di perdita ematica perioperatoria è risultata di 197 ml, pari al 23.5% ($p=0.014$). Considerando soltanto i 73 pazienti che non avevano violato in alcun modo il protocollo, la diminuzione di perdita ematica è risultata di 221 ml pari al 27.1% ($p=0.0098$).

Inattivazione virale

Il prodotto è di derivazione dal plasma umano, quindi sono ridotti al minimo i rischi di reazioni anafilattiche (6). Non si può peraltro escludere totalmente la possibilità di malattie infettive causate dalla trasmissione di agenti infettivi anche se il prodotto subisce due fasi di rimozione e di inattivazione del virus.

Come qualunque prodotto di derivazione proteica, Quixil® può generare ipersensibilità o reazioni allergiche. Negli studi disponibili peraltro, queste reazioni non sono state osservate. È da considerare che le reazioni allergiche si manifestano in genere con minor frequenza impiegando sigillanti a base di fibrina umana che non impiegando prodotti con componenti di origine animale.

Conclusioni

Si tratta di una nuova specialità medicinale a base di fibrina registrata come trattamento di sostegno per facilitare l'emostasi in chirurgia.

Gli studi clinici a supporto della registrazione (uno studio principale nella chirurgia epatica e tre studi di bassa numerosità nella chirurgia ortopedica) riportano un vantaggio della nuova specialità rispetto agli agenti emostatici già in commercio relativamente al tempo all'emostasi e alla perdita ematica. Non è stata registrata però una differenza in termini di durata dell'ospedalizzazione e quindi resta da chiarire l'importanza clinica di tali differenze.

Il prodotto presenta il vantaggio di poter essere conservato per 30 giorni una volta scongelato e quindi viene utilizzato solo se necessario, riducendone gli sprechi (altri agenti emostatici una volta scongelati vanno utilizzati entro 1-2 giorni).

BIBLIOGRAFIA

1. Quixil® Riassunto delle caratteristiche del prodotto- Aggiornamento Novembre 2005.
2. Schwartz M, et al. *Arch Surg* 2004; 139: 1148-1154.
3. Levy O, et al. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 1580-88.
4. Wang GJ, et al. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83 - A(10): 1503-1505.
5. Wang GJ, *J Long term Eff Med Implants* 2003; 13(5): 399-411.
6. <http://www.fda.gov> (accesso il 04/11/05).

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	FORMULAZIONI IN COMMERCIO*	PREZZO AL PUBBLICO IVA INCLUSA	PREZZO AL SSN IVA ESCLUSA	CLASSE PTN
Componente biologico attivo (BAC) + trombina	Quixil®	1 confezione contenente 2 fl da 1 ml - 1 confezione contenente 2 fl da 5 ml	€ 150,30 - 675,03	€ 136,64 - 613,66	C/osp
Fibrinogeno + trombina umani	Tachosil®	1 spugna 9.5 cm x 4.8 cm	€ 577,65	€ 350,00	C/osp
Colla di fibrina	Tissucol®	1 confezione contenente 2 fl da 0.5 ml - 1 confezione contenente 2 fl da 5 ml	€ 67,55 - 503,08	€ 61,61 - 457,35*	H

Prezzi al pubblico e SSN aggiornati a luglio 2006.

* Prezzo negli ospedali regione Veneto da gara: € 60 - € 456.

EFALIZUMAB

Specialità: Raptiva® (Serono)

Forma Farmaceutica: 4 fl sc 100 mg/ml

Prezzo: € 1.614,91

Prezzo da banca dati Farmadati luglio 2006

ATC: L04AA21

Categoria terapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva.

Classe PTN: H – OSP2

Indicazioni Ministeriali: trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa, che non rispondono o per i quali vi è una controindicazione o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche che includono ciclosporina, metotrexato e PUVA.

Decisioni della CTR: farmaco inserito in PTORV con NOTA (data valutazione: 16.11.05).

Nota: limitatamente ai Centri individuati dalla Regione per il Progetto Psocare.

Commenti: Visti i dati di efficacia e l'inserimento del farmaco nel progetto Psocare da parte dell'AIFA, la Commissione ha stabilito di approvare l'inserimento del farmaco nel PTORV.

ANALISI DELLA LETTERATURA

La psoriasi è una patologia dermatologica infiammatoria cronica caratterizzata da un andamento fluttuante con esacerbazioni e remissioni. Si tratta di un disordine immunitario in cui le cellule T CD4+ e CD8+ stimolano la proliferazione dei cheratinociti, con enorme accelerazione del processo di ricambio delle cellule dell'epidermide (1). La psoriasi cronica a placche rappresenta la varietà più comune (80% dei casi). Si presenta sotto forma di chiazze arrossate e a limiti netti rivestite da squame biancastre facilmente sfaldabili. Le lesioni tendono a persistere indefinitamente e si localizzano con maggiore frequenza su gomiti, ginocchia, dorso, cuoio capelluto (2).

Mentre la psoriasi di bassa media gravità beneficia di trattamenti quali corticosteroidi e derivati della vitamina D e A somministrati localmente, le forme di psoriasi più grave devono essere trattate in maniera sistemica con la fototerapia (esposizione a fonti di luce ultravioletta UVB e UVA), anche in associazione a psoraleni (PUVA), retinoidi sistemici, ciclosporina e metotrexato; tali terapie inducono un raggiungimento del PASI-75¹ variabile tra il 60 ed il 90%. Le strategie di trattamento correnti prevedono l'interruzione della terapia una volta raggiunta la remissione con l'obiettivo di minimizzare la tossicità.

Recentemente hanno ricevuto l'indicazione per la psoriasi anche alcuni farmaci anti TNF alfa quali infliximab, etanercept e adalimumab, già adoperati per la terapia dell'artrite reumatoide.

Efalizumab è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a severa che non rispondono, presentano controindicazioni o sono intolleranti a terapie sistemiche quali la ciclosporina, il metotrexato e i PUVA (2).

Il farmaco si lega in maniera specifica ad una subunità (la CD11a) della proteina di adesione LFA-1.

Attraverso tale meccanismo, efalizumab inibisce il legame tra LFA-1 e ICAM-1 interferendo con l'adesione dei linfociti T ad altri tipi di cellule. LFA-1 è presente sui linfociti T attivati e ICAM-1 è sovra-espresso nelle cellule endoteliali e nei cheratinociti delle placche psoriasiche. Impedendo il legame LFA-1/ICAM, l'efalizumab inibisce diverse fasi della abnorme cascata immunologica che caratterizza la patologia (3).

Il farmaco viene somministrato inizialmente alla dose di 0.7 mg/kg di peso corporeo seguiti da somministrazioni settimanali di 1 mg/kg di peso. La somministrazione avviene per via sottocutanea dopo ricostituzione del farmaco con l'apposito solvente. La durata iniziale della terapia

¹ L'indice PASI (Psoriasis Area Severity Index) è uno strumento usato per quantificare la gravità della malattia. È calcolato moltiplicando la percentuale di specifiche aree del corpo coperte dalla psoriasi per la somma di misure non oggettive, formulate secondo un giudizio soggettivo del clinico, di spessore, infiltrazione, rossore e desquamazione.

è di 12 settimane e può successivamente continuare nei pazienti che abbiano risposto al trattamento.

Efficacia clinica

L'efficacia di efalizumab verso altre terapie sistemiche in pazienti affetti da psoriasi da moderata a severa non è stata valutata in studi di confronto diretto. Sono invece disponibili **cinque studi randomizzati, di fase III, in doppio cieco, controllati verso placebo** che hanno incluso complessivamente 1742 pazienti (1, 3).

I primi 3 studi effettuati hanno incluso affetti da psoriasi a placche da moderata a severa su più del 10% della superficie corporea da almeno 6 mesi, con un indice PASI di almeno 12 allo screenig e candidati alla terapia sistemica. In tutti gli studi, l'obiettivo primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti con un miglioramento $\geq 75\%$ del punteggio PASI (risposta PASI-75) rispetto al basale, misurato la settimana successiva ad un ciclo di trattamento di 12 settimane. Gli obiettivi secondari comprendevano: la percentuale di soggetti che avevano raggiunto un punteggio di "lesioni minime" o "scomparsa delle lesioni" su una valutazione globale statica da parte del medico, l'Overall Lesion Severity (OLS), la proporzione di pazienti con un miglioramento $\geq 50\%$ del punteggio PASI (risposta PASI-50) rispetto al basale dopo 12 settimane di trattamento, il tempo impiegato per raggiungere il miglioramento percentuale medio del PASI rispetto al basale, il miglioramento mostrato nel Dermatology Life Quality Index (DLQI), nel Psoriasis Symptom Assessment (PSA), nella valutazione globale del Physician's Global Assessment (PGA), la variazione della componente "spessore" del PASI e la modifica dell'area della superficie corporea interessata.

Nel primo studio 556 pazienti sono stati trattati con efalizumab 1 mg/kg/settimana o placebo in proporzione 2:1 (4). Il 75% circa di questi pazienti aveva già ricevuto una terapia sistemica. Dopo le prime 12 settimane di trattamento, tutti i pazienti che avevano terminato lo studio venivano inclusi in uno studio in aperto di ulteriori 12 settimane, in cui tutti erano trattati al dosaggio di 1 mg/kg/settimana. Dopo la 12^a settimana di trattamento un miglioramento dell'indice PASI $> 75\%$ era stato raggiunto dal 27% del gruppo efalizumab vs il 4% del gruppo placebo ($p < 0.001$). Miglioramenti significativi ($p < 0.001$) sono stati raggiunti anche sugli indici della qualità della vita, la scala del prurito e le scale relative alla valutazione della sintomatologia (PSA). Cinquecentosedici pazienti sono successivamente stati inclusi nello studio in aperto e 466 (90.3%) lo hanno concluso (5). Trecentootto pazienti hanno ricevuto 24 settimane di trattamento. Alla valutazione finale, i pazienti trattati sin dall'inizio mostravano una risposta PASI-50 nel 66.6% dei casi, una risposta PASI-75 nel 43.8% ed una PASI-90 nel 14.9%. I pazienti che avevano originariamente ricevuto placebo hanno mostrato, dopo 12 settimane di trattamento attivo, un miglioramento PASI-50 nel 60.3% dei casi, ed uno PASI-75 nel 24.1% dei casi.

Nel secondo studio 498 pazienti hanno ricevuto per 12 settimane efalizumab 1 mg/kg/settimana, 2 mg/kg/settimana o placebo (6). Circa il 55% dei pazienti avevano già ricevuto una terapia sistemica. Al termine delle 12 settimane, il 39% del gruppo efalizumab 1 mg, il 27% del gruppo efalizumab 2 mg ed il 2% del gruppo placebo avevano raggiunto una risposta PASI-75 ($p < 0.001$ dei gruppi di trattamento attivo vs placebo). Una risposta significativa è stata ottenuta anche relativamente ai parametri di efficacia secondari. I pazienti trattati con efalizumab che non avevano ottenuto una risposta PASI-75 sono stati ulteriormente randomizzati a ricevere efalizumab ad uno dei due dosaggi o placebo per ulteriori 12 settimane. La valutazione a questo livello ha rilevato che una risposta PASI-75 era stata ottenuta dal 20.3% dei pazienti in trattamento attivo e dal 6.7% di quelli che avevano ricevuto placebo ($p = 0.018$). Al termine del trattamento i pazienti sono entrati in un periodo di osservazione, durante il quale il 90% ha sperimentato una ricaduta. Il periodo medio alla ricaduta è risultato di 60 giorni (1).

Un terzo studio, che non risulta pubblicato, ha incluso 597 pazienti randomizzati a ricevere efalizumab 1 mg, 2 mg o placebo per 12 settimane (1). In questo studio la percentuale di pazienti precedentemente trattati per via sistemica era del 66.7%. Dopo 12 settimane, il 22.4% dei pazienti del gruppo efalizumab 1 mg, il 28.4% del gruppo efalizumab 2 mg ed il 4.9% del gruppo placebo hanno raggiunto una risposta PASI-75 ($p < 0.001$ vs placebo). Al termine di questo periodo, i pazienti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere efalizumab 2 mg/kg/settimana, 2 mg/kg ogni 2 settimane, 4 mg/kg o placebo per ulteriori 12 settimane. Il 77% dei pazienti che avevano ottenuto una risposta PASI-75 ha mantenuto il beneficio. Dopo sospensione del trattamento, il tempo mediano alla ricaduta è stato di 84 giorni.

I risultati di questi studi hanno portato a concludere che, considerati i modesti o nulli benefici aggiuntivi ottenuti con la dose di 2 mg/kg/settimana, il dosaggio da utilizzare fosse di 1 mg/kg/settimana.

Uno studio condotto successivamente ha arruolato 686 pazienti affetti da psoriasi a placche interessante almeno il 10% della superficie corporea, con punteggio PASI ≥ 12 e candidati alla terapia sistemica. I soggetti sono stati randomizzati (stratificati a seconda del punteggio PASI inferiore o superiore a 16 e di un eventuale trattamento sistematico pregresso) a ricevere efalizumab 1 mg/kg/settimana o placebo per 12 settimane. Al termine dello studio era offerta la possibilità di continuare il trattamento in aperto con efalizumab per altre 12 settimane. Obiettivo primario dello studio era la valutazione della sicurezza del farmaco, mentre l'efficacia secondo il PASI-75 e 50, l'OLS e il PSA costituivano obiettivi secondari. Il 69.1% dei soggetti arruolati ha concluso le 12 settimane di terapia. A questa valutazione, il 24% dei soggetti trattati con efalizumab e il 3% dei soggetti trattati con placebo ($p < 0.001$) avevano raggiunto una risposta PASI-75. Una differenza significativa veniva ottenuta anche per gli altri parametri di effica-

cia secondari. La valutazione di efficacia effettuata sulle stratificazioni mostrava una risposta del gruppo precedentemente trattato con terapia sistemica superiore a quella del gruppo non trattato (24.7% vs 20.5%).

Fino a questo momento, l'indicazione proposta dalla ditta per il farmaco era "trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a severa candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia". In risposta ad una serie di obiezioni del CHMP (presumibilmente sulla eccessiva estensione dell'indicazione), la Ditta ha prodotto i risultati di un ulteriore studio, modificando l'indicazione come segue "trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a severa candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia, in cui la gravità della patologia giustifichi la terapia sistemica e che presentino controindicazione, intolleranza o mancata risposta ad altre terapie sistemiche".

L'ultimo studio ha incluso 793 pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave (1). A motivo del proposto cambio di indicazione esso è stato emendato per includere un sottogruppo di pazienti intolleranti, non responder o con controindicazioni ad almeno due terapie sistemiche (PUVA, ciclosporina, corticosteroidi, metotrexato, retinoidi orali, micofenolato mofetile, tioguanina, idrossiurea, sirolimus, azatioprina, etanercept). Cinquecentoventisei dei pazienti arruolati mostrava tali caratteristiche. In generale, la popolazione arruolata in tale studio presentava caratteristiche di maggior gravità della patologia rispetto a quella dei precedenti in termini di punteggio PASI al baseline (24.4) di area corporea affetta dalla malattia (38.2%) e di percentuale di pazienti che avevano assunto almeno una precedente terapia sistemica (98.7%). I pazienti sono stati trattati in doppio cieco con efalizumab 1 mg/kg/settimana o placebo. End point primario di efficacia era costituito dalla risposta PASI-75. Al termine delle 12 settimane tale risposta era stata raggiunta dal 31.4% dei pazienti del gruppo in trattamento attivo vs il 4.2% dei trattati con placebo ($p < 0.0001$); nei 526 pazienti già trattati tali percentuali erano rispettivamente del 29.5% e del 2.7% ($p < 0.0001$). A questo punto lo studio si è diviso in due bracci: i pazienti responder hanno interrotto la terapia e sono entrati in un periodo di osservazione della durata di 24 settimane, al termine delle quali sono stati nuovamente trattati con il farmaco per 12 settimane. I pazienti non responder, che avevano ottenuto una risposta parziale o subivano una ricaduta nel corso del periodo di osservazione potevano venir trattati con efalizumab per altre 12 settimane seguite da 8 settimane di follow up. Al momento della valutazione del CHMP i dati relativi a questi periodi in aperto non erano però disponibili e non risultano essere stati pubblicati successivamente.

Un'analisi condotta a posteriori su tutti gli studi ha dimostrato che la risposta al trattamento risulta simile nei gruppi di pazienti già sottoposti a terapia sistemica e in quelli naïve al trattamento.

Uno studio in aperto ha incluso 339 pazienti affetti da psoriasi moderata o grave che sono stati trattati in aperto

con efalizumab per 12 settimane (1, 7). Al termine di questo periodo, i 290 pazienti (82%) che hanno raggiunto una risposta PASI-50 (mentre la risposta PASI-75 è stata ottenuta dal 41% dei soggetti) sono entrati in una prosecuzione del trattamento che si sta tuttora protrando per il terzo anno. I risultati ad oggi disponibili mostrano una risposta PASI-75 pari al 50% dopo 15 mesi di trattamento e del 36% al termine dei due anni di trattamento.

Tollerabilità

Le reazioni avverse più frequentemente osservate durante la terapia con efalizumab sono state sintomi simil-influenzali acuti, quali mal di testa, febbre, brividi, nausea e mialgia. Negli studi verso placebo, queste reazioni sono state osservate in circa il 41% dei pazienti trattati con efalizumab e nel 24% dei pazienti trattati con placebo, nell'arco di 12 settimane di trattamento. Queste reazioni sembrano autolimitarsi con la prosecuzione del trattamento.

Anticorpi contro efalizumab sono stati rilevati nel 6% dei pazienti.

Leucocitosi e linfocitosi, con valori compresi tra le 2.5 e le 3.5 volte superiori al normale si sono manifestate nel 40-50% dei pazienti; tali alterazioni sono tuttavia risultate asintomatiche. La conta dei linfociti è ritornata al valore basale dopo l'interruzione della terapia.

Una trombocitopenia è risultata poco comune, ma il monitoraggio di questo parametro è consigliabile.

Una riacutizzazione della psoriasi nelle prime 12 settimane di trattamento si è presentata nel 3.2% dei pazienti trattati con efalizumab verso il 1.4% del placebo. Circa la metà degli eventi si è presentata in pazienti che non rispondevano alla terapia.

Circa il 4.5% dei pazienti ha sviluppato durante la terapia con efalizumab un aumento prolungato della fosfatasi alcalina rispetto all'1% riscontrato nei pazienti trattati con placebo. Tutti i valori erano compresi tra 1.5 e 3 volte il limite superiore dei valori normali (ULN) e sono tornati ai livelli basali dopo l'interruzione della terapia.

La percentuale di infezioni riscontrata nei pazienti trattati con efalizumab è stata di circa il 27.3% rispetto al 24% di quelli trattati con placebo. Le infezioni gravi più frequenti sono state polmonite, cellulite, infezioni non altrimenti specificate e sepsi.

L'utilizzo di efalizumab non ha mostrato un'evidenza di rischio di sviluppo di tumori maligni superiore a quella attesa nella popolazione affetta da psoriasi.

La Scientific Discussion riporta una maggior percentuale di alterazioni reversibili dell'udito e di vertigini nei pazienti trattati con efalizumab.

Considerato il limitato periodo di follow up, la Ditta si è impegnata a seguire uno specifico programma di sorveglianza post marketing e ulteriori studi sulle seguenti tematiche:

- reazioni autoimmuni, tumori maligni e infezioni opportunistiche;
- sviluppo di anticorpi anti-efalizumab ed eventi avversi nei pazienti che presentano tali anticorpi;

- evoluzione della cheratosi attinica;
- potenziali interazioni;
- rischi di acutizzazione della psoriasi o di reazioni di “rimbalzo” dopo sospensione;
- rischio di epatotossicità in forti bevitori.

Nel luglio del 2005 la ditta produttrice ha inviato negli USA una Dear Doctor Letter segnalando due casi di anemia emolitica insorta in corso di trattamento con efalizumab. In questi due casi l'emoglobina si è ridotta a 6 e 7 g/dl. Una connessione tra la somministrazione di efalizumab e questi eventi non può essere esclusa, ma non è stata definita.

Nel periodo post marketing sono inoltre stati segnalati casi, seppur rari, di fascite necrotizzante, polmonite tubercolare, sepsi batterica con diffusione a siti distanti, grave polmonite con neutropenia e peggioramento dell'infezione nonostante il trattamento antimicrobico.

Conclusioni

Efalizumab è un anticorpo monoclonale indicato nella psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti non responder o intolleranti ad altre terapie sistemiche. Viene somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana per un periodo di 12 settimane che si può prolungare in caso di risposta al trattamento.

Gli studi clinici condotti non hanno previsto un comparatore attivo, ma il solo placebo e sono stati in larga parte condotti su pazienti non necessariamente pretrattati con terapia sistemica e quindi affetti da una patologia meno grave rispetto a quella prevista dall'indicazione. In questi pazienti la risposta PASI-75 a 12 settimane si è rivelata

modesta, attestandosi intorno al 30%. Un prolungamento del trattamento a 24 settimane sembra indurre un ulteriore aumento della risposta, mentre dopo interruzione la ricaduta si verifica mediamente tra i 60 e gli 84 giorni. Nel corso dello sviluppo clinico del farmaco, la ditta produttrice, in risposta alle osservazioni del CHMP ha provveduto a modificare l'indicazione originariamente proposta, che avrebbe incluso tutti i pazienti candidati alla terapia sistemica, restringendola a pazienti in cui la gravità della patologia giustifichi la terapia sistemica e che presentino controindicazione, intolleranza o mancata risposta ad altre terapie sistemiche. A tale scopo sono stati prodotti dati relativi ad un sottogruppo di pazienti con queste caratteristiche. In questi pazienti la risposta PASI-75 a 12 settimane si aggirava intorno al 29.5%. Il trattamento è stato successivamente prolungato, ma non risultano ad oggi disponibili dati di efficacia.

Sul breve periodo efalizumab risulta ben tollerato, e presenta la sindrome simil-influenzale, autolimitantesi con la prosecuzione della terapia, quale principale effetto collaterale.

Nel luglio di quest'anno, tuttavia, negli USA è stata diramata una Dear Doctor Letter riportante 2 casi di anemia emolitica insorta in corso di trattamento con efalizumab oltre a rari casi di fascite necrotizzante, polmonite tubercolare, sepsi batterica con diffusione a siti distanti, grave polmonite con neutropenia e peggioramento dell'infezione nonostante il trattamento antimicrobico.

La ditta, peraltro, si è impegnata con il CHMP a seguire uno specifico programma di sorveglianza post marketing per chiarire sul lungo periodo una specifica serie di problematiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Efalizumab (Raptiva®). European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/raptiva/raptiva.htm> (accesso il 10.10.05).
 2. <http://www.psocare.it/diagnosi.php> (accesso il 10.10.05).
 3. Raptiva® Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
 4. Gordon KB, et al. *JAMA* 2003; 290:3073-3080.
 5. Menter A, et al. *Arch Dermatol* 2005; 141:31-38.
 6. Leonardi CL, et al. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:425-33.
 7. Gottlieb AB, et al. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(6): 614-624.
 8. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/raptiva_deardoc_071205.pdf (accesso il 17.10.05).
-

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER SETTIMANA DI TRATTAMENTO PER UN UOMO DI 70 KG (PREZZO AL SSN)
Efalizumab	1 mg/kg ogni settimana	€ 244,65*
Etanercept	25 mg per 2 volte alla settimana per 24 settimane oppure 50 mg per 2 volte alla settimana per 12 settimane seguiti da 25 mg per 2 volte alla settimana per le restanti 12 settimane	€ 255,13 - 510,26 [§]
Metotrexato	10-25 mg ogni settimana	€ 0,36 - 0,91 [§]

* Prezzo ex factory IVA esclusa, aggiornato a luglio 2006.

§ Prezzo massimo di cessione al SSN pari al 50% IVA esclusa, aggiornato a luglio 2006.

MICOFENOLATO SODICO

Specialità: Myfortic® (Novartis)

Forma Farmaceutica: 50 cpr 360 mg
100 cpr 180 mg

Prezzo: € 165,78

€ 165,78

Prezzo da banca dati Farmadati luglio 2006

ATC: L04AA06

Categoria terapeutica: sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva.

Classe PTN: H - OSP2

Indicazioni Ministeriali: Myfortic® è indicato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti che ricevono un trapianto allogenico di rene in associazione con ciclosporina e corticosteroidi.

Decisioni della CTR: farmaco inserito in PTORV con NOTA (data valutazione: 16.11.05).

Nota: Micofenolato sodico e micofenolato mofetile sono farmaci sostanzialmente equivalenti per le indicazioni ministeriali in comune. Le singole C.T. ne scelgono uno sulla base delle indicazioni registrate, della documentazione scientifica disponibile e nel costo per DDD o PDD.

Commenti: i dati di letteratura non hanno evidenziato differenze importanti tra micofenolato sodico e mofetile; i due farmaci quindi sono stati considerati sostanzialmente sovrapponibili per le indicazioni ministeriali in comune.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Il micofenolato sodico in formulazione per os gastroresistente a rilascio ritardato (Myfortic®, EC-MPS) è stato recentemente autorizzato e commercializzato per la profilassi del rigetto acuto in pazienti adulti che ricevono un trapianto allogenico di rene in associazione con ciclosporina e corticosteroidi. Il nuovo farmaco ha quindi le stesse indicazioni del micofenolato mofetile (Cellcept®, MMF) per quanto riguarda il trapianto di rene, mentre non è autorizzato per il trapianto cardiaco ed epatico. Allo stato attuale le associazioni maggiormente utilizzate per la profilassi del rigetto acuto del trapianto renale comprendono un corticosteroide più ciclosporina o tacrolimus più azatioprina o micofenolato mofetile (1).

L'acido micofenolico (MPA), l'agente attivo per entrambi i composti è un inibitore potente, selettivo, non competitivo e reversibile dell'enzima inosina monofosfato deidrogenasi; esso inibisce la via di sintesi de-novo del nucleotide guanosinico, senza essere incorporato nel DNA. Essendo la proliferazione dei linfociti T e B criticamente dipendente dalla sintesi de-novo delle purine, a differenza di altri tipi di cellule che possono utilizzare un meccanismo alternativo, l'azione citostatica dell'acido micofenolico sui linfociti è più potente rispetto a quella esercitata su altri tipi cellulari (2).

Il micofenolato mofetile, estere morfolinoetilico che viene rapidamente idrolizzato a MPA, è associato con un'alta

incidenza di effetti avversi gastrointestinali che porta a riduzione di dosi o interruzioni di trattamento (3). Ciò ha portato, per evitare l'irritazione del tratto gastrico superiore, allo sviluppo di una formulazione con rivestimento enterico che ritarda il rilascio di acido micofenolico a livello del piccolo intestino (T_{max}, tempo per raggiungere la massima concentrazione ematica, per micofenolato sodico vs micofenolato mofetile 2.0 vs 0.8 ore) (3).

La dose raccomandata di EC-MPS è di 720 mg due volte al giorno. In base al contenuto in acido micofenolico, questa dose di micofenolato sodico corrisponde ad 1 g di micofenolato mofetile assunto due volte al giorno.

Efficacia clinica

L'efficacia dei due farmaci è stata confrontata in **due studi multicentrici di fase III**, uno in pazienti *de novo*, l'altro in pazienti che erano in terapia di mantenimento con micofenolato mofetile (4, 5).

Il primo studio, di equivalenza, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata di 12 mesi, ha confrontato l'efficacia di EC-MPS 720 mg b.i.d. (n=213) vs MMF 1000 mg b.i.d. (n=210) in pazienti sottoposti a trapianto renale allogenico in associazione a ciclosporina e corticosteroidi (4). Misura di efficacia primaria era il fallimento del trattamento, definito come l'incidenza di rigetto acuto dimostrato alla biopsia, fallimento del trapianto, morte o perdita al follow up entro 6 mesi dal trattamento. Un totale di

151 pazienti (70.9%) nel gruppo EC-MPS e 158 pazienti (75.2%) nel gruppo MMF hanno completato i 12 mesi di trattamento; la maggior parte delle interruzioni sono avvenute nei primi 6 mesi di trattamento. Complessivamente il 16.9% dei pazienti EC-MPS e il 13.8% dei pazienti MMF hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Lo studio, basandosi sull'analisi *intention to treat*, ha dimostrato che EC-MPS è clinicamente equivalente al MMF con una proporzione sovrapponibile di pazienti che hanno registrato un fallimento del trattamento a 6 mesi (25.8 % vs 26.2%; p = NS). Il dato è stato confermato anche a 12 mesi (28.6% vs 28.1% p=NS). Tra i pazienti che hanno registrato un rigetto acuto, una proporzione superiore dei pazienti del gruppo MMF ha avuto un rigetto di grado severo (grado 3 della classificazione Banff¹, 9.8% vs 2.1%, p=NS).

Il secondo studio randomizzato, doppio cieco, double dummy, a gruppi paralleli ha confrontato MMF 1000 mg b.i.d (n=163) vs EC-MPS 720 mg b.i.d (n=159) in pazienti trapiantati di rene da almeno 6 mesi e in trattamento da almeno 4 settimane con un regime contenente MMF 2000 mg/die in associazione a ciclosporina con o senza corticosteroidi. Prima della randomizzazione tutti i pazienti ricevevano in aperto per due settimane MMF 2000 mg/die in associazione a ciclosporina con o senza corticosteroidi (5). End-point primario era la valutazione dell'incidenza e della gravità di eventi avversi gastrointestinali a 3 mesi e della neutropenia (definita come conta di neutrofili < 1500 cell/mm³) insorta entro i 3 mesi dalla somministrazione del farmaco. L'efficacia del farmaco, misurata come incidenza del fallimento della terapia (end-point composito: rigetto acuto dimostrato alla biopsia, fallimento del trapianto o morte), era invece considerata end-point secondario e veniva valutata a 6 e 12 mesi.

Durante lo studio hanno interrotto il trattamento il 10.1% dei pazienti del gruppo EC-MPS (5.7% per eventi avversi) e l'11.7% del gruppo MMF (2.5% per eventi avversi). Dopo 3 mesi di trattamento, l'incidenza di eventi avversi a livello gastrointestinale non differiva nei due gruppi (EC-MPS 26.4% vs MMF 20.9%), come pure l'incidenza di neutropenia (EC-MPS 0.6% vs MMF 3.15%). Complessivamente l'efficacia per i due gruppi, valutata secondo un'analisi *intention to treat*, è stata paragonabile: il fallimento della terapia a 12 mesi s'è verificata nel 2.5% del gruppo EC-MPS e nel 6.1% del gruppo MMF (95% CI -8.0, +0.8; p=NS).

Tollerabilità

Il profilo di tollerabilità di EC-MPS è risultato essere paragonabile a quello di MMF sia in pazienti *de novo* che in pazienti già in terapia di mantenimento con MMF.

Una differenza nell'incidenza di eventi avversi seri non significativa, ma con un trend a favore per EC-MPS, è stata registrata nello studio sui pazienti in terapia di manteni-

mento (23.3 % per il gruppo EC-MPS vs 30.1% per il gruppo MMF, p= NS) (5).

La differenza di incidenza di eventi avversi gastrointestinali a 3 mesi (end-point primario) in pazienti che sono passati alla terapia con EC-MPS non è risultata statisticamente significativa rispetto ai pazienti che hanno proseguito la terapia con MMF (26.4% vs 20.9%) (5). I risultati sono simili a 6 mesi (28.9% vs 27.6%) e 12 mesi (29.6% vs 24.5%). Anche per l'altro end-point primario, incidenza di neutropenia, non si sono registrate differenze statisticamente significative (0.6% gruppo EC-MPS vs 3.1% MMF) (5).

Durante i 12 mesi di trattamento in entrambi gli studi gli eventi avversi gastrointestinali sono stati gli eventi più comuni. Complessivamente nello studio su pazienti in terapia di mantenimento l'incidenza è stata del 60.4% vs 61.3% per EC-MPS vs MMF gli eventi più comuni sono stati nausea (25% vs 19%) e vomito (21% vs 25%); nello studio su pazienti *de novo* l'incidenza è stata di 80.8% vs 80.0% per EC-MPS e MMF; gli eventi più comuni sono stati costipazione (38% vs 40%), nausea (29% vs 27%), diarrea (24% vs 25%), vomito (23% vs 20%) e dispepsia (23% vs 19%) (3). Nei pazienti trapiantati di rene *de novo* nei 12 mesi si sono dovuti operare cambiamenti di dosaggio (definiti come interruzione del trattamento, riduzione della dose e mancata somministrazione di alcune dosi) a causa di eventi avversi gastrointestinali nel 15% dei pazienti del gruppo EC-MPS e nel 19.5% del gruppo MMF, mentre nei pazienti già trattati con MMF si sono verificati interruzione del trattamento e/o riduzione della dose nell'8.2% del gruppo EC-MPS e nel 6.1% del gruppo MMF.

In entrambi gli studi l'incidenza complessiva di infezioni è stata simile nei due gruppi. Nello studio su pazienti *de novo* infezioni di ogni livello si sono verificate nel 69.5% dei pazienti del gruppo EC-MPS vs 73.3% del gruppo MMF (4); nello studio su pazienti già trattati nel 58.5% dei pazienti del gruppo EC-MPS vs 58.9% del gruppo MMF (5), differenze non significative. È da rilevare che nello studio su pazienti in terapia di mantenimento c'è stata un'incidenza statisticamente inferiore di infezioni di grado severo a favore del gruppo EC-MPS (8.8% vs 16.0%, p<0.05) mentre nello studio su pazienti *de novo* vi è stata un'incidenza statisticamente inferiore, sempre a favore del gruppo EC-MPS, per infezioni polmonari severe (0.5% vs 4.3%; p=0.01). Complessivamente la differenza per le infezioni severe non ha raggiunto la significatività statistica (22.1% vs 27.1%) (4, 5).

Conclusioni

Nei due studi di confronto tra i due diversi composti dell'acido micofenolico, non è emersa alcuna differenza significativa nell'efficacia del farmaco, sia in pazienti *de novo* che in pazienti già in terapia di mantenimento con micofenolato mofetile.

¹ Classificazione del rigetto acuto suddivisa in 3 stadi; il 3° rappresenta il più grave.

Anche il profilo di tollerabilità è paragonabile per i due principi attivi, con una differenza significativa a favore di micofenolato sodico per l'incidenza di infezioni severe. I due studi non hanno però dimostrato un effetto favorevole di micofenolato sodico a livello gastrointestinale, nonostante la formulazione gastroresistente a rilascio ritardato fosse stata studiata per questo scopo. Sono quindi necessari ulteriori studi per poter definire il

ruolo del farmaco e definirne gli eventuali vantaggi. A tal proposito si segnala che è in corso uno studio di grande dimensioni (all'incirca 1800 pazienti arruolati) in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di EC-MPS e un secondo focalizzato sugli effetti gastrointestinali (3).

Myfortic® ha un costo leggermente inferiore rispetto a Cellcept® (costo giornaliero all'ospedale di 8,04 € vs 9,18 €).

BIBLIOGRAFIA

1. Anon. *La Revue Prescrire* 2004; 24(260): 258-261.
2. Myfortic®, Riassunto caratteristiche del prodotto, Giugno 2005.
3. Curran MP, et al. *Drugs* 2005; 65 (6): 799-805.
4. Salvadori M, et al. *Am J Transp* 2003; 4: 231-236.
5. Budde K, et al. *Am J Transp* 2003; 4: 237-243.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER GIORNO DI TERAPIA	COSTO PER 30 GIORNI GIORNI DI TERAPIA
Micofenolato sodico	Myfortic®	720 mg b.i.d.	€ 8,04*	€ 241,20*
Micofenolato mofetile	CellCept®	1 g b.i.d.	€ 9,18*	€ 275,40*

* Prezzo massimo di cessione al SSN ex factory IVA esclusa, luglio 2006.

TIREOTROPINA

Specialità: Thyrogen® (Genzyme)

Forma Farmaceutica: 2 flac. im 0,9 mg

Prezzo: € 1.129,60

Prezzo da banca dati Farmadati luglio 2006

ATC: V04CJ01

Categoria terapeutica: diagnostici - tests per la funzionalità tiroidea.

Classe PTN: H - OSP 1

Indicazioni Ministeriali: Tireotropina alfa è indicato nel test della tireoglobulina sierica (Tg) con o senza imaging con iodio radioattivo per evidenziare residui tiroidei e carcinoma ben differenziato della tiroide nei pazienti che, in seguito a tiroidectomia, ricevono una terapia ormonale soppressiva (THST). I pazienti a basso rischio con carcinoma ben differenziato della tiroide, che non presentano livelli riscontrabili di Tg nel corso della THST e nessun innalzamento dei livelli di Tg a seguito di stimolazione con rh TSH, potranno essere seguiti tramite dosaggio dei livelli di Tg stimolati da rh TSH.

Thyrogen® è indicato per la stimolazione pre-terapeutica post-tiroidectomia in pazienti a basso rischio mantenuti in terapia ormonale soppressiva (THST) per l'ablazione del tessuto tiroideo residuo (in associazione) con 100 mCi (3,7 GBq) di iodio radioattivo (¹³¹I).

Decisioni della CTR: Allargamento delle indicazioni all'uso con nota (data valutazione: 13.09.05).

Nota: limitatamente alle strutture dove si esegue radioterapia metabolica dei carcinomi differenziati della tiroide.

Commenti: La Commissione considerati i vantaggi che i pazienti potrebbero ottenere dall'uso del farmaco (riduzione della durata dell'induzione dell'ipotiroidismo e dei conseguenti effetti negativi, da 3-4 settimane a pochi giorni) ne approva l'inserimento limitandone l'uso alle sole strutture dove si esegue radioterapia metabolica dei carcinomi differenziati della tiroide.

ANALISI DELLA LETTERATURA

La tireotropina alfa (ormone tireotropo umano ricombinante) è una glicoproteina eterodimerica prodotta tramite la tecnologia del DNA ricombinante avente proprietà biochimiche paragonabili a quelle dell'ormone tireotropo umano endogeno (TSH). Il legame della tireotropina alfa ai recettori TSH sulle cellule epiteliali della tiroide stimola l'assunzione di iodio e l'organificazione, la sintesi e il rilascio di tireoglobulina, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (1). La tireotropina alfa (Thyrogen®) era già approvata dal 1998 negli Stati Uniti e dal 2001 in Europa come mezzo diagnostico per evidenziare recidive di carcinoma tiroideo ben differenziato; recentemente l'EMA ha esteso l'indicazione per la terapia del carcinoma differenziato della tiroide in combinazione con radioiodio.

Il carcinoma papillare e il carcinoma follicolare della tiroide, definiti carcinomi tiroidei differenziati, costituiscono circa l'1% dei tumori maligni umani, con incidenza compresa fra 0,5-10 per 100.000 per anno in rapporto alle popolazioni esaminate. Dati di sopravvivenza a 30 anni dalla diagnosi indicano che l'assoluta maggioranza dei soggetti

con carcinoma papillare o follicolare sono viventi, in conseguenza di diagnosi precoci e di programmi terapeutici multidisciplinari (sopravvivenza a 10 anni > dell'80%) (2). Il trattamento iniziale del carcinoma differenziato tiroideo è chirurgico e si basa sulla tiroidectomia totale o "quasi totale". Dopo l'intervento di tiroidectomia totale si instaura una situazione di ipotiroidismo che diventa clinicamente evidente a distanza di 3 e 4 settimane, ma che è più precocemente segnalata da un progressivo aumento della concentrazione sierica di TSH. Nelle forme differenziate lo stimolo tireotropinico, agendo su eventuali cellule neoplastiche residue, potrebbe favorire la ripresa della malattia. Per questo motivo, oltre che per curare l'ipotiroidismo, è necessario instaurare una terapia ormonale (il farmaco abitualmente usato è la L-tiroxina) (3).

Sul paziente tiroidectomizzato l'ablazione del tessuto tiroideo residuo si effettua utilizzando il radioiodio (¹³¹I) in condizioni nelle quali sia garantita una captazione ottimale del radioisotopo, ovvero con livelli di TSH elevati (almeno > di 30 mU/l). L'iperstimolazione tireotropinica

può essere ottenuta in condizioni di ipotiroidismo sospendendo la terapia ormonale per 2-4 settimane con conseguenti effetti negativi quali spossatezza, depressione e aumento di peso (3).

La somministrazione di tireotropina alfa è un'alternativa alla sospensione della terapia ormonale per ottenere livelli di TSH adeguati alla radioterapia.

Efficacia clinica

Il principale studio valutato dal CHMP, non pubblicato, randomizzato, in aperto aveva come obiettivo primario di confrontare la sicurezza e la percentuale di ablazione registrata in seguito alla somministrazione di ^{131}I (alla dose di 100 mCi ^{131}I) in pazienti che avevano sospeso la terapia ormonale vs pazienti trattati con tireotropina alfa. Obiettivo secondario era esaminare la qualità della vita e paragonare la captazione e la ritenzione di ^{131}I nella tiroide e la sua clearance (4). I pazienti erano affetti da carcinoma papillare o follicolare allo stadio "T2, N0 o N1 e M0" o "T1, N1 e M0" secondo i criteri dell'American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer¹. I pazienti tiroidectomizzati venivano randomizzati nei due gruppi entro 14 giorni dall'intervento. Il primo gruppo (n=32) veniva trattato con tiroxina e quando il livello di TSH (dopo 4-6 settimane) era < 5mU/l si somministrava 0.8 mg di Thyrogen[®] im per 2 giorni consecutivi e quindi il giorno seguente la dose di ^{131}I ; il secondo gruppo (n=28) non veniva trattato con la terapia ormonale sostitutiva e quando il TSH raggiungeva livelli > di 25mU/l (4-6 settimane) si somministrava la dose di ^{131}I . Il successo dell'ablazione veniva valutato all'ottavo mese tramite *imaging* con iodio radioattivo e dosaggio della tireoglobulina sierica. L'end-point d'efficacia primario era "assenza di captazione visibile dello iodio radioattivo nella tiroide o se visibili inferiore allo 0.1% della dose somministrata" ed è stato raggiunto da tutti i pazienti. L'FDA ha però suggerito come criterio idoneo di valutazione la captazione non visibile di iodio. In questo caso l'end-point è stato raggiunto dall'85.7% dei pazienti del gruppo ipotiroideo (n=24) e dal 75% del gruppo eutiroideo (n=24). Il campione non era sufficientemente numeroso per dimostrare la non inferiorità del gruppo trattato con Thyrogen[®]. End-point d'efficacia secondario era valutare i valori di tireoglobulina in seguito alla stimolazione tramite Thyrogen[®] all'ottavo mese. Come livello di cut-off sono stati presi in esame due valori: 2 ng/l e 1 ng/l: il primo valore non è stato superato dall'86% dei pazienti del gruppo ipotiroideo e dal 96% del gruppo eutiroideo (la non inferiorità è stata dimostrata) mentre il secondo valore non è stato superato dall'86% dei pazienti del gruppo ipotiroideo e dall'83% del gruppo eutiroideo (la non inferiorità non è stata dimostrata).

La qualità della vita è stata valutata secondo due questionari, il primo generico (Short Form -36, SF36), il secondo specifico per l'ipotiroidismo (la scala Billewicz). I risultati del SF-36 sono stati statisticamente migliori per il gruppo eutiroideo in 5 su 8 argomenti, mentre relativamente alla scala Billewicz il gruppo ipotiroideo ha registrato durante le 4 settimane che precedevano l'ablazione un numero maggiore di eventi di intolleranza al freddo, aumento di peso, costipazione, movimenti lenti, cute fredda e gonfiore perioculare.

Riguardo i dati di cinetica dello radioiodio, la frazione di ^{131}I registrata ad ogni misurazione è stata maggiore per il gruppo ipotiroideo (es. a 48 h gruppo eutiroideo 6.5% vs 12.6% gruppo ipotiroideo) e conseguentemente il tempo medio di permanenza è stato più alto nel gruppo ipotiroideo (3.5 ± 1.63 h vs 2.3 ± 0.73 h). Lo studio non era però di potenza adeguata per determinare differenze.

Il CHMP ha inoltre valutato 4 studi e un report pubblicati sull'uso di Thyrogen[®] in aggiunta alla terapia con radioiodio. I 4 studi hanno compreso un totale di 185 pazienti, 57 di questi hanno ricevuto una dose > di 100mCi ^{131}I e 128 30mCi ^{131}I . I risultati riguardanti quest'ultimo sottogruppo di pazienti sono inferiori rispetto al gruppo trattato con una dose di 100mCi e ciò suggerisce che basse dosi di ^{131}I potrebbero essere meno efficaci in pazienti preparati con il Thyrogen[®] piuttosto che con la sospensione della terapia ormonale. Il CHMP conclude che dosi inferiori a 100mCi sono di efficacia non comprovata.

Tollerabilità

Il farmaco è generalmente ben tollerato e l'incidenza di eventi avversi è stata paragonabile nei due gruppi dello studio principale in tutti i periodi esaminati (dalla randomizzazione all'ablazione, dall'ablazione all'ottavo mese e dall'ablazione fino ai 7 giorni successivi). Nel periodo dell'ablazione e dei 7 giorni successivi gli eventi più comuni (in totale n=23) correlati al trattamento sono stati per il gruppo eutiroideo nausea (n=5), stanchezza (n=2) e perdita del gusto (n=3), per il gruppo ipotiroideo stanchezza (n=3), nausea e dolore osseo (n=2 per entrambi).

Conclusioni

L'unico studio di fase III, non pubblicato, che ha confrontato la tireotropina alfa vs la sospensione della terapia ormonale in pazienti a basso rischio tiroidectomizzati ha dimostrato che le due opzioni terapeutiche sono sovrapponibili relativamente agli end-point d'efficacia "captazione invisibile dello iodio radioattivo nella tiroide o se visibili inferiore allo 0,1% della dose somministrata" e "livelli di tireoglobina < ai 2 ng/ml" (la non inferiorità non è stata dimostrata valutando livelli di tireoglobina < a 1 ng/ml). Valutando unicamente i pazienti per i quali si è registrata una captazione invisibile dello iodio radioatti-

¹ T1: il tumore è di dimensioni ≤ 2 cm, limitato alla tiroide; T2: Il tumore è di dimensioni comprese tra 2 e 4 cm, limitato alla tiroide; N0: assenza di metastasi linfonodali; N1: metastasi nei linfonodi regionali; M0: assenza di metastasi a distanza (2).

vo l'end-point è stato raggiunto dall'85.7% del gruppo ipotiroidico e dal 75% del gruppo eutiroidico.

È da sottolineare che l'efficacia del farmaco è stata valutata su un numero limitato di pazienti (n=61).

Il farmaco, ben tollerato, consente di evitare un periodo di ipotiroidismo di 4-6 settimane, che si riflette nei risul-

tati positivi del SF-36 e della scala Billewicz. Il trattamento costa 688,76 €.

Il CHMP conclude che i risultati dello studio, nonostante la ridotta dimensione del campione e i conseguenti limiti statistici, sono clinicamente rilevanti per la popolazione oggetto dello studio alla dose stabilita di 100 mCi ¹³¹I.

BIBLIOGRAFIA

1. Thyrogen®, Riassunto caratteristiche del prodotto (Marzo 2005).
2. Carcinoma differenziato della tiroide, Linee guida SIE, AIFM e AIMN. Anno 2004.
3. Bonadonna G. et al. Medicina Oncologica 7ª edizione,

Masson Editore.

4. Tireotropina alfa (Thyrogen®) European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/thyrogen/Thyrogen.htm> (accesso il 10.01.06).

COSTO DEL TRATTAMENTO

PRINCIPIO ATTIVO

DOSAGGIO DA SCHEDE TECNICA

COSTO AL SSN*

Tireotropina alfa

Due dosi da 0,9 mg ogni 24 h

€ 688,76

* Prezzo ex factory IVA esclusa, luglio 2006.

ZINCO ACETATO

Specialità: Wilzin® (Orphan Europe)

Forma Farmaceutica: 250 cps 25 mg
250 cps 50 mg

Prezzo: € 278,64

€ 536,73

Prezzo da banca dati Farmadati giugno 2006

ATC: A16AX05

Categoria terapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo.

Classe PTN: H – OSP2

Indicazioni ministeriali: trattamento del morbo di Wilson.

Decisioni della CTR: farmaco inserito in PTORV (data valutazione: 11.04.06).

Commenti: Visti i dati di letteratura la Commissione stabilisce di inserire il farmaco nel Prontuario e sottolinea l'importanza di mettere a disposizione i trattamenti disponibili ai pazienti affetti da patologie rare.

ANALISI DELLA LETTERATURA

La malattia di Wilson (WD) è una patologia rara, ereditaria autosomica recessiva correlata al metabolismo del rame. La mutazione alla base della patologia interessa un gene che codifica per una adenosintrifosfatasi legante il rame (ATP7B); tale mutazione si traduce in una insufficiente escrezione epatica del rame e in un accumulo di questo metallo principalmente a livello del fegato, quindi del cervello, della cornea e del rene. La patologia è altresì caratterizzata da bassi livelli ematici di ceruloplasmina, proteina legante il rame nel siero.

L'eccesso di rame, conseguente alle alterazioni descritte, comporta una degenerazione cronica degli organi interessati. I segni clinici sono rappresentati da epatite, epatite cronica attiva associata a cirrosi o danno epatico acuto, sintomi neurologici e psichiatrici quali tremore, incoordinazione, distonia, rigidità, difficoltà dei movimenti, disartria e disfagia. Sono piuttosto frequenti anche alterazioni del comportamento.

La presentazione clinica della malattia di Wilson si osserva tipicamente nell'età adolescenziale, ma l'intervallo di età in cui la malattia si può manifestare è molto vasto (5-50 anni).

La terapia farmacologica va iniziata non appena viene stabilita la diagnosi della patologia anche se il paziente è asintomatico. Lo scopo della terapia è la deplezione degli eccessi di rame e la prevenzione di accumulo di rame e della tossicità ad esso correlata.

Ad oggi le terapie disponibili per il trattamento del morbo di Wilson sono la penicillamina, in commercio in Italia dal 1956, che agisce chelando il rame e aumentandone l'escrezione urinaria; altri farmaci, non disponibili però in Italia, sono due chelanti del rame, la trientina, utilizzata

nei pazienti intolleranti a penicillamina e il tetratiomolibdato per il trattamento iniziale della forma neurologica della malattia.

Lo zinco, come sale solfato o acetato, sembra essere una alternativa alla penicillamina efficace e ben tollerata. In Italia lo zinco acetato è in commercio da settembre del 2005, mentre lo zinco solfato è inserito nell'elenco di farmaci erogabili a carico del SSN secondo la legge 648 per l'indicazione "Morbo di Wilson nei pazienti intolleranti alla D-penicillamina e alla trientina" a partire da marzo 2000.

Lo zinco agisce inducendo la produzione di una metallothioneina intestinale, la quale determina un blocco dell'assorbimento del rame a livello della mucosa. Tale azione impedisce l'assorbimento sistemico del rame introdotto con il cibo e il riassorbimento di una larga quota del rame endogeno escreto nel lume intestinale.

Lo zinco deve essere assunto lontano dal cibo. L'inizio dell'effetto terapeutico e del controllo della patologia richiede generalmente un periodo lungo di circa 4-6 mesi e per questo il farmaco risulta indicato nel trattamento di mantenimento piuttosto che nel trattamento in acuto (1).

Efficacia clinica

I dati di efficacia e di sicurezza relativi allo zinco acetato nella malattia di Wilson provengono da studi non controllati e in aperto. Considerate la rarità della patologia e le alternative terapeutiche disponibili il disegno di tali studi è stato considerato accettabile per motivi etici e approvato da EMEA e FDA.

Lo studio principale valutato dall'EMEA ai fini della registrazione era uno studio in aperto, non controllato, in

cui venivano confrontati i valori di rame e lo stato clinico di ogni paziente rispetto al baseline (2).

Obiettivo di tale studio, condotto da Brewer, era di dimostrare la sicurezza e l'efficacia dello zinco nella terapia di mantenimento, nel prevenire l'accumulo e il riaccumulo di rame e nel prevenirne la tossicità.

Sono stati arruolati 148 pazienti, sia adulti che bambini. Di questi 31 erano asintomatici e 117 sintomatici (presenza di manifestazioni neurologiche o epatiche). Diciassette di questi pazienti sono stati considerati non valutabili dagli autori principalmente a causa di una scarsa aderenza alla terapia (2, 3).

La terapia di mantenimento con lo zinco è stata preceduta nell'85% dei pazienti sintomatici e nel 37% dei pazienti asintomatici da un trattamento chelante con penicillamina o tetratiomolibdato allo scopo di portare il rame a livelli non tossici prima di iniziare lo zinco.

Nell'89% dei pazienti adulti sintomatici la dose somministrata è stata di 50 mg/tid, nei rimanenti adulti sintomatici di 25 mg/tid (9%) o 50 mg/bid (2%). Tra i 12 pazienti pediatrici, 8 hanno ricevuto una dose di 50 mg/tid, 4 hanno ricevuto dosi di 25 mg/tid.

La durata media del trattamento è stata di 3.2 anni per i pazienti adulti sintomatici e 3.1 anni per gli asintomatici, quella del follow up di 4.8 anni.

Secondo una valutazione clinica dello sperimentatore non sono stati registrati casi di progressione della malattia nei pazienti trattati con lo zinco durante il periodo di follow up.

Un'analisi più oggettiva è stata condotta sulla base della misurazione dell'eliminazione urinaria del rame nelle 24 ore, della valutazione delle funzioni neurologiche, degli enzimi epatici, della bilirubina e dell'albumina. Un controllo adeguato della patologia è stato definito dall'autore come il raggiungimento di valori di escrezione urinaria del rame nelle 24 ore < 125 mcg e valori di "non ceruloplasmin plasma copper" (NCPC) \leq 25 mcg/die.

Dei 100 pazienti sintomatici valutabili, il 91% ha ottenuto un controllo metabolico adeguato entro il primo anno, il 5% entro il secondo anno mentre i restanti pazienti non hanno avuto un controllo adeguato. Tra i pazienti asintomatici adulti valutabili l'87% ha ottenuto un controllo metabolico adeguato durante il primo anno e il restante 13% entro il secondo anno.

Gli outcome neurologici, che hanno interessato 92 pazienti, sono stati esaminati mediante ripetute valutazioni del linguaggio e delle facoltà neurologiche mediante una scala a diversi punteggi. Tranne in un caso, il punteggio è rimasto stabile o addirittura si è potuto osservare un miglioramento. Inoltre, non si è verificato alcun evento neurologico nei pazienti asintomatici durante la terapia con zinco. Per quanto riguarda gli enzimi epatici, 11 pazienti su 148 hanno mostrato un aumento di ALT doppio rispetto al normale senza evidenza di normalizzazione successiva.

Popolazione pediatrica

Uno studio, presentato all'EMA da Brewer (4) su 34 pazienti pediatrici (17 sintomatici e 17 asintomatici) di età \leq

18 anni, prevedeva la somministrazione di dosi variabili di zinco a seconda dell'età e del peso. Dodici di questi pazienti rientrano tra quelli già riportati nello studio pilota presentato all'EMA (2). Le dosi utilizzate sono state di 25 mg/bid per bambini di età compresa tra 1-5 anni, 25 mg/tid per bambini tra i 6 e i 15 anni e peso < 57 kg, 50 mg/tid per pesi superiori o età maggiore di 16 anni.

Obiettivo dello studio era la valutazione della dose appropriata di zinco acetato e della sua efficacia nella terapia di mantenimento. Tutti i pazienti erano stati trattati in precedenza con una terapia chelante (penicillamina o trientina) che doveva però essere sospesa almeno due settimane prima dell'inizio del trattamento con lo zinco. La maggior parte di tali pazienti si presentavano allo studio già con un buon controllo del bilancio del rame.

La terapia con zinco ha determinato una riduzione statisticamente significativa della escrezione urinaria di rame, dei valori di NCPC e un miglioramento dei parametri epatici tra il primo anno di terapia e il valore al baseline. Gli autori hanno riportato, inoltre, un miglioramento statisticamente significativo nelle facoltà di linguaggio e nelle funzionalità neurologiche nel sottogruppo di pazienti con sintomi neurologici. L'unico evento avverso associato alla terapia è stato una lieve irritazione gastrica.

Un più recente studio (5) è stato condotto in Italia su 22 pazienti pediatrici asintomatici trattati con zinco acetato per un periodo di 10 anni. Il trattamento prevedeva la somministrazione di una dose di 25 mg/bid fino a 6 anni di età, 25 mg/tid tra i 7 ed i 16 anni comunque fino a 57 kg di peso, 50 mg/tid successivamente. Dopo dieci anni le variazioni di rame urinario e la riduzione dei livelli di enzimi epatici sono risultate statisticamente significative rispetto al baseline. Tutti i parametri istologici (steatosi, infiammazione, fibrosi) sono migliorati significativamente dopo il trattamento, così come il contenuto epatico di rame. Lo zinco non ha presentato effetti sfavorevoli sulla crescita. Gli autori hanno concluso che lo zinco dovrebbe essere considerato il trattamento di prima scelta dei pazienti pediatrici asintomatici.

Zinco solfato

Uno studio (6), **in aperto di confronto tra D-penicillamina e Zn solfato** è stato condotto su 67 pazienti per un periodo di follow-up di 12 anni. I pazienti sono stati suddivisi in sintomatici (sintomatologia epatica, psichiatrica, neurologica) e asintomatici.

I pazienti venivano assegnati dallo sperimentatore ad assumere D-penicillamina (34 pazienti) oppure Zn solfato (33 pazienti). Le caratteristiche al baseline dei due gruppi erano sovrapponibili tranne nel numero di pazienti asintomatici, più numerosi nel gruppo trattato con zinco.

La dose di D-penicillamina era compresa tra 1-1.5 g/die per le prime 2-3 settimane di trattamento, e veniva quindi ridotta a 0.75-1 g/die. Lo Zn solfato è stato somministrato in dosi di 0.6 - 0.8 mg/die. Se un paziente presentava un peggioramento clinico o uno scarso miglioramento, gli autori potevano decidere di variare la terapia passando da D-penicillamina a Zn o viceversa.

Quindici pazienti (44%) in trattamento con D-penicillamina sono passati a Zn, 10 pazienti a causa di eventi avversi e 5 per mancanza di miglioramento della patologia. Quattro pazienti in trattamento con Zn (12%) sono passati alla D-penicillamina, 2 per mancanza di miglioramento e 2 per effetti avversi. La differenza di percentuale di pazienti che hanno cambiato la terapia è risultata statisticamente significativa a favore dello zinco ($p < 0.003$).

L'analisi di efficacia condotta sulla popolazione che ha mantenuto lo stesso trattamento durante tutto il periodo di studio ha dimostrato una sostanziale sovrapponibilità dei due trattamenti. La proporzione dei pazienti con un esito clinico favorevole (ovvero quelli rimasti asintomatici o quelli migliorati) era simile nei due gruppi. Lo zinco, tuttavia, è risultato meglio tollerato.

Va segnalato che la durata media del trattamento con D-penicillamina è stata molto maggiore rispetto alla durata del trattamento con Zinco (6,3 anni vs 3,8 anni); tale differenza non è stata motivata dagli autori dello studio.

Vista la migliore tollerabilità rispetto alla D-penicillamina gli autori dello studio hanno concluso che lo zinco dovrebbe essere considerato il trattamento di scelta per il trattamento di mantenimento della malattia di Wilson nello stadio asintomatico e sintomatico con manifestazioni neurologiche. Sono necessari invece ulteriori dati per stabilire il trattamento di scelta nei pazienti con sintomi epatici.

Tollerabilità

L'evento avverso più comunemente registrato è stato l'irritazione gastrica; tale evento, generalmente di grado moderato, è associabile alla necessità di assumere il farmaco a digiuno. Non vi sono evidenze che lo zinco acetato causi eventi avversi seri in pazienti con malattia di Wilson se si escludono le complicanze ematologiche secondarie a un eccessivo depauperamento di rame. Il monitoraggio dei parametri di laboratorio è necessario per evitare il rischio di iperdosaggio e di carenza di rame, specialmente nelle pazienti gravide e nei bambini.

Altri effetti sono stati osservati da Brewer sugli enzimi pancreatici: un lieve aumento dei valori di lipasi, amilasi e

fosfatasi alcalina non collegati con alterazioni cliniche importanti e con ritorno alla normalità dopo 1 o 2 anni di trattamento. Sono stati registrati dei casi di alterazioni dei valori delle ALT e una riduzione del colesterolo HDL negli uomini.

Il farmaco è stato testato anche su un piccolo numero di pazienti gestanti. Dallo studio è emerso che la proporzione di aborto spontaneo è simile a quella della popolazione generale (10-15%). Lo zinco acetato va somministrato in pazienti in gravidanza solo se strettamente necessario tenendo conto, tuttavia, che è di estrema importanza mantenere un trattamento attivo per la patologia anche durante il periodo gestazionale.

Conclusioni

Lo zinco acetato agisce inducendo una metallotioneina intestinale e questa azione impedisce l'assorbimento del rame introdotto con il cibo e il riassorbimento del rame endogeno. Il farmaco, sulla base dei dati a disposizione, si è dimostrato efficace nella terapia di mantenimento della malattia di Wilson. La stabilizzazione degli effetti dello zinco sembra avvenire dopo 4-6 mesi di terapia; pertanto i pazienti sintomatici devono essere trattati, durante questo lasso di tempo, con altri farmaci: tetratio-molibdato, trientina (non in commercio in Italia) o penicillamina. Il farmaco si è dimostrato efficace anche nella popolazione pediatrica senza comportare effetti sfavorevoli sulla crescita. Gli unici dati di confronto con la penicillamina provengono da uno studio di piccole dimensioni, che non ha la potenza per stabilire reali differenze di efficacia tra i due trattamenti.

Gli eventi avversi causati dallo zinco sono generalmente di entità moderata e principalmente a carico del tratto gastrointestinale. In ogni caso è necessario un attento controllo dei parametri di laboratorio per evitare rischi di iperdosaggio e carenza di rame.

Il costo ospedaliero del farmaco è molto maggiore rispetto alla penicillamina già presente in PTORV. Oltre allo zinco acetato, è disponibile lo zinco solfato, presente nell'elenco dei farmaci erogabili a carico del SSN secondo la legge 648 per pazienti intolleranti a D-penicillamina e trientina.

BIBLIOGRAFIA

1. Brewer GJ. *Drugs* 2005; 19 (3): 185-192.
 2. Zinco Acetato (Wilzin®) European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2004. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Wilzim/Wilzin.htm> (accesso il 30.06.06).
 3. Brewer GJ, et al. *J Lab Clin Med* 1998; 132 (4): 264-278.
 4. Brewer GJ, et al. *J Lab Clin Med* 2001; 137 (3): 191-198.
 5. Marcellini M, et al. *J Lab Clin Med* 2005; 145 (3): 139-143.
 6. Czlonkowska A, et al. *J Neurol* 1996; 243: 269-273.
-

COSTI DEL TRATTAMENTO

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDE TECNICA PER UN ADULTO	COSTO/DIE AL PUBBLICO	COSTO/DIE AL SSN
Zinco Acetato	50 mg per 3-5 volte die	€ 6,44 - € 10,73	€ 3,90 - € 6,75*
Penicillamina	1200 mg - 1500 mg	€ 1,15 - € 1,44	€ 0,52 - € 0,65**

Prezzi al pubblico da banca dati Farmadati giugno 2006

* Prezzo massimo di cessione al SSN ex factory IVA esclusa, fornito dalla ditta - giugno 2006

** Prezzo massimo di cessione al SSN pari al 50% del prezzo al pubblico IVA esclusa, fornito dalla ditta - giugno 2006

Il progetto della Regione Veneto di classificazione dei dispositivi medici secondo CND (2° parte)

Con D.M. del 22 settembre 2005, pubblicato sul supplemento della G.U. n. 286 del 9 dicembre 2005, viene approvata la Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici CND.

In questo numero, come anticipato nel precedente bollettino, viene descritto il progetto regionale di classificazione dei dispositivi medici (dm) avviato dalla Regione Veneto con l'obiettivo principale di codificare i dm utilizzati in tutte le Aziende Sanitarie e Ospedaliere del Veneto secondo la classificazione nazionale CND. Seguirà una seconda fase in cui le tipologie dei dm della codifica nazionale, ove necessario, verranno ulteriormente dettagliate ed esplose al fine di realizzare una classificazione regionale CRD.

La Regione Veneto ha avviato il progetto di Classificazione regionale dei dispositivi medici per ottemperare agli obblighi di legge previsti dall'articolo 57 della legge 289/2002, che impone l'uso della CND ai fini degli adempimenti informativi delle Aziende Sanitarie.

Per agevolare le attività di classificazione dei dm in uso nelle Aziende Sanitarie del Veneto (ASL) il lavoro è stato ripartito in 6 aree vaste provinciali, come riportato nella tabella 1.

In ogni area vasta un responsabile coordina le attività del

Tabella 1

Area Vasta	Categorie DM	Descrizione categorie assegnate
Belluno	A	Dispositivi da somministrazione, prelievo e raccolta
	B	Dispositivi per emotrasfusione ed ematologia
	M	Dispositivi per medicazioni
Padova-Rovigo	R	Dispositivi per apparato respiratorio e anestesia
	C	Dispositivi per apparato cardiocircolatorio
	N	Dispositivi per il sistema nervoso e midollare
Treviso	S	Prodotti per sterilizzazione
	T	Dispositivi di protezione e ausili per incontinenza (d.l. 46/97)
	U	Dispositivi per apparato urogenitale
Venezia	P	Dispositivi protesici e prodotti per osteosintesi
Vicenza	D	Disinfettanti, antisettici e proteolitici
	V	Dispositivi vari
	F	Dispositivi per dialisi, emofiltrazione ed emodiafiltrazione
Verona	H	Dispositivi da sutura
	K	Dispositivi per chirurgia mini-invasiva ed elettrochirurgia
	Q	Dispositivi per odontoiatria, oftalmologia, otorinolaringoiatria
	G	Dispositivi per apparato gastro-intestinale
	J	Dispositivi impiantabili attivi

Tabella 2: Tracciato record aziendale

- ASL
- CND
- descrizione CND
- codice del prodotto interno all'ASL
- descrizione del prodotto interno all'A.S.
- ragione sociale del fornitore
- partita iva/cod fiscale
- codice prodotto del fornitore
- nome commerciale del prodotto
- unità di misura
- note

Tabella 3: Tracciato record regionale

- CND
- descrizione nazionale
- CRD
- descrizione regionale
- codice progressivo regionale
- misure
- ragione sociale del produttore
- partita iva del produttore
- codice REF
- ragione sociale del fornitore
- nome commerciale del prodotto
- codice prodotto del fornitore
- unità di misura

gruppo di lavoro provinciale composto da referenti delle singole ASL, da un collaboratore per l'analisi dei dati e da eventuali altre professionalità che si ritengono necessarie per la codifica di specifici dispositivi.

Ogni singola ASL avrà un referente che a sua volta costituirà un **gruppo di lavoro aziendale** con un provveditore, un farmacista, un informatico ed eventuali altre professionalità.

Il lavoro è stato organizzato in diverse fasi. Dopo un iniziale adeguamento dei sistemi informativi aziendali è stato richiesto ai Centri Elaborazione Dati (CED) di implementare le anagrafiche dei prodotti requisiti. Ogni Azienda dovrà associare il codice del prodotto attribuito dal fornitore alla codifica CND per i dispositivi medici delle categorie assegnate, per ottenere un **tracciato record aziendale** (tabella 2).

Dopo integrazione con eventuali informazioni mancanti verrà validato dal gruppo provinciale di riferimento il **tracciato record provinciale** che conterrà ulteriori campi necessari alla definizione in dettaglio delle caratteristiche dei prodotti, contribuendo così alla definizione della codifica regionale CRD.

Il gruppo regionale completerà il lavoro di classificazione e codifica per tutte le categorie di dispositivi medici e lo restituirà a tutte le Aziende sanitarie secondo il **tracciato record regionale**, come riportato in tabella 3.

In questo modo con il trasferimento del tracciato record regionale, da tutte le ASL del Veneto verranno acquisite le informazioni necessarie per trans-codificare tutti i dm in uso nella propria azienda e costituire un repertorio aziendale.

La codifica dei repertori delle singole ASL sulla base di una condivisa metodologia consente la realizzazione del **repertorio unico regionale** all'interno del quale i dm si troveranno raggruppati per categorie omogenee sulla base delle loro caratteristiche.

L'adozione di una uniformità di linguaggio è determinante ai fini della confrontabilità dei prodotti e dell'appropriatezza dell'utilizzo, con ottimizzazione delle risorse.

Il repertorio unico regionale si configura strumento indispensabile per il governo della spesa sanitaria, razionalizzando gli acquisti da parte del SSN, attraverso la semplificazione dei processi, la definizione dei prezzi di riferimento ed il monitoraggio della spesa per dm.

A livello nazionale la rilevazione dei dati relativi alla spesa sanitaria per categorie CND e la comparazione tra realtà sanitarie simili, quali Regioni e Aziende Sanitarie locali consentirà l'attivazione dell'Osservatorio dei consumi e della spesa regionale e nazionale per dispositivi medici.

BIBLIOGRAFIA

1. Deliberazione della Giunta n° 1956 del 20/06/2006.

2. Decreto Ministeriale del 22 settembre - G.U. n° 286 del 09/12/2005.

Sperimentazione clinica e bambini

La sperimentazione clinica in pediatria ha portato a miglioramenti significativi nelle condizioni di salute dei bambini. Un esempio molto noto è la leucemia linfoblastica acuta pediatrica, nella quale la sopravvivenza a cinque anni è passata dal 25% a più del 70% grazie ai risultati di trial multicentrici (1). Purtroppo, poichè i trial condotti in pediatria sono generalmente pochi, scarseggiano i casi come quello appena descritto: la lista di patologie con sufficiente ricerca clinica in pediatria non è lunga ed è limitata ad alcune malattie tipiche dell'infanzia, soprattutto in ambito oncologico. Di conseguenza, molti interventi terapeutici inefficaci, se non anche dannosi, vengono utilizzati nel bambino prima di essere appropriatamente valutati in sperimentazioni cliniche; allo stesso tempo, terapie potenzialmente utili subiscono un ritardo nell'entrata nella pratica clinica.

In assenza di studi specifici nei bambini, i medici, le famiglie e le autorità regolatorie, devono estrapolare i risultati dagli studi sugli adulti. Tuttavia, questa estrapolazione risulta spesso inappropriata, perchè la popolazione pediatrica è affetta da quadri patologici differenti, metabolizza i farmaci in maniera diversa, e ciò risulta in una risposta al trattamento diversa da quella dell'adulto.

Il quadro normativo USA

L'importanza della sperimentazione clinica in pediatria viene riconosciuta da tutto il mondo scientifico, dalle società professionali e dalle autorità regolatorie. Negli Stati Uniti, nel 1998 la Food and Drug Administration (FDA) ha emanato la "Pediatric Rule", che imponeva la produzione di evidenze scientifiche da RCT prima che nuove terapie o nuove indicazioni per terapie già registrate fossero approvate per l'uso in pediatria. Allo stesso tempo il Governo americano tentò di incentivare le ditte farmaceutiche a sviluppare farmaci in pediatria, introducendo il FDA Modernization Act (FDAMA), "Pediatric Exclusivity Provision" (Novembre 1997 – Dicembre 2001) successivamente prorogato come Best Pharmaceutical for Children nel 2002 (2). Questa legge forniva un'estensione dell'esclusiva di mercato di 6 mesi a brevetti già esistenti di prodotti che venivano testati nel bambino.

Come risultato di questi cambiamenti legislativi, negli Stati Uniti sono stati condotti un numero maggiore di trial in pediatria nei successivi cinque anni all'applicazione della normativa che nei precedenti 30. Tuttavia, la Pediatric Exclusivity Provision era destinata a fallire, in quanto le ditte farmaceutiche, nell'applicazione pratica, si sono focalizzate su farmaci con un ampio mercato nell'adulto. Di conseguenza, da un lato la popolazione pediatrica non ha beneficiato di studi per malattie frequenti nell'infanzia, dall'altro, per i farmaci in questione, i pazienti adulti hanno dovuto pagare un prezzo più alto per un periodo più lungo, a causa dell'estensione del brevetto.

Quindi, il governo americano ha istituito un fondo pub-

blico per testare farmaci con brevetto scaduto e non, per i quali sono necessarie maggiori informazioni sull'utilizzo pediatrico.

In seguito, la Pediatric Rule è stata eliminata: è stata infatti contestata l'autorità della FDA di obbligare le ditte farmaceutiche a testare i propri farmaci nei bambini.

Il 03/12/2003 è diventato legge negli Stati Uniti il "Pediatric Research Equity Act" (PREA), un documento che rappresenta il più recente tentativo di risolvere la carenza di informazioni sull'uso pediatrico riscontrata nell'etichettatura/registrazione dei farmaci (3). Il PREA prevede che tutte le richieste di registrazione di: nuovi principi attivi, nuove indicazioni terapeutiche, nuovi dosaggi, nuovi schemi di dosaggio o nuove vie di somministrazione, riportino informazioni raccolte nella popolazione pediatrica, a meno che il richiedente non abbia ottenuto dalla FDA una rinuncia alla verifica o un rinvio della stessa. La normativa si applica solo ai farmaci ed ai prodotti biologici sviluppati per il trattamento di patologie o di condizioni che si manifestano sia negli adulti che nella popolazione pediatrica.

Il quadro normativo Europeo

Anche l'Unione Europea ha riconosciuto la necessità della conduzione delle sperimentazioni in pediatria, e ha deciso di dotarsi di mezzi efficaci per sostenere lo sviluppo di medicinali per uso pediatrico.

È per questo che nel 2000, l'Health Council della Unione Europea ha incaricato la Commissione Europea di sviluppare incentivi simili a quelli degli Stati Uniti, al fine di assicurare che i farmaci (sia i nuovi che gli esistenti) fossero idonei all'uso pediatrico. Tale iniziativa è denominata "Better medicines for children". A questo è seguito un periodo di consultazioni, che ha portato alla stesura di un draft di regolamento.

Alla fine del 2005 il Consiglio dei Ministri della Salute dell'Unione Europea ha adottato la proposta di regolamento europeo sui medicinali per uso pediatrico (4). Tale proposta è articolata in una serie di tematiche, le principali riassunte nel riquadro (5).

A questa iniziativa, che entrerà in vigore al più tardi nel 2007, si aggiungono i documenti elaborati dal CPMP: in particolare, il documento sulle formulazioni pediatriche fa il punto sulle peculiari necessità delle formulazioni destinate ai bambini (6), mentre il documento sui trial nelle piccole popolazioni affronta le problematiche metodologiche legate alla conduzione di trial in gruppi poco numerosi (7).

Il contesto della ricerca in pediatria in Europa si arricchisce anche di reti di ricercatori (8). In Inghilterra il Department of Health ha istituito e finanziato il Medicine for Children Research Network (9). La rete comprende 6 reti

Tematiche principali del Regolamento Europeo sui medicinali per uso pediatrico

Comitato pediatrico e piani di indagine pediatrica	Viene istituito un comitato multidisciplinare che sarà responsabile della valutazione e dell'approvazione dei piani di indagine pediatrica (PIP)
Autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (AICUP)	Si avvale delle attuali procedure di autorizzazione, ma è destinata specificatamente ai medicinali sviluppati esclusivamente per uso pediatrico
Incentivi	Meccanismo per le aziende produttrici che permetta di sviluppare ricerche e studi clinici appositi. Viene prolungata di 6 mesi la validità del brevetto o certificato di protezione.
Promozione della ricerca	Istituzione di un programma europeo specifico per la ricerca sui medicinali a favore dei bambini (MICE; Medicines Investigations for the Children in Europe)
Informazioni sull'uso dei medicinali in campo pediatrico	Istituzione di un inventario delle esigenze terapeutiche sulla base dei dati raccolti dagli stati membri

locali di ricercatori, coordinati da Liverpool, con la potenzialità di arruolare pazienti da una popolazione pediatrica di 5 milioni. L'obiettivo di questa rete è quello di condurre ricerca in pediatria di alto livello, e di divulgare le conoscenze provenienti dai trial.

Inoltre, l'istituzione di un registro specifico dei trial in pediatria (10) finanziato dalla Comunità Europea è un altro strumento importante per rendere trasparente la ricerca in questo ambito e per favorire la conduzione di studi di alta qualità.

Le problematiche metodologiche della sperimentazione pediatrica

Alla luce di una legislazione che sta tentando di incentivare la sperimentazione in pediatria, è comunque difficile mantenere un equilibrio fra la necessità di salvaguardare la salute di ogni singolo bambino e l'obbligo della società di facilitare la ricerca che risulterà in un miglioramento della salute della popolazione pediatrica. Nel considerare la partecipazione ad una sperimentazione, i genitori e i pediatri sono solitamente più preoccupati dei rischi e benefici dei singoli bambini piuttosto che del beneficio globale per la società.

Inoltre, esiste una scarsa comprensione della metodologia della ricerca da parte dei genitori, come, ad esempio, il razionale della allocazione randomizzata dei trattamenti e l'uso del placebo.

I familiari comprendono con difficoltà anche il processo di informazione e consenso informato, affrontando il modulo di consenso con timore.

Una recente review sugli studi clinici pubblicati in pediatria, evidenzia come la maggior parte degli studi sia monocentrico (75%), pressoché la metà sia in doppio cieco (53%) e di fase III (79%). Di questi ultimi, il 67% utilizza il placebo come controllo (11).

La sperimentazione in Pediatria della Regione Veneto

Sono stati analizzati i dati inseriti nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali dell'AI-FA, relativamente all'attività di ricerca svolta nella Regione Veneto (accesso il 24/5/2006). In Veneto risultano operanti 24 Comitati Etici. Di questi, 13 Comitati prevedono un pediatra come componente.

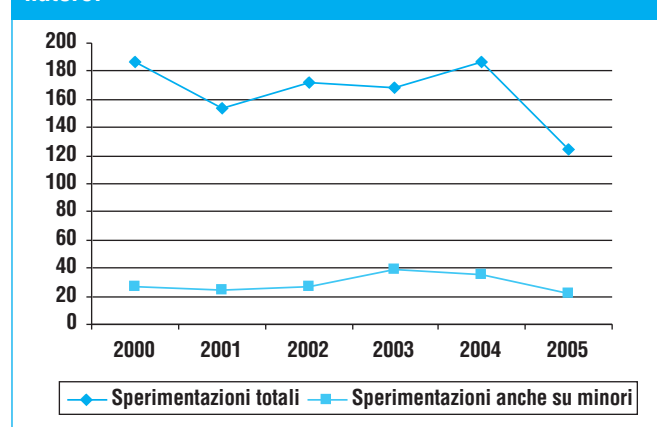
In particolare, si sono selezionate le sperimentazioni valutate dai Comitati Etici veneti per le quali il Comitato coordinatore abbia espresso il proprio giudizio nel periodo 2000-2005. Da questo gruppo di sperimentazioni, sono state scelte le sperimentazioni che hanno coinvolto anche pazienti minorenni (da zero a 18 anni).

Da questa analisi è risultato che nel Veneto, nel periodo considerato, sono state valutate complessivamente 992 diverse sperimentazioni cliniche; di queste, 175 hanno previsto l'arruolamento anche (non esclusivamente) di pazienti minorenni (17.6%), mentre 64 (6.5% del totale) sono state condotte esclusivamente nella popolazione pediatrica. Mentre il trend per le sperimentazioni cliniche con farmaci in generale è abbastanza variabile, per quelle che coinvolgono anche bambini si osserva un incremento nel 2003-2004, seguito da una diminuzione nel 2005 (Figura 1).

Alle 175 diverse sperimentazioni cliniche che coinvolgono anche pazienti pediatrici, corrispondono 181 diversi pareri dei Comitati Etici del Veneto, suddivisi come riportato in Tabella 1.

Operando un confronto delle principali caratteristiche metodologiche delle sperimentazioni che coinvolgono anche pazienti pediatrici e le sperimentazioni totali (Tabella 2), nel primo gruppo si riscontra una maggiore presenza

Figura 1: Numero di sperimentazioni in Veneto per anno di rilascio della valutazione da parte del CE del centro coordinatore.



di studi di fase II (28% vs. 23.4%), meno studi randomizzati (69.1% vs. 77.7%), più studi che coinvolgono volontari sani (4.6% vs. 1.8%) e monocentrici (9,1% vs. 5.3%). Il dato sulle sperimentazioni monocentriche è molto più basso di quello riscontrato in letteratura (11). L'industria farmaceutica è meno interessata a proporre studi anche sulla popolazione pediatrica (77.1% vs. 84.4%, Figura 2), mentre più frequenti sono studi promossi dalle strutture pubbliche o da strutture di ricerca.

Alcune di queste differenze sono facilmente giustificabili se si correlano a problematiche proprie della popolazione pediatrica, che possono essere etiche (ad esempio, la randomizzazione) o metodologiche (studi piccoli, e quindi monocentrici, legati ad un bisogno specifico del centro sperimentale). Per quanto concerne la più elevata percentuale di studi su volontari sani, questo si spiega grazie alla peculiare situazione in Veneto, dove, nel periodo considerato, era presente una unità di farmacologia (di Glaxo-SmithKline), che conduceva studi di fase precoce, alcuni dei quali coinvolgenti anche soggetti minorenni.

Tabella 1: Numero di valutazioni per singolo Comitato Etico veneto, sperimentazioni che coinvolgono anche pazienti minorenni (n = 175)

ASL/ AO	N. valutazioni	%
AO Padova	66	36,5
AO Verona	33	18,2
AULSS 6 Vicenza	14	7,7
AULSS 12 Veneziana	9	5,0
AULSS 15 Alta Padovana	8	4,4
AULSS 9 Treviso	7	3,9
AULSS 22 Bussolengo	7	3,9
AULSS 13 Mirano	6	3,3
AULSS 3 Bassano	5	2,8
AULSS 21 Legnago	4	2,2
AULSS 17 Monselice	4	2,2
AULSS 8 Asolo	3	1,7
AULSS 7 Pieve di Soligo	3	1,7
AULSS 18 Rovigo	2	1,1
AULSS 16 Padova	2	1,1
AULSS 20 Verona	2	1,1
AULSS 10 San Donà	2	1,1
AULSS 5 Ovest Vicentino	2	1,1
AULSS 1 Belluno	1	0,6
AULSS 4 Alto Vicentino	1	0,6
AULSS 14 Chioggia	0	0,0
AULSS 2 Feltre	0	0,0
Ospedale Sacro Cuore Negrar	0	0,0
AULSS 19 Adria	0	0,0
Totale	181	100

Come atteso, le aree terapeutiche oggetto di sperimentazione non sono sovrapponibili a quelle del mondo anche adulto. Le principali differenze si riscontrano nelle seguenti aree: malattie dell'apparato respiratorio (14.9% vs. 5.9% nell'adulto), oncologia (17.7% vs. 21.4%), ematologia (4.6% vs. 2.4%), cardiologia (6.9% vs. 15%).

Si sono poi analizzate le caratteristiche metodologiche dei 64 studi condotti esclusivamente nella popolazione pediatrica in Veneto nel periodo considerato. Dei 64 studi, 60 sono risultati multicentrici (93.7%), e 41 (64.1%) sono risultati controllati. Le caratteristiche metodologi-

Tabella 2: Confronto delle principali caratteristiche metodologiche degli studi valutati in Veneto nel periodo 2000-2005, con arruolamento anche su minorenni (n = 175) vs. totale sperimentazioni (n = 992)

Caratteristiche metodologiche	% Sperimentazioni anche su minorenni (n = 175)	% totale sperimentazioni (n = 992)
Fase		
I	0	0
II	28,0	23,4
III	60,6	66,6
IV	9,1	8,8
Bioequivalenza/ biodisponibilità	2,3	1,2
Randomizzazione		
Si	69,1	77,7
No	30,9	22,2
Diffusione		
Multicentrico	90,9	94,7
Monocentrico	9,1	5,3
Tipologia soggetti		
Pazienti	94,2	96,9
Volontari sani	4,6	1,8
Pazienti e volontari sani	0,6	0,1
Dato non disponibile	0,6	1,2

Figura 2: Promotore della ricerca: confronto fra il dato relativo alle sperimentazioni che coinvolgono anche minorenni (n = 175) ed il dato generale (n = 992), Regione Veneto

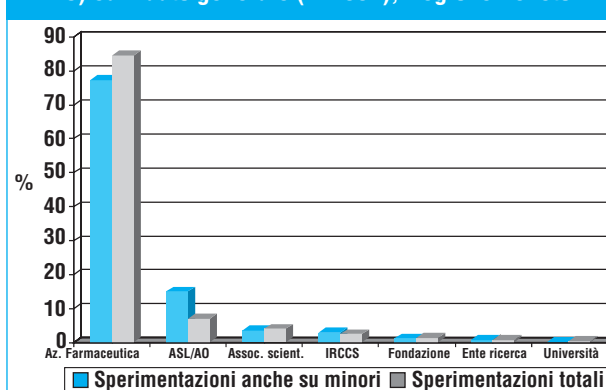


Tabella 3: Area terapeutica: confronto fra il dato relativo alle sperimentazioni che coinvolgono anche minorenni (n = 175) ed il dato generale (n = 992), Regione Veneto

Area terapeutica	% Sperimentazioni anche su minorenni (n = 175)	% totale sperimentazioni (n = 992)
Oncologia	17,7	21,4
Malattie dell'apparato respiratorio	14,9	5,9
Immunologia e malattie infettive	12,6	9,0
Neurologia	9,7	8,4
Endocrinologia	8,0	5,7
Cardiologia/malattie vascolari	6,9	15,0
Gastroenterologia	6,3	8,4
Ematologia	4,6	2,4
Nefrologia/urologia	4,0	4,9
Psichiatria/psicologia	3,4	4,5
Dermatologia/chirurgia plastica	2,9	2,2
Malattie dell'apparato muscolo-scheletrico	2,9	3,4
Altro	6,1	8,8
Totale	100	100

Tabella 4: Principali caratteristiche metodologiche degli studi controllati approvati in Veneto nel periodo 2000-2005 condotti esclusivamente nella popolazione pediatrica (n = 41)

Caratteristiche metodologiche	N Sperimentazioni esclusivamente su minorenni (n = 41)	% totale sperimentazioni (n = 41)
Randomizzazione		
Si	38	92,7
No	3	7,3
Metodo di controllo		
Aperto	17	41,5
Cieco	2	4,9
Doppio Cieco	19	46,3
Doppio cieco + aperto	1	2,4
Tipo di controllo		
Placebo	14	34,1
Altro farmaco	11	26,8
Altro	9	21,9
Nessun trattamento	1	2,4
Stesso farmaco	1	2,4
diverso dosaggio		
Placebo + stesso farmaco	1	2,4
diverso dosaggio		

che degli studi controllati sono riportate in Tabella 4. La maggior parte degli studi risulta randomizzato (92.7%) e quasi la metà in doppio cieco (46.3%). Abbastanza diffuso risulta anche l'utilizzo del placebo (34.1%).

Conclusioni

C'è la necessità di condurre trial clinici in pediatria, per assicurare a questa fragile popolazione delle strategie terapeutiche adeguate.

Molto c'è ancora da fare a livello di formazione ed informazione, sia della comunità medica che dell'opinione pubblica, affinché gli ostacoli necessariamente presenti nella conduzione di tali studi vengano opportunamente soppesati ai vantaggi relativi ai dati generati dagli studi stessi.

È confortante verificare che le autorità regolatorie, con le nuove disposizioni legislative, stiano venendo incontro a tali necessità.

REFERENZE

1. Caldwell PHY et al. Clinical trials in children. Lancet 2004; 364: 803-811.
2. 107th Congress of the United States of America. Best Pharmaceutical for Children Act, S.1789 109. <http://www.fda.gov/cder/pediatric/PL107-109.pdf>.
3. FDA: guidance for industry: how to comply with the Pediatric Research Equity act Draft Guidance, September 2005.
4. Consiglio Posizione Comune (Ce) N. 7/2006 definita dal Consiglio il 10 marzo 2006 in vista dell'adozione del regolamento (CE) n. .../2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del..., relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004. G. U. Unione Europea 7/6/2006.
5. Anonymous. Regolamento europeo dei farmaci pediatrici. BIF 2005; 5-6: 201-2.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Reflection Paper: Formulations Of Choice For The Paediatric Population, EMEA/CHMP/PEG/194810/2005, June 2005.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline On Clinical Trials In Small Populations, CHMP/EWP/83561/2005, Draft, March 2005
8. Sutcliffe AG, Wong ICK. Rational prescribing for children. BMJ 2006; 332: 1464-5.
9. www.mcrn.org.uk (Medicine for Children Research Network), accesso 30 Giugno 2006.
10. <http://www.dec-net.org/>, accesso 30 Giugno 2006.
11. Sammons HM, Choonara I. Clinical trials of medication in children, 1996-2002. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 165-7.

Nuove regole per il sangue

La normativa che disciplina i requisiti di qualità e sicurezza di tutti i processi di raccolta, lavorazione e distribuzione del sangue umano e quella relativa alle attività trasfusionali e alla produzione di emoderivati in ambito nazionale è stata totalmente rinnovata nel 2005 dal Decreto Legislativo 191/2005 (1) e dalla Legge 219/2005 (2).

DL 191/2005

Con questo Decreto l'Italia ha uniformato la propria normativa ai due principali requisiti contenuti nella Direttiva 2002/98 del Parlamento Europeo in materia di trasfusioni di sangue umano: *qualità e sicurezza*. Dall'ambito di applicazione del Decreto vengono escluse le cellule staminali del sangue. Finalità del Decreto è quella di "assicurare un elevato livello di protezione della salute umana".

Innanzitutto le attività relative ad ogni procedimento concernente il sangue umano dovranno essere effettuate esclusivamente da Servizi trasfusionali autorizzati e accreditati a livello regionale. Ciascun Servizio trasfusionale fa capo ad un responsabile che deve rispondere a delle condizioni minime di qualificazione ed ha tutta una serie di responsabilità tra cui quella di garantire la conformità di ciascuna unità di sangue alla normativa vigente e assicurare che il servizio trasfusionale soddisfi i requisiti previsti dal Decreto. Per il personale coinvolto nel processo trasfusionale viene prevista una specifica qualificazione professionale, nonché l'obbligo di una adeguata formazione periodicamente aggiornata.

È codificata un'attività ispettiva regionale da effettuarsi con cadenza almeno biennale.

Ogni centro ematologico dovrà rispondere ad un sistema di qualità, basato sui principi di buona pratica operativa e sulla normativa vigente; dovrà, inoltre, essere posta in essere un'attività di documentazione e di tenuta di registri.

Un punto di grande interesse è quello della *emovigilanza* e della *tracciabilità del percorso del sangue e dei suoi componenti*: viene prevista una esplicita *tracciabilità* dal donatore al ricevente e viceversa, mediante un sistema di identificazione 'di ogni singola donazione di sangue e di ciascuna unità di sangue o di emocomponenti'.

Per quanto concerne il sangue (o suoi componenti) importato

da Paesi terzi, si stabilisce che venga garantito un sistema di pari tracciabilità del suo percorso.

I dati necessari per una completa tracciabilità sono da conservarsi per un periodo pari almeno a 30 anni.

Grande rilevanza viene attribuita alla notifica di *incidenti gravi*¹ e *reazioni indesiderate gravi*² connessi alle varie operazioni (raccolta, lavorazione, controllo, conservazione e distribuzione del sangue e suoi componenti). I servizi trasfusionali devono stabilire una "procedura accurata, efficace e verificabile per ritirare dalla distribuzione il sangue e gli emocomponenti associati (all'incidente o alla reazione)".

Alla protezione dei dati e tutela della riservatezza viene dedicato un apposito articolo, che prevede l'anonimizzazione di "tutti i dati, comprese le informazioni di carattere genetico, a cui hanno accesso terzi, in modo tale che il donatore non sia più identificabile".

La normativa si applica anche a tutte le procedure connesse a sangue e plasma da utilizzare per la produzione di medicinali.

LEGGE 219/2005

Con questa legge viene rivista completamente la disciplina dettata dalla legge 107 del 1990. La legge disciplina le attività trasfusionali, riguardanti la promozione della donazione di sangue, la raccolta di sangue intero, degli emocomponenti e delle cellule staminali emopoietiche autologhe, omologhe e cordonali, il frazionamento, la validazione, la conservazione e la distribuzione del sangue. Vengono altresì regolamentate le attività di medicina trasfusionale e la produzione di emoderivati.

Finalità della legge sono costituite dal raggiungimento dell'autosufficienza nazionale e regionale, dal conseguimento di condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, da una tutela più efficace della salute del cittadino e dallo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue, di specifici programmi di diagnosi e cura per pazienti particolari.

La legge prevede che le attività trasfusionali rientrino nei livelli essenziali di assistenza sanitaria ed i relativi costi siano a carico del Servizio Sanitario Nazionale. La donazione di sangue, emocomponenti, cellule staminali emopoietiche periferiche e da cordone ombelicale costituisce un atto gratuito che

¹ Per 'incidente grave' deve intendersi 'qualunque evento negativo' collegato alle diverse operazioni (raccolta, controllo, lavorazione, conservazione, distribuzione e assegnazione) concernenti il sangue e suoi componenti, che possa provocare 'la morte o determinare condizioni suscettibili di mettere in pericolo la vita o di produrre invalidità o incapacità del donatore o del paziente o che ne determina o prolunga l'ospedalizzazione o la morbilità'.

² Una 'reazione indesiderata grave' si verifica in caso di 'risposta inattesa del donatore o del paziente, connessa con la raccolta o la trasfusione di sangue o emocomponenti, che provoca la morte o mette in pericolo la vita' o, come già detto innanzi, produce invalidità o incapacità del donatore o paziente, determinando o prolungando l'ospedalizzazione o la morbilità.

non può essere fonte di profitto, con una sanzione penale in caso di infrazione. Sangue e derivati possono essere donati anche dai minorenni previa autorizzazione di chi esercita la patria potestà.

Il Ministero della Salute svolge funzioni di indirizzo e programmazione. In accordo con la Conferenza Stato Regioni definisce annualmente il programma di autosufficienza nazionale, con indicazioni del fabbisogno, della produzione, dei tariffe per la compensazione tra regioni e dei livelli di importazione ed esportazione. Provvede inoltre ad istituire con apposito Decreto una rete nazionale di banche per la conservazione di cordoni ombelicali a fini di trapianto (nelle more dell'emanazione del Decreto il Ministero ha emanato in data 13.4.2006 – GU 106 del 9.5.2006 – una apposita ordinanza della durata di un anno).

Le Regioni promuovono la donazione di sangue ed emocomponenti, definiscono annualmente il programma di autosufficienza regionale, effettuano attività di monitoraggio sui consumi di sangue ed ispettive sui servizi trasfusionali ed istituiscono il sistema informativo regionale dei servizi trasfusionali, in accordo con quello nazionale.

Le associazioni dei donatori e le relative federazioni concorrono ai fini istituzionali del Servizio Sanitario Nazionale attraverso la formazione e lo sviluppo della donazione. Previa autorizzazione della regione competente, le associazioni possono organizzare e gestire singolarmente unità di raccolta; sono tenute a comunicare alle strutture territoriali competenti gli elenchi dei propri iscritti e a tenere aggiornati gli schedari. Verranno stipulate convenzioni che individuino anche le tariffe di rimborso delle attività associative; le associazioni non saranno soggette ad imposizione fiscale. Alle associazioni viene garantita la più ampia partecipazione alla programmazione re-

gionale e locale delle attività trasfusionali.

Presso l'Istituto Superiore di Sanità viene istituito il **Centro Nazionale Sangue**, struttura dedicata al raggiungimento degli obiettivi di autosufficienza nazionale e al supporto nel coordinamento delle attività trasfusionali sul territorio nazionale. È altresì prevista l'istituzione di una **Consulta tecnica permanente** per il sistema trasfusionale, con funzioni consultive, presieduta dal Ministro della Salute e costituita dai responsabili delle varie strutture di coordinamento, da rappresentanti delle associazioni di donatori maggiormente rappresentative, da rappresentanti di pazienti politrasfusi e delle società scientifiche di settore.

Presso le aziende sanitarie è istituito il **Comitato Ospedaliero per il buon uso del sangue e delle cellule staminali da sangue cordonale**, con il compito di promuovere la razionalizzazione dei consumi a livello locale.

Particolare attenzione viene dedicata alle attività di produzione di farmaci emoderivati. Le Regioni stipuleranno accordi, regolati da uno schema di convenzione nazionale, con i centri e le aziende adibite alla lavorazione del plasma raccolto in Italia, che devono essere dotati di adeguate dimensioni, essere ad avanzata tecnologia ed avere i propri stabilimenti sul territorio dell'Unione Europea. Gli emoderivati destinati al fabbisogno nazionale dovranno derivare da plasma esclusivamente raccolto in Italia. Le aziende dovranno mantenere la documentazione relativa alla tracciabilità.

Per i Servizi trasfusionali viene prevista la definizione di requisiti di accreditamento, che dovrà poi venire periodicamente rinnovato.

Il Ministero della Salute emanerà ed aggiornerà periodicamente le disposizioni relative a qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Decreto Legislativo n° 191 del 19 agosto 2005 – GU n° 221 del 22.09.05.
 2. Legge 21 ottobre 2005 n° 219 – GU n° 251 del 27.10.05.
-

Prodotti per terapia genica e cellulare

I prodotti per terapia genica o per terapia cellulare sono spesso stati circondati da un'aura di scarsa classificabilità, poiché, a differenza dei farmaci di sintesi, questi prodotti non sono caratterizzati da una formula chimica, ma da sequenze di amminoacidi ed antigeni di superficie e non possiedono un'emivita ben definita tendendo a permanere ed essere anzi replicati per tutta la vita del paziente (1). Il **Decreto del Ministro della Salute 24/9/2004** (2), che definisce la documentazione da presentare per richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano, in attuazione della Direttiva 2003/63/CE, apporta un significativo chiarimento in questo campo, attestando definitivamente come questi prodotti debbano essere considerati a tutti gli effetti farmaci.

L'allegato 1 al Decreto, che ne costituisce la sostanza, è a propria volta suddiviso in 4 diverse parti.

La parte I descrive il formato della domanda, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura, il foglietto illustrativo e i requisiti di presentazione delle domande standard.

Le parti II e III trattano rispettivamente delle deroghe previste per domande specifiche (ad esempio relative a sostanze di impiego ben noto e a prodotti simili) e dei requisiti previsti per domande particolari (medicinali di origine biologica e radiofarmaci, ma anche medicinali omeopatici, a base di erbe ed orfani).

La parte IV del Decreto è interamente dedicata ai «Medicinali per terapie avanzate» e riguarda in particolare i requisiti specifici relativi ai medicinali per terapia genica (umani o xenogenici) e ai medicinali per terapie cellulari di origine umana o animale.

Medicinale per terapia genica viene definito il prodotto di una serie di processi mirati al trasferimento in vivo o ex vivo di un gene a cellule umane o animali e la sua successiva espressione in vivo. Il trasferimento del gene comporta un sistema di espressione contenuto in un vettore virale o non virale. Questi medicinali possono essere suddivisi a loro volta in prodotti basati su cellule allogeniche/xenogeniche e in vettori predisposti con materiale genetico inserito (destinati ad essere somministrati a più pazienti) o medicinali che utilizzano cellule umane autologhe.

Medicinale per terapia cellulare somatica è invece un preparato a base di cellule somatiche autologhe (del paziente in cui dovranno essere utilizzate), allogeniche (di altro essere umano) o xenogeniche (di animali) sostanzialmente modificate in seguito a manipolazione. Con manipolazione si intende una procedura che espanda o attivi popolazioni di cellule autologhe ex vivo o l'utilizzo di cellule allogeniche e xenogeniche combinate a dispositivi medici per uso ex vivo o in vivo (microcapsule, strutture a matrice intrinseca, biodegradabili o no).

Le sostanze attive di questi medicinali sono cellule che, a seguito di trattamento in vitro, presentano proprietà profilattiche, diagnostiche o terapeutiche diverse da quelle fisiologiche o biologiche di origine. Per queste preparazioni dovranno essere accuratamente documentati la provenienza (tessuti, organi, liquidi biologici) e la natura (autologa, allogenica o xenogenica) delle cellule. Le materie prime e le varie fasi del processo di fabbricazione vanno accuratamente documentate, mettendo in rilievo gli aspetti di sicurezza virale.

La domanda all'immissione in commercio relativa a queste due tipologie di medicinali ammette delle variazioni rispetto a quanto normalmente previsto per le relazioni sugli studi non clinici e clinici effettuati.

Negli studi non clinici può rendersi necessario lo sviluppo di nuovi modelli animali per favorire l'estrapolazione di risultati relativi agli obiettivi funzionali e alla tossicità nell'uomo; per l'utilizzo di questi nuovi modelli viene richiesto di fornire sempre una giustificazione scientifica.

Per quanto concerne gli studi clinici, viene ammessa l'impossibilità, in alcuni casi, di eseguire studi di cinetica su volontari sani e di fissare dosi e cinetica in prove cliniche. In ogni caso dovranno essere studiate la distribuzione ed il comportamento in vivo del prodotto e sviluppare prove adeguate per rintracciare il prodotto cellulare o la cellula che esprime il gene voluto nel corpo umano e per sorvegliare il funzionamento delle cellule somministrate. Si prevede che per alcuni prodotti ed indicazioni terapeutiche sia impossibile effettuare prove cliniche convenzionali. Ogni deviazione dalle linee guida in vigore dovrà essere motivata adeguatamente ed accuratamente descritta.

Un accento particolare viene posto sui rischi connessi a questi prodotti, derivanti dalla possibile contaminazione di agenti infettivi. Viene richiesto uno stretto monitoraggio di tutte le fasi dello sviluppo, dalla scelta dei donatori di cellule, ai processi di fabbricazione fino al monitoraggio del paziente per lo sviluppo di possibili infezioni. Devono anche essere presi in esame e trattati i problemi relativi al monitoraggio di complicanze tardive.

In conclusione l'utilizzo in vivo di cellule sia coltivate in vitro che trasformate mediante terapia genica rappresenta un approccio terapeutico innovativo e mirato a patologie difficilmente trattabili, quali malattie degenerative ed oncologiche. Il Decreto Ministeriale del 24 settembre 2004 chiarisce in via definitiva come questi prodotti siano considerati farmaci a tutti gli effetti. Per l'autorizzazione all'immissione in commercio è quindi prevista la produzione di tutta la documentazione prevista per gli altri medicinali, opportunamente modificata nelle sezioni in cui gli studi normalmente previsti per i farmaci di sintesi non sono applicabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità <http://www.iss.it/binary/bcen/cont/terapia%20genica%20e%20cellulare.1108388973.pdf>
2. DM 24/9/2004 Gazzetta Ufficiale n. 254 del 28.10.2004.



Il presente Bollettino rientra tra le iniziative del Centro Regionale di Riferimento per il Farmaco Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco, istituita con Delibera Regionale n. 1829 del 13 luglio 2001 e operante presso Servizio Farmacia - Azienda Ospedaliera di Verona, Piazzale Stefani 1, 37100 Verona - Tel. 045.8073700 - Fax 045.8073698 e-mail: uvef@uvef.it

REGIONE del VENETO

Azienda
Ospedaliera
Universitaria
di Verona

UNITÀ DI VALUTAZIONE
DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

Centro di Riferimento Regionale sul Farmaco - Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco

CORSO DI AGGIORNAMENTO IN FARMACOECONOMIA

LA DEFINIZIONE DEL BUDGET DI REPARTO L'APPLICABILITÀ DEGLI STUDI DI FARMACOECONOMIA

Verona, 6-7 Settembre 2006

Sala Convegni - Centro Medico Culturale "G. Marani"

Mercoledì 6 settembre 2006

- 9.00 Apertura delle segretarie e consegna moduli ECM
- 10.00 Interventi introduttivi
- 10.15 La definizione del budget per unità operativa: metodologia e principali indicatori utilizzati
- 11.30 I diversi punti di vista
- 14.00 La definizione e gestione del budget negli ospedali del Veneto: risultati dell'indagine condotta
- 15.00 Il controllo e la contabilizzazione del Me F
- 16.00 Il file Fa il territorio: gli studenti
- 17.00 Discussione

Giovedì 7 settembre 2006

- 9.00 Apertura delle segretarie
- 10.00 La valutazione delle nuove tecnologie: approccio applicativo alla analisi economica
- 10.30 Cosa trasferire dalla letteratura alla pratica decisionale: analisi di trasferibilità di diverse tematiche di economia sanitaria: PARTE 1
- 11.15 Cosa trasferire dalla letteratura alla pratica decisionale: analisi di trasferibilità di diverse tematiche di economia sanitaria: PARTE 2
- 12.00 Esercitazioni: Analisi di trasferibilità dei risultati degli articoli scientifici in farmacoeconomia
- 14.00 Gli studi indipendenti di farmacoeconomia
- 15.15 Esercitazioni: Gli studi indipendenti di farmacoeconomia
- 16.00 Conclusioni
- 16.30 Compilazione questionario di apprendimento ai fini ECM
- 17.00 Chiusura dei lavori

Responsabile Scientifico del Corso
Dr.ssa Giovanna Scroccaro
Responsabile Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco - Centro di Riferimento Regionale - Servizio di Farmacia - Azienda Ospedaliera di Verona

Segretaria Scientifica
Dr.ssa Francesca Venturini, Dr.ssa Laura Marcon
Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco - Centro di Riferimento Regionale - Servizio di Farmacia - Azienda Ospedaliera di Verona
Tel. 045 8073700 - Fax 045 8073698 - Email: uvef@uvef.it

Segretaria Organizzativa
COGESTM & C. srl
Via C. Colombo 6 - 37122 Verona
Tel. 045 377940 - Fax 045 502280 - Email: cgestm@tin.it

Obiettivi del Corso
Fornire conoscenze di base ai farmacisti ospedalieri e ai medici del Veneto sulla definizione del budget di reparto per modelli unitari.
Fornire e sviluppare un modello di repartizione con use per la definizione del budget di reparto che tenga conto anche di indicatori di affluenza del farmaco.
Fornire basi di conoscenza per affrontare la letteratura della farmacoeconomia da utilizzare nei settori decisionali.

ECM
verranno rilasciati i crediti ECM alla Regione Veneto per 80 farmacisti ospedalieri e 60 medici (area multidisciplinare).

Note del corso:
Sala Convegni del Centro Medico Culturale "G. Marani", Via De Lella, 20 - Verona
Sull'orario: Al Digaiker Maggiore di Borgo Trento; pernottare e pagamento nelle segretarie.

Scrittore:
La partecipazione al workshop è gratuita. Per informazioni rivolgetevi alla Segreteria Organizzativa COGESTM & C.

www.uvef.it