



INFORMAZIONE

BOLLETTINO DI

UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

anno IV - n. 1 marzo 2005

WWW.UVEF.IT

**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

| | |
|--------------------------------|----|
| SODIO ALGINATO IN ASSOCIAZIONE | 20 |
|--------------------------------|----|

Farmaci inseriti con nota

| | |
|--------------------------------------|----|
| ADEFOVIR (SCHEDA DI MONITORAGGIO) | 3 |
| ENFUVIRTIDE (SCHEDA DI MONITORAGGIO) | 8 |
| IMIGLUCERASI | 17 |

Farmaci non inseriti

| | |
|---------------------|----|
| ESCITALOPRAM | 12 |
| VINORELBINA (ORALE) | 23 |

Variazioni indicazioni

| | |
|------------|----|
| GLUTATIONE | 15 |
|------------|----|

Dispositivi medici

| | |
|--|----|
| VIGILANZA SUGLI INCIDENTI CON DISPOSITIVI MEDICI | 26 |
|--|----|

Primo piano sui comitati etici

| | |
|---|----|
| RICERCA INDIPENDENTE: UNA SVOLTA DECISIVA | 28 |
|---|----|

La redazione ha scelto per voi

| | |
|--|----|
| FARMACI ED INTERVALLO QT: L'ATTENZIONE NON È MAI TROPPIA! | 29 |
|--|----|



Giovanni Antonio Canal, detto Canaletto.
Piazza San Marco con la Basilica, 1725.

ADEFOVIR

Specialità: Hepsera® (Gilead Sciences)

Forma farmaceutica: 30 cpr 10 mg

Prezzo € 742,68

Prezzi da banca dati Farmadati gennaio 2005

ATC: J05AF08

Categoria terapeutica: nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa.

Fascia di rimborsabilità: H/OSP2

Indicazioni ministeriali: Adefovir è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B negli adulti con:

- epatopatia compensata con evidenza di replicazione virale attiva, livelli persistentemente elevati di alanina aminotransferasi (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e fibrosi epatica;
- epatopatia scompensata.

Decisioni della CTR: farmaco inserito in PTORV con NOTA e SCHEDA DI MONITORAGGIO nella categoria 7.02.03 - Inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NtRTT) (data valutazione 09.11.04).

Nota:

Il farmaco sarà prescrivibile dai Centri: U.O. di gastroenterologia, U.O. di Medicina, U.O. di Oncologia.

Nota prevista dall'AIFA:

- 1) come terapia di salvataggio: in pazienti con epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg positiva o negativa, con malattia evolutiva e avanzata in cui la terapia con lamivudina abbia determinato la comparsa di resistenza caratterizzata da incremento dei valori di HBV-DNA e aminotrasferasi in corso di terapia ed in cui l'interferone sia controindicato o inefficace o non tollerato. In portatori cronici di HBsAg già trattati con lamivudina e con infezioni da ceppi virali resistenti a lamivudina, per la prevenzione ed il trattamento delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi;
- 2) come terapia di seconda linea rispetto all'interferone: in pazienti con epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg positiva o HBeAg negativa, in soggetti con diagnosi clinica di cirrosi in cui l'interferone sia controindicato o inefficace o non tollerato;
- 3) come terapia di prima linea: in soggetti con epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg positiva o negativa, con cirrosi scompensata o in lista attiva per trapianto, in portatori cronici di HBsAg per la prevenzione ed il trattamento delle riesacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi di durata superiore a sei mesi.

Per ogni singolo paziente il centro deve compilare la scheda di arruolamento (denominata «scheda arruolamento per l'uso di "Hepsera"») e la scheda di follow up (denominata «scheda di follow up per l'uso di "Hepsera"») allegate (vedi pag. 31-32). I dati delle schede di arruolamento e di follow up saranno trasmessi all'ISS collegandosi al sito <http://www.farmaco-iss.cineca.org>; il medico responsabile dovrà registrarsi e una volta ottenuti ID e password registrare i singoli pazienti e inserirne i dati clinici di arruolamento e follow up.

Commenti: il farmaco presenta caratteristiche di interesse per pazienti selezionati e dovrà essere attentamente monitorato secondo le modalità previste dall'Agenzia Italiana sul Farmaco e dall'Istituto Superiore di Sanità.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Il virus dell'epatite B (HBV) rappresenta il principale fattore causale di epatite cronica, cirrosi e carcinoma epatocellulare. Dati epidemiologici stimano in circa 350 milioni i portatori di questo virus e in circa 1 milione le morti ad esso annualmente correlate. L'infezione è particolarmente diffusa nel continente asiatico e africano, dove la trasmissione avviene in prevalenza verticalmente (1). L'HBV è un virus a DNA appartenente alla famiglia delle

hepadnaviridae; il genoma, costituito da una doppia elica di DNA circolare, è protetto da un nucleo proteico interno (antigene nucleico - HBcAg) e da un involucro proteico esterno (antigene di superficie - HBsAg). Negli epatociti infetti l'antigene nucleico viene prodotto in grandi quantità e si rompe per rilasciare il cosiddetto antigene e (HBeAg), parametro indice di un elevato livello di replicazione virale che rappresenta, unitamente ai livelli di DNA virale (HBV DNA), un marker di infettività (2).

L'esordio dell'epatite B è caratterizzato dalla persistenza di caratteristici marker (HBsAg, anticorpi anti antigene nucleico, HBV DNA, HbeAg nei pazienti positivi). Una sierconversione relativa all'antigene "e" avviene spontaneamente nel 5-15% dei pazienti per anno e rappresenta una transizione ad uno stato di minor intensità nella replicazione virale (3). Gli obiettivi della terapia risiedono nella riduzione dei livelli ematici di DNA virale, nella sierconversione nei pazienti HbeAg positivi, nella normalizzazione dei livelli di alanina aminotrasferasi (ALT) e nel miglioramento istologico del tessuto epatico (4).

Fino ad ora le opzioni terapeutiche per il trattamento dell'epatite B cronica erano due: interferone alfa e lamivudina (1, 3).

L'utilizzo di interferone al dosaggio di 5-10 MU sottocute 3 volte alla settimana è correlato ad una risposta in circa il 30% dei pazienti dopo 4-6 mesi di terapia. L'interferone non può però essere utilizzato nei pazienti trapiantati, con scompenso epatico grave o cirrosi, mentre vi sono dei gruppi di pazienti che non rispondono (solitamente pazienti con elevati livelli di replicazione virale e con virus mutante). L'utilizzo di interferone è inoltre limitato dagli effetti collaterali, a volte importanti, ad esso legati.

La lamivudina, somministrata al dosaggio di 100 mg per os una volta al giorno, presenta un buon profilo di tollerabilità e costituisce una valida alternativa all'interferone alfa. L'utilizzo di questo farmaco è però limitato dalla scarsa risposta nei pazienti con virus mutante e dalla frequente emergenza di resistenze nei pazienti trattati.

Una volta cessata la terapia, le recidive sono frequenti in entrambi i casi.

Adefovir dipivoxil, profarmaco dell'adefovir, un analogo dell'adenosin monofosfato, è stato recentemente approvato dall'EMA per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite B cronica con patologia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale attiva, livelli di ALT persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione e fibrosi epatica. Il farmaco è anche indicato nei pazienti affetti da epatite cronica B con patologia epatica scompensata (3).

Nel 1999, a causa di preoccupazioni circa la tossicità renale, la FDA ha respinto una formulazione di adefovir ad alto dosaggio (120 mg/die) per il trattamento dell'infezione da HIV (5).

Dopo somministrazione orale il profarmaco viene rapidamente idrolizzato a farmaco attivo e raggiunge i livelli ematici di picco da 1 a 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità orale è del 60%. Adefovir viene distribuito alla maggior parte dei tessuti: le concentrazioni più

elevate si raggiungono a livello epatico, renale ed intestinale. Il 90% del farmaco viene escreto immodificato con le urine (6). Il dosaggio autorizzato è di 10 mg/die per os. La forma attiva del farmaco è l'adefovir difosfato, che compete con i metaboliti endogeni durante la sintesi del DNA virale; una volta incorporato nel DNA, esso porta alla cessazione della sintesi del DNA e all'arresto della replicazione virale.

Efficacia clinica

L'efficacia clinica di adefovir è stata inizialmente testata in **2 studi clinici multicentrici randomizzati in doppio cieco verso placebo** (3, 7, 8). I pazienti reclutati erano affetti da epatite B cronica compensata con evidenza di attiva replicazione virale ($>10^6$ copie/ml e $>10^5$ copie/ml rispettivamente), livelli di ALT da 1.2 a 10 volte superiori ai limiti e nessuna concomitante infezione. Nel primo studio i pazienti erano HbeAg positivi, nel secondo HbeAg negativi. L'assenza di un trattamento di confronto attivo è legata alla mancata registrazione per l'indicazione "epatite B" della lamivudina al momento dell'inizio del primo studio. L'utilizzo del placebo è stato poi autorizzato anche nel secondo studio per poter meglio confrontare l'attività di adefovir tra pazienti HbeAg positivi e negativi e in considerazione della mancata risposta alla lamivudina dei pazienti con virus mutante, che potevano essere reclutati in questi studi.

L'interferone era una terapia già ben nota al momento della conduzione degli studi, ma, considerata la tipologia dei pazienti da arruolare, non è stato giudicato un comparatore ottimale (3).

End point principale di entrambi gli studi era il miglioramento istologico a livello epatico alla 48^a settimana, definito come una riduzione di 2 o più punti nel punteggio di Knodell¹ relativo ai parametri necroinfiammatori rispetto al baseline; contemporaneamente non doveva essere riscontrato alcun peggioramento del punteggio di Knodell relativo alla fibrosi¹. L'analisi veniva effettuata dal medesimo specialista, in cieco sia rispetto al trattamento effettuato sia ai tempi di esecuzione della biopsia epatica (prima o dopo il trattamento). Quali end point secondari venivano valutati la diminuzione dei livelli di DNA virale, i livelli delle transaminasi e la sierconversione da HbeAg positività a HbeAg negatività nello studio che includeva pazienti HbeAg positivi.

I dati venivano analizzati secondo il criterio dell'*intention to treat*.

Nel primo studio 515 pazienti HbeAg positivi sono stati randomizzati a ricevere placebo o adefovir al dosaggio di 10 o 30 mg/die per os per 48 settimane. Al termine di questo periodo il 53% dei pazienti del gruppo adefovir 10 mg,

¹ Il punteggio di Knodell è dato dalla somma dei punteggi della necrosi periportale (da 0 a 10), della necrosi intralobulare (da 0 a 4), dell'infiammazione portale (da 0 a 4) e della fibrosi (da 0 a 4).

Knodell RG et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis *Hepatology* 1981;1(5): 431-435.

il 59% dei pazienti del gruppo adefovir 30 mg ed il 25% dei pazienti del gruppo placebo avevano raggiunto l'end point primario ($p < 0.001$ per entrambi i gruppi). Al momento di questa rilevazione, il 21% dei pazienti del gruppo adefovir 10 mg, il 39% del gruppo adefovir 30 mg e nessuno del gruppo placebo presentava livelli di HBV DNA non rilevabili ($p < 0.001$). Il 12 e il 14% dei pazienti trattati con adefovir mostrava HBeAg sierconversione, rispetto al 6% dei pazienti trattati con placebo ($p = 0.049$ e 0.011 rispettivamente per i dosaggi 10 mg e 30 mg). Anche i livelli di ALT erano significativamente diminuiti in entrambi i gruppi trattati rispetto al placebo. Benchè il dosaggio di 30 mg/die si dimostrasse più efficace di quello di 10 mg/die relativamente alla diminuzione dei livelli di HBV DNA, esso ha indotto un aumento nei livelli ematici di creatinina, rendendone sconsigliabile l'utilizzo sul lungo periodo (7).

Al termine delle 48 settimane di trattamento, i pazienti che ricevevano placebo sono stati shiftati al trattamento con adefovir 10 mg, quelli che ricevevano adefovir 10 mg sono stati randomizzati a continuare il trattamento o a placebo e quelli del gruppo 30 mg sono passati a placebo per un periodo di altre 48 settimane. I risultati *ad interim* di questo secondo periodo mostrano ulteriori miglioramenti per i pazienti che hanno continuato il trattamento in termini di risposta antivirale, sierologica e biochimica (3, 7).

Nel secondo studio 185 pazienti HBeAg negativi sono stati randomizzati a ricevere adefovir 10 mg/die o placebo per 48 settimane in rapporto 2:1 (8).

Al termine di questo periodo, i pazienti trattati con adefovir avevano raggiunto un miglioramento significativo rispetto a placebo relativamente ai seguenti parametri: miglioramento istologico (obiettivo primario) (64% vs 33%, $p < 0.001$), proporzione di pazienti con carica virale inferiore alle 400 copie/ml (51% vs 0%, $p < 0.001$), riduzione della carica virale mediana ($-3.91 \log_{10}$ vs $-1.35 \log_{10}$ copie/ml) e proporzione di pazienti con livelli di transaminasi normalizzati (72% vs 29%, $p < 0.001$).

Dopo le prime 48 settimane i pazienti che avevano ricevuto adefovir sono stati nuovamente randomizzati a continuare il trattamento attivo oppure a placebo, mentre i pazienti dell'originario gruppo placebo sono stati shiftati ad adefovir. I *risultati preliminari* relativi agli 80 pazienti trattati per 96 settimane (9) e ai 67 trattati per 144 settimane (10) rilevano una persistenza dei miglioramenti ottenuti nelle prime 48 settimane.

Uno studio effettuato al termine delle prime 48 settimane di trattamento sui pazienti di entrambi i precedenti studi non ha rilevato mutazioni che inducessero una resistenza all'adefovir, contrariamente a quanto avviene con la lamivudina (11).

Quattro studi condotti successivamente hanno testato l'efficacia di adefovir in pazienti resistenti alla lamivudina.

Uno studio multicentrico in aperto ha arruolato 324 pazienti in attesa di trapianto epatico o che l'avevano già subito che presentassero elevati livelli sierici di HBV DNA ($> 1.000.000$ copie/ml) nonostante un trattamento in atto

con lamivudina (12). Sono stati arruolati 128 pazienti da trapiantare e 196 pazienti già trapiantati; tutti i pazienti sono stati trattati con adefovir 10 mg/die. Parametro primario di efficacia era la diminuzione mediana aggiustata per il tempo dei livelli di HBV DNA (DAVG) dal baseline alla 24^a settimana. Questo dato veniva valutato anche alla 48^a settimana, unitamente alla percentuale di pazienti con HBV DNA non rilevabile e con livelli di ALT nella norma.

I risultati a 24 settimane hanno mostrato un DAVG pari a $3.1 \log_{10}$ copie/ml in entrambi i gruppi. Dopo 48 settimane la riduzione era di $3.4 \log_{10}$ copie/ml nei pazienti da trapiantare e di $3.3 \log_{10}$ copie/ml nei pazienti trapiantati; L'81% dei pazienti da trapiantare e il 34% dei pazienti trapiantati non presentavano livelli di HBV DNA rilevabili; i livelli di ALT si erano normalizzati nel 76% dei pazienti da trapiantare e nel 49% di quelli trapiantati.

Uno studio multicentrico, in doppio cieco ha randomizzato 59 pazienti affetti da epatite B cronica, patologia epatica compensata, elevati livelli virali ed evidenza di resistenza alla lamivudina a ricevere i seguenti trattamenti: lamivudina 100 mg/die, adefovir 10 mg/die o lamivudina 100 mg+adefovir 10 mg/die per 48 settimane (13). End point primario dello studio era il DAVG rispetto al baseline alla 16^a settimana; questo parametro veniva valutato anche alla 48^a settimana. Alla 16^a settimana di trattamento il DAVG risultava significativo nei pazienti in trattamento con adefovir solo o adefovir + lamivudina (mediana $-2.45 \log_{10}$, $p < 0.001$), ma non con sola lamivudina ($-0.07 \log_{10}$). Il medesimo dato si otteneva dopo 48 settimane di trattamento. La differenza ottenuta aggiungendo ad adefovir la lamivudina era sostanzialmente nulla rispetto ai vantaggi ottenuti con il solo adefovir.

Un altro studio ha arruolato 135 pazienti affetti da epatite B cronica e resistenti alla lamivudina dopo trattamento con il farmaco (14). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi a seconda delle loro caratteristiche:

Gruppo A: pazienti HBeAg positivi con patologia epatica compensata. Questi 95 pazienti sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco adefovir 10 mg/die o placebo per 52 settimane; tutti continuavano la terapia con lamivudina 100 mg/die.

Gruppo B: pazienti HBeAg positivi o negativi con patologia epatica scompensata. Tutti i 40 pazienti arruolati venivano trattati con adefovir 10 mg/die + lamivudina 100 mg/die per 52 settimane.

End point principale dello studio era per entrambi i gruppi la diminuzione sotto le 10^5 copie/mL o un calo superiore a 10^2 copie/ml relativamente ai livelli di HBV DNA alla 48^a e 52^a settimana. A questi tempi, un numero significativamente superiore di pazienti appartenenti al gruppo A in trattamento con adefovir aveva raggiunto l'end point rispetto al placebo (85% verso 11%, $p < 0.01$). Nel gruppo B, in cui tutti ricevevano adefovir, la risposta era del 92%.

Uno studio non controllato e non ancora pubblicato condotto in Francia ha incluso 473 pazienti affetti da epatite B cronica non responders ad una terapia di più di 24 set-

timane con lamivudina; i pazienti sono stati trattati per un periodo mediano di 5.25 mesi con adefovir alla dose di 10 mg/die (15). La riduzione mediana nei livelli di copie HBV DNA si è rivelata di $2\log_{10}$ copie/mL ($p < 0.001$ rispetto al baseline).

Uno studio controllato in doppio cieco non pubblicato ha comparato l'efficacia di lamivudina+placebo o lamivudina+adefovir in 115 pazienti mai precedentemente trattati con lamivudina. Dopo 52 settimane di trattamento l'aggiunta di adefovir non ha dimostrato di migliorare i parametri virologici o biochimici della malattia, ma ha significativamente diminuito la percentuale di pazienti che svilupparono resistenza alla lamivudina (16).

Uno studio pubblicato come early report (17) ha incluso 35 pazienti coinfectati da HBV e HIV, con HBV resistente alla lamivudina che sono stati trattati con adefovir 10 mg/die in aggiunta a vari schemi di terapia antiretrovirale. Il trattamento è proseguito per 48 settimane, al termine delle quali si è registrata una diminuzione media nella concentrazione di DNA virale pari a $4.07 \log_{10}$ copie/ml rispetto al baseline. Il protocollo è successivamente stato emendato per estendere la durata della somministrazione di adefovir a 96 settimane: i risultati a 72 settimane mostrano una ulteriore diminuzione di HBV DNA ($-4.77 \log_{10}$ copie/ml).

Ad oggi la durata ottimale del trattamento con adefovir non è nota, come pure non si conosce quanto a lungo si protraggano i benefici dopo sospensione della terapia.

Tollerabilità

La nefrotossicità già rilevata per adefovir a dosi superiori ai 60 mg/die, che ne aveva tra l'altro precluso l'approvazione nel trattamento dell'infezione da HIV è stata confermata per il dosaggio di 30 mg/die, ma non per quello di 10 mg/die. Tuttavia il riassunto delle caratteristiche del prodotto raccomanda di monitorare la funzionalità renale nei pazienti che assumono adefovir e di esercitare particolari precauzioni in quelli con clearance della creatinina < 50 ml/min o che assumono altri farmaci potenzialmente nefrotossici(3).

Effetti collaterali frequenti rilevati nei pazienti in terapia con adefovir sono i seguenti: astenia (13%), cefalea (9%), dolore addominale (9%), nausea (5%). Nessuno di questi eventi si è manifestato con maggior frequenza nel gruppo

adefovir rispetto al gruppo placebo (3).

Adefovir a dosi elevate si è dimostrato teratogeno nei ratti; benchè negli uomini non siano disponibili dati clinici, la somministrazione è sconsigliata in caso di gravidanza e nel corso dell'allattamento (18).

Conclusioni

Adefovir dipivoxil costituisce una nuova opzione terapeutica nel trattamento dell'epatite B cronica. Il farmaco è un analogo dell'adenosin monofosfato e agisce competitivamente con i metaboliti endogeni inducendo la cessazione della sintesi del DNA e l'arresto della replicazione virale. Somministrato alla dose di 10 mg/die per os per un periodo di 48 settimane, adefovir ha dimostrato di migliorare i parametri istologici infiammatori, di diminuire significativamente la carica virale e migliorare altri end point sierologici nei pazienti HbeAg positivi e negativi non resistenti alla lamivudina. Il beneficio sembra mantenersi nel tempo senza che emergano resistenze significative. In pazienti naïve al trattamento, dati preliminari rilevano che adefovir associato a lamivudina non sembra dimostrare vantaggi relativamente al miglioramento dei parametri relativi alla malattia, ma limita significativamente l'emergere di resistenze.

In pazienti resistenti alla lamivudina con replicazione virale attiva, adefovir ha diminuito significativamente la carica virale dopo la somministrazione per 52 settimane.

Adefovir risulta generalmente ben tollerato: gli effetti indesiderati più frequenti sono astenia, cefalea, dolore addominale e nausea. La nefrotossicità rilevata con dosaggi uguali o superiori a 30 mg/die non è stata osservata al dosaggio di 10 mg/die, ma il monitoraggio della funzionalità renale è raccomandato.

L'assenza di studi comparativi non consente di stabilire se l'efficacia di adefovir in pazienti naïve al trattamento sia sovrapponibile a quella di interferone e lamivudina.

Allo stato attuale delle conoscenze, la durata ottimale del trattamento non è nota, come pure incerta risulta l'emergenza di resistenza con una terapia di lungo periodo. Non si conosce quanto a lungo si protraggano i benefici dopo sospensione della terapia.

In attesa di ulteriori dati, l'utilizzo di adefovir sembra quindi al momento da limitare a pazienti con epatite cronica resistenti o intolleranti a lamivudina e interferone.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Lok ASF, et al. *Hepatology* 2004; 39(3): 857-861.
- 2 Lin KW, et al. *Am Fam Physician* 2004; 69: 75-82.
- 3 EMEA Scientific Discussion, *Hepsera (adefovir)* 2003; CPMP/6102/02.
- 4 Lok ASF, et al. *Hepatology* 2001; 34: 1225-1241.
- 5 Anonimo. *Med Lett Drugs Ther* ed. italiana 2003; 2: 7-8.
- 6 Dusheiko G, *J Hepatol* 2003; 39: S116-S123.
- 7 Marcellin P, et al. *N Engl J Med* 2003; 348(9):808-816.
- 8 Hadziyannis SJ, et al. *N Engl J Med* 2003; 348(9):800-807.
- 9 Hadziyannis SJ, et al. *Abstract 4405, EASL 38th Annual*

Meeting

- 10 Hadziyannis SJ, et al. *J Hepatol* 2004; 40(S1): 17.
- 11 Westland CE, et al. *Hepatology* 2003; 38: 96-103.
- 12 Schiff ER, et al. *Hepatology* 2003; 38: 1419-1427.
- 13 Peters MG, et al. *Gastroenterology* 2004; 126: 91-101.
- 14 Perrillo R, et al. *Gastroenterology* 2004; 126: 81-90.
- 15 Zoulim F, et al. *Abstract 3626, EASL 38th Annual Meeting*.
- 16 Sung JY, et al. *J Hepatol* 2003 April; 38 Suppl. 2: 25 (abstract 69).
- 17 Benhamou Y, et al. *Lancet* 2001; 358: 718-723.
- 18 Anonimo. *Prescrire International* 2004; 13(69): 4-7.

COSTI COMPARATIVI

| PRINCIPIO ATTIVO | DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA | COSTO al pubblico per 1 settimana di trattamento per un uomo di 70 kg* | COSTO agli ospedali per 1 settimana di trattamento per un un uomo di 70 kg |
|-----------------------------|---|---|---|
| Adefovir | 10 mg/die | € 173,00 | € 97,65 prezzo praticato agli ospedali IVA esclusa** |
| Interferone alfa 2b | 5-10 MUI/tre volte a settimana | € 152,15-304,29 | € 92,20-184,38 prezzo ex factory IVA esclusa** |
| Lamivudina | 100 mg/die | € 24,36 | € 14,77 prezzo ex factory IVA esclusa** |

* Prezzo da banca dati Farmadati - gennaio 2005

** Prezzo fornito dalla ditta - gennaio 2005

ENFUVIRTIDE

Specialità: Fuzeon® (Roche)

Forma farmaceutica: 60 flac sc (polv. + solv) 90 mg/ml

Prezzo € 2471,64
Prezzo al pubblico banca
dati Farmadati gennaio 2005

ATC: J05AX07

Categoria terapeutica: Antimicrobici generali per uso sistemico - altri antivirali.

Fascia di rimborsabilità: H/OSP2

Indicazioni ministeriali: Enfuvirtide è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di pazienti con infezione da HIV-1 che sono stati trattati e non hanno risposto positivamente a regimi contenenti almeno un prodotto medicinale appartenente a ciascuna delle seguenti classi di antiretrovirali, inibitori della proteasi, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, oppure che sono intolleranti alle terapie antiretrovirali precedenti. Nel decidere un nuovo regime terapeutico per pazienti in cui un regime antiretrovirale abbia fallito, bisogna considerare attentamente la storia del trattamento del singolo paziente e il tipo di mutazioni associate ai diversi prodotti medicinali. Nei casi in cui sia disponibile, può essere appropriato un test di resistenza.

Decisioni della CTR: farmaco INSERITO in PTORV con NOTA e SCHEDA DI MONITORAGGIO nella nuova categoria PTORV 7.02.05 - Inibitori della fusione (data valutazione 09.11.04).

Nota:

Il farmaco sarà prescrivibile dalle U.O. di Malattie Infettive. Nota prevista dall'AIFA: limitatamente a pazienti che abbiano esperienze precedenti con le tre classi di farmaci ARV (nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa NRTI, non nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa NNRTI, inibitori della proteasi IP), che abbiano fallito un regime HAART includente PI e uno includente NNRTI e che abbiano ancora la disponibilità di uno o due farmaci antiretrovirali utilizzabili in un regime HAART di associazione con «Fuzeon».

Per ogni singolo paziente il Centro deve compilare la scheda di arruolamento (denominata «scheda arruolamento per l'uso di Fuzeon») e la scheda di follow up (denominata «scheda di follow up per l'uso di Fuzeon»), riportate in allegato (pag. 33-34). I dati delle schede di arruolamento e di follow up saranno trasmessi all'ISS collegandosi al sito <http://www.farmaco-iss.cineca.org>; il medico responsabile dovrà registrarsi e una volta ottenuti ID e password registrare i singoli pazienti e inserirne i dati clinici di arruolamento e follow up.

Commenti: farmaco antiretrovirale dal meccanismo d'azione innovativo, che è risultato efficace nel diminuire la carica virale e aumentare la conta di cellule CD4+ nei pazienti non più responsivi a diverse HAART. Dovrà essere strettamente monitorato secondo le indicazioni previste dall'Agenzia Italiana sul Farmaco e dall'Istituto Superiore di Sanità.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Le terapie di scelta per l'infezione da HIV comprendono combinazioni di almeno 3 agenti antiretrovirali appartenenti agli inibitori della proteasi (PIs), agli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTIs) e agli inibitori della trascrittasi inversa nucleosidici/nucleotidici (NRTIs). Come noto, queste terapie (HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy) non sono risolutive e hanno lo scopo di ottenere una elevata e durevole soppressione della carica virale, il ripristino e la conservazione delle funzionalità immunologiche, il miglioramento della qualità

della vita e la riduzione della morbilità e mortalità associati all'infezione per il maggior tempo possibile (1).

Le linee guida definiscono come successo virologico la diminuzione di almeno 1 log₁₀ della carica virale dopo 8 settimane e la non rilevabilità del virus (< 50 copie/ml) a 4-6 mesi dall'inizio della terapia (2). L'uso appropriato di una potente combinazione di terapia antiretrovirale e altri trattamenti, compresa un'efficace profilassi delle infezioni, diventa fondamentale per consentire al paziente di vivere una vita lunga, relativamente sana, nonostante la presenza dell'infezione da HIV. I regimi di trattamento tuttavia so-

no complessi, causano numerosi eventi avversi e pongono problemi di aderenza alla terapia da parte del paziente. Una delle problematiche più rilevanti della terapia è rappresentato dallo sviluppo di resistenza a questi farmaci. Sulla base di queste considerazioni la ricerca di nuove classi di agenti con meccanismo d'azione innovativo è necessaria per fornire ai pazienti alternative terapeutiche che mantengano la soppressione virale in pazienti non responsivi o intolleranti ai farmaci già utilizzati (1, 2, 3).

Capostipite di una nuova classe di principi attivi, gli "Inibitori della Fusione", enfuvirtide si presenta come una nuova possibilità terapeutica per i pazienti con HIV-1. Il farmaco è stato approvato dall'FDA e dall'EMA ed è da poco in commercio in Italia per il trattamento, in combinazione con altri antiretrovirali, di pazienti già trattati e non responsivi o intolleranti ad altri regimi contenenti almeno un farmaco di ciascuna delle altre classi disponibili.

Meccanismo d'azione e farmacocinetica

Enfuvirtide è un peptide sintetico costituito da 36 amminoacidi. Il farmaco agisce prima che il virus penetri nella cellula ospite e ne impedisce la fusione con i linfociti CD4+; nello specifico il farmaco "mima" la sequenza virale HR-2 e riesce così a legarsi alla glicoproteina gp41. Tale legame impedisce la formazione della conformazione attiva responsabile della fusione virus-cellula.

Ad oggi pochi sottotipi HIV-1 risultano resistenti al farmaco. Test di suscettibilità al farmaco sono previsti prima del suo utilizzo per verificare l'appropriatezza della terapia per quello specifico paziente. Dai dati a disposizione e visto il meccanismo d'azione peculiare, non sembrano esserci problemi di resistenza crociata con gli altri agenti antiretrovirali (3).

Enfuvirtide viene somministrato sottocute alla dose di 90 mg e presenta una biodisponibilità dell'84% e un'emivita di eliminazione di 3.8 h; il farmaco non viene metabolizzato dal citocromo P450 e non sembra dare interazione con altri antiretrovirali o altri farmaci. Si segnala che le caratteristiche chimico-fisiche del prodotto sono tali da prevedere per la solubilizzazione completa un periodo di tempo che può durare fino a 45 minuti (4).

Efficacia clinica

I due studi principali (TORO-1 e TORO-2) di fase III, multicentrici, randomizzati, in aperto, controllati verso trattamento attivo, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di enfuvirtide in combinazione a regimi antiretrovirali rispettivamente su 491 e 504 pazienti (5, 6, 7). Il disegno dei due studi e le caratteristiche dei pazienti sono sostanzialmente sovrapponibili per cui è permessa una valutazione complessiva dei dati.

La durata degli studi è di 48 settimane e prevede la possibilità di estendere tale periodo per altre 48 settimane più ulteriori 4 settimane di follow up. Al momento, tuttavia, i dati disponibili e pubblicati sono riferiti alle prime 24 settimane di trattamento.

La scelta di somministrare in aperto i trattamenti è stata

accettata dal CPMP per motivi etici; infatti, per poter condurre lo studio in cieco, vista la frequenza di reazioni avverse al sito di iniezione con enfuvirtide, sarebbe stato necessario somministrare al gruppo placebo una sostanza senza attività antiretrovirale, ma con capacità irritanti a livello del sito di iniezione (5).

I criteri di inclusione prevedevano una precedente esperienza e/o documentata resistenza a ciascuna delle altre classi di antiretrovirali (almeno 6 mesi di trattamento precedente per TORO-1 e almeno 3 mesi per TORO-2) e la presenza di inibitori della proteasi nel trattamento precedente (almeno 2 per TORO-1 e almeno 1 nel TORO-2).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere o un regime di trattamento con antiretrovirali standard (da 3 a 5 farmaci in contemporanea) ottimizzato sul singolo paziente e basato su test di resistenza (OB) + enfuvirtide 90 mg/2die oppure la sola terapia OB. In caso di fallimento virologico a 8 settimane i pazienti del gruppo di controllo potevano associare anche enfuvirtide.

Le analisi di efficacia sono state valutate sulla popolazione *intention to treat*, definita dai pazienti che avevano assunto almeno una dose di farmaco ed erano stati sottoposti ad una visita di follow up. Le valutazioni sulla sicurezza hanno invece considerato la popolazione che aveva assunto almeno una dose di enfuvirtide.

End point primario di efficacia è stato definito come il cambiamento medio di carica virale dal baseline alla 24^a settimana espresso dal livello di HIV-RNA plasmatico. La diminuzione di tale parametro è stata chiaramente associata a una diminuzione di morbilità e mortalità ed esso è stato perciò riconosciuto dall'FDA e dall'EMA come un end point surrogato appropriato per gli studi di farmaci antiretrovirali. Quali end point secondari sono state definite tre categorie di risposta virologica alla 24^{esima} settimana: percentuale di pazienti che ha ottenuto una diminuzione nel valore di HIV-RNA pari a 1 log₁₀, con un numero di copie virali comunque superiore a 400 copie/ml, percentuale di pazienti con meno di 400 copie virali/ml, percentuale di pazienti con meno di 50 copie virali/ml.

Altri parametri considerati sono stati il cambiamento dal baseline nel numero di CD4+, la percentuale di fallimento virologico e il tempo al fallimento.

In entrambi gli studi, dopo 24 settimane, è stata registrata una diminuzione di carica virale statisticamente significativa nel gruppo enfuvirtide rispetto al controllo ($p < 0.001$ per entrambi gli studi). Gli end-point secondari virologici hanno mostrato tutte differenze statisticamente significative a favore del gruppo enfuvirtide ($p < 0.001$). L'aumento medio di cellule CD4+ è stato statisticamente maggiore rispetto al gruppo di controllo in entrambi gli studi ($p < 0.001$). Le analisi per sottogruppi, previste dal protocollo, hanno mostrato che i pazienti con conta virale bassa e alto numero di CD4+ al baseline rispondevano meglio al trattamento con enfuvirtide; i pazienti precedentemente trattati con lopinavir/ritonavir sembravano, invece, i meno suscettibili al trattamento con enfuvirtide (3). Dopo 8 e 24 settimane la percentuale di pazienti che hanno registrato fallimento virolo-

gico è stata superiore nel gruppo controllo. Dati preliminari relativi alle prime 48 settimane di trattamento sembrano confermare la durata della risposta al farmaco nel tempo (5).

Popolazione pediatrica

I dati di efficacia antivirale di enfuvirtide nei bambini provengono da uno studio di bassa numerosità di fase II (8). Quattordici pazienti dai 3 ai 12 anni sono stati arruolati a ricevere 30 o 60 mg/m²/2die sottocute in aggiunta ad adeguato regime antiretrovirale per un periodo complessivo di 24 settimane. Enfuvirtide ha portato ad una riduzione importante della carica virale. Il 78% dei pazienti ha raggiunto l'end point primario definito come diminuzione >0.7log₁₀ copie/ml e il 71% ha registrato una diminuzione >1.0 log₁₀ copie/ml. Nel 79% dei bambini sono stati registrati eventi avversi al sito di iniezione, ma nessuno ha abbandonato lo studio per tali reazioni.

Un secondo studio su pazienti pediatrici, multicentrico, in aperto, non randomizzato e non comparativo di 48 settimane è attualmente in corso, ma al momento i dati non sono disponibili (3).

Tollerabilità

La reazione al sito di iniezione è stato l'evento avverso che si è presentato con maggior frequenza. Il 98% circa dei pazienti nel gruppo enfuvirtide ha registrato almeno 1 episodio (dolore, eritema, indurimento, noduli e cisti). La severità degli episodi non è aumentata nel tempo e solo pochi pazienti hanno abbandonato lo studio per questo motivo. Eventi avversi diversi da reazioni al sito di iniezione sono stati registrati con frequenza simile nei due gruppi e rappresentano effetti comuni ai trattamenti anti-

retrovirali. Diarrea, nausea e fatica sono stati gli eventi avversi maggiormente riportati per entrambi i gruppi. Nonostante l'incidenza totale di infezioni sia sovrapponibile nei due gruppi, è da segnalare un maggior numero di casi di polmonite, principalmente batterica nel gruppo trattato con enfuvirtide (50 casi nel gruppo enfuvirtide; p=0.02 rispetto al controllo) (5).

Conclusioni

Enfuvirtide è un farmaco antiretrovirale appartenente alla nuova classe degli inibitori della fusione. Dagli studi a disposizione il trattamento aggiuntivo con enfuvirtide è risultato essere efficace nel diminuire la carica virale e aumentare la conta di cellule CD4+ nei pazienti non più responsivi a diverse HAART. I dati disponibili sono relativi solo a 24 settimane di trattamento e sarà quindi importante riconsiderare i risultati a 48 e 96 settimane, ad oggi non ancora disponibili, per verificare se l'effetto si mantiene nel tempo e se il profilo di sicurezza si modifica nel lungo periodo. Il profilo di sicurezza del farmaco è risultato accettabile; particolare attenzione viene richiesta dal CPMP nel controllare la possibile comparsa di episodi di polmonite. Nella valutazione del farmaco deve essere preso in considerazione anche l'elevato prezzo del prodotto che si va ad aggiungere al costo dei regimi terapeutici già utilizzati (vd tabella). Infine va considerata la compliance del paziente per un trattamento cronico che prevede 2 somministrazioni sottocutanee al giorno da eseguire dopo solubilizzazione completa del prodotto (processo che può durare fino a 45 minuti). Al momento il farmaco può rappresentare una possibilità aggiuntiva nei pazienti non responders ma è ancora da stabilire a quale step del trattamento esso debba essere inserito.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Harrison. *Principi di Medicina Interna*; XV ed. 2002.
- 2 Department of Health and Human Services (DHHS). *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*; November 2003.
- 3 Coleman CI, et al. *Formulary* 2003; 48: 204-222.
- 4 Anonimus. *Med Lett Drugs Ther* 2003. 16:61-62.
- 5 EMEA Scientific Discussion. FUZEON (enfuvirtide) 2003; CPMP/1695/03.
- 6 Lalezari JP, et al. *N Engl J Med* 2003; 348(22): 2175-2185.
- 7 Lazzarin A, et al. *N Engl J Med* 2003; 348(22): 2186-2195.
- 8 Church JA, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (8): 713-718.

COSTI COMPARATIVI

| PRINCIPIO ATTIVO | DOSAGGIO/DIE | COSTO/DIE ^ (prezzo al pubblico - IVA inclusa) | COSTO/DIE (prezzo ex factory IVA esclusa comprensivo dello sconto obbligatorio alle strutture del SSN)* | COSTO/ANNO (prezzo ex factory IVA esclusa comprensivo dello sconto obbligatorio alle strutture del SSN) |
|------------------|-------------------------|--|---|---|
| Enfuvirtide | 90 mg/2die (2 flac/die) | € 82,36 | € 45,67 | € 16.669 |

^ Prezzi da banca dati Farmadati gennaio 2005

* GU 278 del 26.11.2004

Il costo di Enfuvirtide va aggiunto al costo della terapia già in corso. A titolo esemplificativo vengono riportati i costi dei 4 schemi di trattamenti considerati di scelta dal "The Medical Letter - Guida alla terapia antimicrobica Ed. 2002".

| PRINCIPIO | TIPOLOGIA | SPECIALITÀ | DOSAGGIO/ DIE | COSTO/ DIE (prezzo al pubblico - IVA inclusa) | COSTO/ ANNO (prezzo al pubblico - IVA inclusa) | COSTO/ DIE (prezzo (ex factory - IVA esclusa) |
|---|-------------------------------------|---|---|--|---|--|
| Zidovudina + Lamivudina + Nelfinavir | 2 ITIn + 1 inibitore proteasi | Combivir® + Viracept® | (600 mg + 300 mg)/die + 2250 mg/die | € 34,63 | € 12.638,86 | € 20,98 |
| Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina | 2 ITIn + 1 ITInn | Combivir® + Viramune® | (600 mg + 300 mg)/die + 400 mg/die | € 27,33 | € 9.976,67 | € 17,01 |
| Zidovudina + Didanosina + Ritonavir + Saquinavir | 2 ITIn + 2 inibitori proteasi | Retrovir® + Videx® + Norvir® + Invirase® | 600 mg/die + 400 mg/die + 200 mg/die + 2000 mg/die | € 45,38 | € 16.562,67 | € 26,99 |
| Abacavir + Lamivudina + Zidovudina | 3 ITIn | Trizivir® | (600 mg + 300 mg + 600 mg)/die | € 27,74 | € 10.125,10 | € 16,91 |

* Per la specialità Retrovir® non esiste il prezzo ex-factory per cui il costo è stato calcolato considerando il prezzo scontato al 50% e deivato.

Legenda

ITIn = inibitore nucleosidico trascrittasi inversa

ITInn = inibitore non nucleosidico trascrittasi inversa

ESCITALOPRAM

Specialità: Cipralex® (Lundbeck Italia)
Entact® (Recordati)

Forma farmaceutica: 28 cpr 10 mg
28 cpr 20 mg

Prezzo € 29,20
€ 57,59

Prezzi da banca dati Farmadati gennaio 2005

ATC: N06AB10

Categoria terapeutica: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

Fascia di rimborsabilità: A

Indicazioni ministeriali: trattamento di episodi depressivi maggiori; trattamento dei disturbi da attacco di panico con o senza agorafobia.

Decisioni della CTR: farmaco NON INSERITO in PTORV (data valutazione 22.06.04).

Commenti: il farmaco presenta caratteristiche sostanzialmente equivalenti al citalopram e gli studi finora disponibili, peraltro di breve periodo, non chiariscono se possa offrire dei vantaggi rispetto al racemo. Citalopram è da poco presente sul mercato come generico, con conseguente notevole risparmio economico rispetto ad escitalopram.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Escitalopram è l'S-enantiomero attivo del citalopram racemico. Agisce inibendo selettivamente la ricaptazione della serotonina, con una potenza doppia rispetto al racemo: l'effetto ultimo risulta quindi quello di un' aumentata concentrazione serotoninica a livello recettoriale, con facilitazione della trasmissione serotoninergica.

Escitalopram viene ben assorbito per os, indipendentemente dall'assunzione di cibo, e raggiunge il picco ematico di concentrazione in circa 5 ore (1). La dose usuale è di 10 mg/die, aumentabile a 20 mg. L'emivita compresa tra le 22 e le 32 ore ne consente la monosomministrazione giornaliera. Lo *steady state* viene raggiunto in circa una settimana.

Viene ampiamente metabolizzato a livello epatico (e per tale motivo nei pazienti con insufficienza epatica la dose raccomandata è di 10 mg) ed eliminato prevalentemente per via renale. I metaboliti sono sostanzialmente inattivi (2).

Efficacia clinica

L'efficacia di citalopram nel trattamento della depressione maggiore è stata riportata da quattro studi clinici pubblicati e da una metanalisi. In tutti gli studi, escitalopram è stato testato sia verso placebo sia, eccettuato uno, verso citalopram. Tutti presentavano un disegno controllato, randomizzato e in doppio cieco.

Uno studio multicentrico ha coinvolto 380 pazienti ambulatoriali tra i 18 e i 65 anni con diagnosi di depressione

maggiore secondo i criteri del manuale diagnostico dell'associazione degli psichiatri americani (DSM-IV) e un punteggio sulla scala di valutazione della depressione di Montgomery Asberg (MADRS) compreso tra 22 e 40 (3). Dopo una settimana di trattamento con placebo, i pazienti venivano randomizzati ad escitalopram 10 mg/die o placebo per 8 settimane. Le valutazioni cliniche rispetto al baseline venivano effettuate alle settimane 1, 2, 4, 6 e 8 secondo i criteri MADRS (criterio primario) e la scala di valutazione clinica del miglioramento e della gravità della depressione (Clinical Global Impression Improvement e Clinical Global Impression Severity Score -CGI-I e CGI-S). Escitalopram si è dimostrato significativamente superiore al placebo relativamente al criterio primario di efficacia già a partire dalla II settimana di trattamento: tale risultato si è mantenuto fino al termine dello studio ($p=0.002$). Il farmaco ha indotto miglioramenti significativi non soltanto relativamente al punteggio complessivo della scala di valutazione, ma anche relativamente a 8 su 10 dei singoli parametri che la compongono. Il 55% dei pazienti in trattamento attivo è risultato responder (diminuzione del 50% del punteggio MADRS del baseline) alla ottava settimana, verso il 42% del gruppo placebo; di questo 55% (100 pazienti), l'85% rispondeva ai criteri definiti di remissione (punteggio MADRS ≤ 12).

Uno studio effettuato in Europa e Canada ha incluso 471 pazienti affetti da depressione maggiore secondo i criteri DSM-IV (MADRS tra $\geq 22 \leq 40$); i pazienti, dopo una set-

timana di placebo, sono stati randomizzati a trattamento con placebo, escitalopram 10 mg o citalopram 20 mg. I dosaggi di escitalopram e citalopram potevano essere raddoppiati dopo 4 o 6 settimane in base alla risposta clinica (4).

I risultati, misurati secondo la scala MADRS, hanno rilevato una superiorità statisticamente significativa di escitalopram verso placebo già alla prima settimana; tale superiorità veniva mantenuta per tutto il periodo dello studio. Nessuna differenza in termini di efficacia è stata evidenziata rispetto a citalopram.

Uno studio condotto negli USA ha arruolato 491 pazienti domiciliari di età compresa tra i 18 e i 65 anni affetti da depressione maggiore secondo i criteri DSM-IV. Dopo 1 settimana di placebo in singolo cieco, essi sono stati randomizzati a trattamento con placebo, escitalopram 10 o 20 mg o citalopram 40 mg; lo studio non prevedeva una titolazione dei dosaggi (5).

Il trattamento è proseguito per 8 settimane, nel corso ed al termine delle quali i pazienti sono stati valutati secondo i seguenti criteri: MADRS (parametro di valutazione principale al termine del trattamento), scala di valutazione a 24 parametri HAM-D e CGI-I e CGI-S. Sono stati valutati 485 pazienti, ovvero quelli che avevano assunto almeno una dose di farmaco ed erano stati valutati secondo la scala MADRS almeno una volta.

Al termine del trattamento, tutte le variabili maggiori di efficacia dei gruppi trattati con escitalopram e citalopram sono risultate significativamente migliorate rispetto al placebo, mentre non si sono rilevate differenze significative tra i tre gruppi di trattamento attivo, che hanno anche mostrato percentuali di risposta sovrapponibili (50.0% per escitalopram 10 mg, 51.2% per escitalopram 20 mg e 45.6% per citalopram 40 mg). I gruppi trattati con escitalopram hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto al placebo già alla prima settimana di trattamento, cosa che non si è verificata invece con il gruppo citalopram. Gli autori ammettono però che questo dato proviene da una analisi a posteriori e che lo studio non era stato disegnato con lo scopo di rilevare la precocità della risposta antidepressiva.

Un ultimo studio ha incluso 469 pazienti domiciliari con depressione maggiore secondo i criteri DSM-IV; i pazienti, dopo una settimana di placebo, sono stati randomizzati a trattamento con placebo, escitalopram 10 mg o citalopram 20 mg. I dosaggi di escitalopram e citalopram potevano essere raddoppiati sulla base alla risposta clinica (6). L'efficacia era misurata secondo i cambiamenti dal baseline nella scala MADRS. Escitalopram si è dimostrato statisticamente superiore al placebo già a partire dalla prima settimana di trattamento, con percentuali di risposta all'ottava settimana migliori del placebo ($p=0.009$) e di citalopram ($p=0.021$).

In nessuno dei due studi che prevedevano la variazione di dosaggio in funzione della risposta (4, 6), viene riportata la percentuale di pazienti a cui è stato raddoppiato il dosaggio.

Una metanalisi ha analizzato i dati dei tre studi comparativi verso placebo e citalopram (7).

Complessivamente, sono stati valutati 1321 pazienti. Tutti i pazienti dei gruppi di trattamento attivo hanno dimostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al placebo; escitalopram ha però dimostrato la propria efficacia molto più precocemente, mostrando una differenza significativa già alla prima settimana di trattamento, verso la sesta settimana di citalopram. Complessivamente, il 59.3% e il 53.4% dei pazienti trattati con escitalopram e citalopram rispettivamente sono stati considerati responders secondo i criteri MADRS (miglioramento di più del 50% rispetto al baseline) verso il 41.2% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0.01$).

La ditta produttrice, che basa la promozione del prodotto sui dati di questa metanalisi è stata chiamata a rispondere di pubblicità ingannevole in Inghilterra in seguito alla denuncia di uno psichiatra. Egli ha rilevato come nessuno degli studi oggetto di metanalisi riporti una superiorità di escitalopram su citalopram (del resto, gli studi non erano stati disegnati a tale scopo, *ndr*). Oltre al dato relativo alle caratteristiche degli studi, la metanalisi è stata oggetto di critiche poiché l'autore è anche il direttore della (poco accreditata) rivista su cui è stata pubblicata ed ha, in altra sede, dichiarato di aver ricevuto compensi dalla ditta che produce il farmaco negli USA (8).

Sono disponibili due studi di confronto verso venlafaxina, entrambi in doppio cieco, della durata di otto settimane. Nel primo studio escitalopram 10 e 20 mg/die è stato confrontato con venlafaxina a rilascio prolungato 75 e 150 mg/die su un totale di 283 pazienti. L'efficacia dei due composti in base alla modifica del punteggio MADRS è risultata simile, mentre escitalopram è risultato meglio tollerato relativamente a nausea e aumentata sudorazione (9). Il secondo studio ha previsto la randomizzazione di 195 pazienti con depressione maggiore, dopo un *run in* con placebo di una settimana, a escitalopram 20mg/die o venlafaxina a rilascio prolungato 225 mg/die. La risposta, misurata secondo la scala MADRS, è risultata simile in entrambi i gruppi. Anche in questo studio escitalopram si è dimostrato meglio tollerato di venlafaxina, con un maggior numero di pazienti che hanno abbandonato il trattamento per effetti avversi (10).

Esiste un **unico studio pubblicato nel disordine da attacchi di panico** (11).

In questo studio, 366 pazienti affetti da disordine da attacchi di panico, con o senza agorafobia, secondo i criteri DSM-IV sono stati randomizzati a ricevere escitalopram 10 mg, citalopram 20 mg o placebo per 10 settimane. Le dosi di escitalopram e citalopram potevano venire raddoppiate se la risposta clinica non risultava adeguata. Al termine del trattamento, escitalopram si è dimostrato significativamente superiore a placebo nel ridurre la frequenza degli attacchi ($p \leq 0.05$, criterio primario di efficacia); escitalopram ha inoltre dimostrato efficacia su tutta

una serie di parametri secondari (scala di Hamilton, giudizio clinico, qualità della vita). Citalopram ha mostrato un profilo di efficacia simile ad escitalopram su molti parametri di valutazione, ma non su quello primario, in cui non si è discostato in maniera significativa dal placebo. Gli autori sottolineano come questo risultato sia in contrasto con quello di un precedente studio, in cui citalopram si era dimostrato significativamente superiore a placebo nella riduzione della frequenza degli attacchi di panico e nella percentuale di pazienti senza attacchi di panico al termine dello studio (12).

Tollerabilità

Gli effetti indesiderati di escitalopram si sono dimostrati analoghi per tipologia e frequenza a quelli di citalopram (3-6, 8, 13): nausea, diarrea, xerostomia, capogiri, insonnia, iperidrosi, disturbi dell'eiaculazione, diminuzione della libido e impotenza. Negli studi clinici la percentuale

di pazienti che ha interrotto lo studio è risultata simile a quella del placebo. Escitalopram non deve essere somministrato in concomitanza a MAO inibitori (2).

Conclusioni

Escitalopram è l'isomero attivo del citalopram, di cui, a dosi dimezzate, condivide il meccanismo d'azione, l'efficacia e la tollerabilità. Gli studi disponibili sono stati effettuati solo sul breve periodo, elemento discutibile per un patologia quale la depressione. La maggior rapidità di azione rispetto a citalopram rilevata da una metanalisi è da verificare con studi appositamente disegnati. Anche i dati di confronto con un altro antidepressivo, la venlafaxina, sono preliminari e necessitano di ulteriori conferme. Allo stato attuale delle conoscenze non si scorgono motivi per preferire questo farmaco agli antidepressivi della medesima categoria già disponibili e per cui esiste maggior documentazione.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Anonimus. *Med Lett* 2002; 21: 89-90.
- 2 *Drugdex Micromedex* vol. 120 II trimestre 2004.
- 3 Wade A, et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 95-102.
- 4 Montgomery SA, et al. *Pharmacol & Toxicol* 2001; 88: 282-286.
- 5 Burke WJ, et al. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 331-336.
- 6 Lepola UM, et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 Jul; 18 (4): 211-217.
- 7 Gorman JM. *CNS Spectrum* 2002; 7 (suppl. 1): 40-44.
- 8 *BMJ News BMJ* 2003; 326: 1004.
- 9 Montgomery SA, et al. *Neuropsychobiology*. 2004; 50 (1): 57-64.
- 10 Bielski RJ, et al. *J Clin Psychiatry*. 2004 Sep; 65(9): 1190-6.
- 11 Stahl SM, et al. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1322-1327.
- 12 Wade AG, et al. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 549-553.
- 13 *La Bussola Informazione sui farmaci* 2003; n° 5.

COSTI COMPARATIVI

| PRINCIPIO ATTIVO | DOSAGGIO/DIE | COSTO/DIE |
|-------------------------|---------------------|--------------------|
| Escitalopram | 10-20 mg | 1,04-2,06 € |
| Citalopram | 20-40 mg | 0,5-1,00 € |
| Fluoxetina | 20-80 mg | 0,38-1,5 € |
| Fluvoxamina | 100-300 mg | 0,70-2,10 € |
| Paroxetina sali | 20-60 mg | 0,75-2,25 € |
| Sertralina | 50-200 mg | 1,01-3,22€ |

Prezzi al pubblico da banca dati *Farmadati gennaio 2005*

GLUTATIONE

Specialità: Glutatione® (Pliva Pharma)
 Gluthion® (CT Lab Farmac.)
 Ridutox® (So.Se.Pharm)
 Ritio® (Piam)
 Tad® (Biomedica Foscama)
 Tationil® (Roche)

| | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|---------|
| Forma farmaceutica: 10 fl ev | 600 mg | Prezzo | € 19,00 |
| 5 fl ev | 600 mg | | € 11,92 |
| 1 fl ev | 2500 mg | | € 15,51 |

Prezzi da banca dati Farmadati febbraio 2005

ATC: V03AB32

Categoria terapeutica: antidoti.

Fascia di rimborsabilità: C per le formulazioni da 600 mg; H/OSP per la formulazione da 2500 mg.

Indicazioni ministeriali: profilassi della neuropatia conseguente a trattamento chemioterapico con cisplatino o analoghi (nuova indicazione).

Decisioni della CTR: modifica delle indicazioni (data valutazioni 19.05.04 e 09.11.04).

Nota: limitatamente a dosaggi medio alti di cisplatino ed oxaliplatino.

Commenti: sebbene i dati ad oggi disponibili siano relativi a studi di piccole dimensioni, glutazione, somministrato in prossimità di cisplatino, sembra in grado di ridurre l'insorgenza e la gravità delle neuropatie provocate dal farmaco citotossico, consentendo così di effettuare un maggior numero di cicli di chemioterapia. A motivo della limitata letteratura disponibile, risulta più difficile stabilire se tale effetto protettivo si espliciti con la stessa intensità anche per l'oxaliplatino.

Ndr: Glutatione era già inserito in PTORV per l'indicazione "intossicazione da paracetamolo, alcool etilico, chemioterapici, antineoplastici, neurolettici, antidepressivi, antitubercolari; coadiuvante nel trattamento delle radiazioni ionizzanti" (precedente indicazione). La nuova indicazione sostituisce in toto la precedente nel decreto registrativo.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Il cisplatino ed i suoi analoghi sono farmaci citotossici estensivamente adoperati nell'ambito delle chemioterapie antitumorali per l'ampio spettro d'azione e l'efficacia. L'utilizzo di intensità di dose appropriate risulta fondamentale per l'ottenimento di effetti terapeutici ottimali, ma risultano limitate da neurotossicità e nefrotossicità importanti.

Vi sono evidenze che la tossicità neurologica del cisplatino e dei suoi analoghi è da collegarsi ad una interferenza con il sistema endogeno del glutatione, potente antiossidante a livello intracellulare nella sua forma ridotta.

Le cellule tumorali, a differenza di quelle sane, possiedono livelli molto ridotti di γ glutamiltranspeptidasi, enzima necessario per consentire al glutatione di entrare nella cellula, e non vengono perciò protette da una somministra-

zione della sostanza, continuando a mostrare la medesima sensibilità ai chemioterapici.

L'azione neuroprotettiva di glutatione in pazienti in terapia con cisplatino o analoghi è stata testata in una serie di studi clinici.

Efficacia clinica e tollerabilità

Un primo studio randomizzato in aperto su 33 pazienti affette da una ricaduta di carcinoma ovarico trattate con cisplatino 50 mg/m² a settimana per 9 cicli con aggiunta o meno di glutatione alla dose di 2.5g ev, ha rilevato un mancato effetto neurolesivo in entrambi i gruppi. Gli autori concludono pertanto per una impossibilità a valutare eventuali effetti protettivi di glutatione a motivo della bassa neurotossicità di questo schema di trattamento (1).

In uno studio in doppio cieco di fase III, 50 pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato sono stati randomizzati a ricevere in aggiunta al regime chemioterapico costituito da cisplatino 40 mg/m², fluorouracile, leucovorin ed epirubicina somministrati settimanalmente, glutazione 1.5 g/m² ev prima della somministrazione e 600 mg/m² im per i 4 giorni successivi.

La tossicità veniva valutata clinicamente e con metodi neurofisiologici alla 9^a e 15^a settimana di trattamento, quando veniva valutata anche la risposta clinica. La risposta clinica è risultata del 76% nel gruppo glutazione e del 52% nel gruppo placebo e la sopravvivenza mediana di 14 mesi vs 10 mesi rispettivamente. Una differenza statisticamente significativa è invece stata rilevata relativamente al manifestarsi di neurotossicità, soprattutto di grado I e II (p<0.0001) (2).

Un altro studio di fase III randomizzato in doppio cieco ha incluso 52 pazienti con cancro colonrettale avanzato che sono stati trattati con oxaliplatino 100mg/m²+ leucovorin e 5FU ogni due settimane; la somministrazione di oxaliplatino veniva associata a glutazione 1.5 g/m² o soluzione fisiologica. La tossicità veniva valutata ad ogni ciclo, l'efficacia ogni 4 cicli di terapia. Risposte parziali sono state ottenute in percentuali simili nei due gruppi (27% glutazione vs 23% placebo), come pure simili sono risultati il tempo mediano di progressione della malattia ed i tempi mediani di sopravvivenza (16 e 17 mesi per il gruppo glutazione e placebo rispettivamente). Dopo 4 cicli di terapia, una neuropatia di grado 1 o 2 era presente nel 27% dei pazienti trattati con glutazione e nel 42% del gruppo placebo. Tra i pazienti che avevano completato 8 cicli di te-

rapia, presentava neuropatia il 43% dei pazienti del gruppo glutazione (9,5% di grado II-IV) ed il 79% del gruppo placebo (58% di grado II-IV). Tali differenze erano statisticamente significative (p=0.04 per le neuropatie totali e p=0.003 per le neuropatie gravi) (3).

In un ultimo studio di fase III randomizzato e in doppio cieco 151 pazienti affette da cancro ovarico hanno ricevuto cisplatino 100 mg/m² associato a glutazione 3g/m² o placebo ogni 3 settimane per 6 cicli complessivi. Un numero significativamente superiore di pazienti del gruppo glutazione è stato sottoposto a tutti e 6 i cicli di trattamento previsti (58% vs 39%; p=0.04); una remissione parziale o completa è stata ottenuta nel 73% delle pazienti valutabili trattate con glutazione e nel 62% delle pazienti valutabili trattate con placebo (p=NS). Una tossicità neurosensoriale è stata rilevata nel 49% dei pazienti del gruppo placebo e nel 39% dei pazienti del gruppo glutazione; questo dato è suggestivo di un effetto protettivo del glutazione, ma non è statisticamente significativo. In questo studio una differenza significativa a favore del gruppo glutazione è stata rilevata invece per il manifestarsi di nefrotossicità (4).

Conclusioni

I dati ad oggi disponibili, sebbene relativi a studi di non elevate dimensioni, sembrano indicare come glutazione somministrato in prossimità di cisplatino possa ridurre l'insorgenza e la gravità delle neuropatie provocate dal farmaco citotossico e consentire un aumento dei cicli di chemioterapia effettuati. La limitatissima letteratura disponibile rende più complesso stabilire se questo effetto protettivo si espliciti con la medesima intensità per oxaliplatino.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Bogliun G, et al. *Ital J Neurol Sci* 1992; 13: 643-647.
- 2 Cascinu S, et al. *J Clin Oncol* 1995; 13: 26-32.

- 3 Cascinu S, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3478-3483.

- 4 Smyth JF, et al. *Ann of Oncol* 1997; 8: 569-573.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO

Glutazione

DOSAGGIO/DIE

2500 mg
(per terapie cicliche)

COSTO/DIE

€ 15,51

Glutazione

600 mg
(per terapie prolungate)

€ 1,90- 2,70

Prezzi da banca dati *Farmadati* - gennaio 2005

IMIGLUCERASI

Specialità: Cerezyme® (Genzyme - NL-767)

Forma Farmaceutica: 1 fl 200 U

Prezzo: € 1214,96

Prezzo da banca dati Farmadati gennaio 2005

ATC: A16AB02

Categoria terapeutica: altri farmaci dell'app. gastrointestinale e del metabolismo - enzimi.

Fascia di rimborsabilità: H/OSP

Indicazioni ministeriali: terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine, in pazienti con diagnosi confermata di malattia di Gaucher non neuropatica (tipo 1) o neuropatica cronica (tipo 3), i quali evidenziano inoltre significative manifestazioni cliniche non neurologiche della malattia. Le manifestazioni non neurologiche della malattia di Gaucher includono una o più delle condizioni seguenti: anemia dopo esclusione di altri fattori causali, quali la carenza di ferro; trombocitopenia; interessamento osseo dopo esclusione di altri fattori causali quali carenza di vitamina D; epatomegalia e splenomegalia.

Decisioni della CTR: farmaco INSERITO in PTORV con nota nella categoria "Farmaci orfani per le patologie rare" (data valutazione 21.09.04).

Nota: richiesta motivata per singolo paziente da parte dei centri specialistici per la cura di tale patologia rara.

Commenti: il farmaco si è dimostrato efficace e sicuro nei pazienti affetti da patologia di tipo I mentre nel tipo III i dati sono molto limitati a causa dell'estrema rarità della variante III. Trattandosi di farmaco orfano per cui il Ministero non ha definito le modalità distributive, la Commissione ritiene preferibile che il farmaco venga distribuito dal centro prescrittore e poi inserito in mobilità sanitaria.

ANALISI DELLA LETTERATURA

L'imiglucerasi è un farmaco, prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante, registrato per il trattamento della malattia di Gaucher, più comunemente chiamata sfingolipidosi. Si tratta di una malattia rara, autosomica recessiva causata dal deficit di glucosidasi acida, con conseguente accumulo di glicoceramide nei lisosomi. La glucosidasi acida, infatti, taglia la glicoceramide, composto comune a molti glicosfingolipidi e glicolipidi.

Esistono diverse varianti della malattia classificate in base alla presenza o meno di neuropatia e alla gravità: il tipo I rappresenta la forma non neuropatica; il tipo II rappresenta la forma neuropatica acuta, molto rara e per la gravità porta a morte del paziente entro i due anni di vita; il tipo III è la forma neuropatica cronica. L'incidenza della malattia di tipo I è in più di 20.000 pazienti in tutto il mondo. I sintomi clinici della patologia includono anemia, trombocitopenia, epatosplenomegalia. Le malattie alle ossa, eventualmente accompagnate da dolore, fratture e osteonecrosi sono sintomi comuni nel tipo I e III. Le forme neuropatiche possono presentare anomalie neurologiche come convulsioni, demenza, spasticità, atassia e perdita delle capacità intellettive (1, 2).

Tradizionalmente la malattia veniva trattata con una terapia di supporto che includeva una parziale o totale rimo-

zione della milza, trasfusioni di sangue, interventi ortopedici e occasionalmente trapianto di midollo osseo.

All'inizio degli anni '90 si è resa disponibile la terapia enzimatica sostitutiva mediante la somministrazione dell'enzima β -glicocerebrosidasi mannosio-terminale, che ha fatto regredire con successo diverse manifestazioni della patologia quali le alterazioni della conta ematica, la splenomegalia e l'epatomegalia e alcune anomalie scheletriche (3). Il mannosio è uno zucchero molto abbondante sulla superficie dei microrganismi. Il mannosio terminale della β -glicocerebrosidasi permette un *uptake* selettivo da parte dei macrofagi presenti nel fegato, nella milza e nelle ossa. L'alglucerasi è stato la prima β -glicocerebrosidasi mannosio-terminale registrata per il trattamento della patologia ed è derivato dalla placenta umana. Successivamente è stato introdotta sul mercato l'imiglucerasi, la forma ricombinante dell'alglucerasi. L'uso della tecnica del DNA ricombinante permette di ridurre il rischio, seppur teorico, di contaminazione virale (1).

Efficacia clinica e tollerabilità nella malattia di Gaucher di tipo I

L'efficacia del farmaco è stata valutata mediante due studi, uno a dosaggi elevati e uno a bassi dosaggi.

Il primo studio, randomizzato, controllato, in doppio cie-

co, ha confrontato l'efficacia della glucocerebrosidasi mannosio-terminale di origine naturale o ricombinante nella terapia di Gaucher di tipo I. Quindici pazienti (4 bambini e 11 adulti) sono stati randomizzati a ricevere alglucerasi e altri 15 (3 bambini e 12 adulti) imiglucerasi. Entrambi i trattamenti sono stati somministrati per infusione ev ogni 2 settimane per 9 mesi al dosaggio di 60 U/kg. Non sono stati arruolati bambini di età inferiore a 2 anni.

L'efficacia è stata misurata mediante la variazione dei parametri ematologici (livelli di emoglobina, conta piastrinica) e della dimensione del fegato e della milza.

I livelli di emoglobina sono aumentati in modo simile in entrambi i gruppi. Tutti i pazienti presentavano al momento dell'arruolamento trombocitopenia. Circa la metà dei pazienti in ciascun gruppo ha avuto un aumento della conta piastrinica a 6 mesi del 20% e a 9 mesi del 40%.

Anche la riduzione del volume di fegato e milza è stata comparabile tra i due gruppi. La percentuale di riduzione misurata nei primi 6 mesi è stata superiore a quella ottenuta dal 6° al 9° mese (4).

Per quanto riguarda la tollerabilità, nel corso dello studio di confronto alglucerasi/imiglucerasi è stata effettuata la misurazione degli anticorpi verso la glucocerebrosidasi sia naturale che ricombinante. Durante i 9 mesi di trattamento, 6 pazienti nel gruppo alglucerasi e 3 nel gruppo imiglucerasi hanno sviluppato anticorpi. Nessuna reazione immunologica maggiore è stata segnalata nei due gruppi. Nello studio non sono stati valutati i parametri ossei (4).

Il secondo studio, ha studiato l'efficacia e la sicurezza di bassi dosaggi di imiglucerasi, somministrati mediante due diversi regimi terapeutici: 15 U/kg ogni due settimane (schema A), o 2.5 U/kg 3 volte la settimana (schema B).

Dieci pazienti adulti sono stati raggruppati a coppie in base all'età e alla gravità della malattia da due revisori indipendenti. Anche in questo caso i pazienti arruolati presentavano malattia di Gaucher di tipo I. I criteri di arruolamento sono stati gli stessi del primo studio. I criteri di esclusione includevano un precedente trattamento con alglucerasi o la splenectomia totale. In ciascuna coppia un paziente veniva assegnato al trattamento A e uno al B.

Sono state valutate a 6 mesi e a 12 mesi le variazioni dei parametri ematologici (emoglobina, piastrine) e della dimensione del fegato e della milza.

L'incremento dei livelli medi di emoglobina a 6 e 12 mesi rispettivamente è stato del 12.3% e del 14.2%, nello schema A, e 14.8% e 13.0%, nello schema B. L'incremento medio nella conta piastrinica, a 6 e 12 mesi rispettivamente, è stato 23.3% e 18.0% nello schema A e 5.0% e 33.4% nello schema B.

La riduzione media a 12 mesi nella dimensione della milza è stata 36.4% e nel fegato del 14.5%. Non ci sono state differenze significative tra i due schemi di trattamento ad eccezione che per il volume del fegato a 6 mesi, ridotti maggiormente nei pazienti arruolati nello schema B. Non si sono osservate variazioni dei parametri ossei durante i 12 mesi.

Per quanto riguarda la tollerabilità, non si sono registrate

reazioni avverse serie attribuibili all'imiglucerasi. Lievi effetti avversi di minor gravità, come disturbi addominali non hanno comunque richiesto la variazione o sospensione del trattamento. Un paziente ha sviluppato anticorpi all'imiglucerasi a 6 mesi ma non ha sviluppato segni o sintomi di ipersensibilità (5).

Scelta del regime posologico

Considerati i costi elevatissimi della terapia e i risultati favorevoli presentati dallo studio clinico che somministrava bassi dosaggi del farmaco (5), si è aperto un dibattito sulla scelta del migliore regime posologico. Esiste, infatti, una notevole variabilità di risposta dei pazienti al trattamento con imiglucerasi.

In una lettera pubblicata su Lancet (6), viene osservato che nei diversi report pubblicati sull'uso del farmaco, la percentuale di fallimento del trattamento era la stessa sia per bassi dosaggi, sia per dosaggi molto maggiori. Secondo l'autore, pertanto, la variabilità nella risposta non sarebbe legata alla diversa sensibilità al farmaco, ma, piuttosto alla frequenza della somministrazione rispetto al dosaggio complessivo e in tal senso sarebbero necessari ulteriori dati.

Secondo l'esperienza dell'autore, è inutile aumentare il dosaggio se il paziente non risponde. Inoltre, non si ritiene corretto che un medico aumenti il dosaggio nella speranza di ottenere una risposta sui parametri ossei, in quanto non ci sono dati che supportino questa opinione (7).

Relativamente alla scelta del miglior regime terapeutico, un'equipe ha selezionato una serie di 28 pazienti (di cui 10 inclusi nello studio con basso dosaggio precedentemente descritto (5)) con malattia di tipo I di diversa gravità trattati con basse dosi di imiglucerasi. I 10 pazienti arruolati in origine presentavano un indice di gravità della patologia inferiore a quello dei 18 arruolati successivamente. Venti pazienti hanno ricevuto imiglucerasi al dosaggio 15 U/kg ogni 2 settimane e 8 pazienti al dosaggio di 2.5 U/kg 3 volte la settimana.

Un confronto tra i due diversi regimi terapeutici è stato fatto in termini di miglioramenti ematologici e riduzione dell'organomegalia fino a 24 mesi. I miglioramenti in tutti i parametri sono stati più marcati nel periodo compreso tra il 6° e il 12° mese. Non si sono evidenziate differenze significative di risposta tra il gruppo a bassa frequenza di somministrazione rispetto a quello ad elevata frequenza. La risposta a livello dell'osso non è stata descritta in quanto sarebbero stati necessari da 24 a 42 mesi per documentare il miglioramento mediante rilevazione radiografica standard (8).

Efficacia clinica nella malattia di Gaucher di tipo III

Nel 2002 la ditta produttrice ha chiesto l'estensione dell'indicazione terapeutica alla malattia di Gaucher cronica neuropatica (tipo III). Si tratta di una tipologia molto rara che colpisce principalmente pazienti pediatrici (≤ 17 anni): sul Registro dell'International Collaborative Gaucher Group sono registrati 130 pazienti con il tipo III sul tota-

le di 2637 pazienti affetti da malattia di Gaucher. Sono stati descritti un totale di 33 pazienti (6 adulti e 27 bambini) trattati con alglucerasi e imiglucerasi per un periodo da 6 a 54 mesi. Il range di dosaggio variava da 27.6 U/kg mensili a 480 U/kg mensili. Sono stati analizzati dal CPMP anche uno studio non pubblicato in cui sono stati arruolati 21 pazienti e 5 ulteriori pubblicazioni. In questi studi sono stati valutati i seguenti parametri clinici: epatomegalia, splenomegalia, anemia, trombocitopenia, sintomi neurologici ed altri outcome quali il coinvolgimento polmonare, la qualità della vita, sintomi ossei, ritardo nella crescita, stanchezza. Viste le limitate informazioni cliniche su questo sottogruppo assai raro di pazienti, non possono essere date specifiche raccomandazioni sulla posolo-

gia, ad eccezione della necessità di individualizzare la dose in funzione dei sintomi (1).

Conclusioni

Il farmaco rappresenta l'attuale terapia di scelta per il trattamento della malattia di Gaucher ed è risultato efficace e sicuro nel tipo I mentre nel tipo III i dati sono molto limitati a causa dell'estrema rarità della variante III. Rimane ancora da definire con sicurezza il miglior regime terapeutico, vista l'elevata variabilità di risposta al trattamento. Alcuni report sembrano comunque propendere per il basso dosaggio a bassa frequenza, visti anche gli elevatissimi costi del trattamento. Il costo di un anno di terapia a questo regime terapeutico varia da € 100.000 a € 430.000 circa.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 CPMP Scientific discussion - Imiglucerasi (CEREZYME®) - Emea 2003.
- 2 Harrison "Principi di Medicina Interna" XV ed. Mc Graw Hill.
- 3 NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease, *JAMA* 1996; 275: 548-553.
- 4 Grabowski GA, et al. *Ann Int Med*; 1995; 122: 33-39.
- 5 Zimran A, et al. *Lancet* 1995; 345: 1479-1780.
- 6 Beutler E. *Lancet* 1995; 346: 581-582.
- 7 Beutler E, et al. *Blood Cell Mol Dis* 1995; 21: 86-108.
- 8 Elstein D, et al. *Q J Med* 1998; 91: 483-488.

COSTI COMPARATIVI

| PRINCIPIO ATTIVO | DOSAGGIO RACCOMANDATO** | COSTO PER TRATTAMENTO* | COSTO ANNUO* |
|-------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|
| Imiglucerasi | 15-60 U/kg ogni 2 settimane | € 3.957,85 (5 fl) - € 16.622,97 (21 fl) | € 102.904,10 - € 432.197,22 |

* Prezzo ex factory IVA esclusa comunicato dalla Ditta Genzyme

** Per un uomo di 70 Kg

SODIO ALGINATO IN ASSOCIAZIONE

Specialità: Gaviscon® (Novartis Consumer Health)
Gaviscon Advance® (Novartis Consumer Health)

Forma farmaceutica: sosp orale 200 ml /5g/100 ml sodio alginato + 2.67 g/100 ml sodio bicarbonato Prezzo € 5,00

cpr mast 0.5 g Ac. alginico + 0.1 g idrossido di alluminio gel secco + 0,025 gr/100 trisilicato di magnesio + 0,17 gr/100 sodio bicarbonato € 8,00

sosp orale advance 180 o 500 ml (10 gr/100 ml sodio arginato + 2 gr/100 ml potassio bicarbonato) € 5,04
€ 12,49

Prezzi da banca dati Farmadati febbraio 2005

ATC: A02BX13

Categoria terapeutica: altri farmaci per il trattamento di ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo.

Fascia di rimborsabilità: C formulazione standard; A formulazione advance.

Indicazioni ministeriali:

- **formulazione standard:** esofagite da reflusso, pirosi gastrica, pirosi gastrica in gravidanza, ernia iatale, dispepsia associata a reflusso gastrico, rigurgiti e in tutti i casi di disturbo epigastrico e retrosternale in cui la causa principale è il reflusso gastrico;
- **formulazione advance:** trattamento dei sintomi legati al reflusso gastro-esofageo, quali rigurgito acido, pirosi, indigestione dovuta ad un reflusso dei contenuti gastrici, quali a seguito di interventi di chirurgia gastrica, come conseguenza di ernia iatale, durante la gravidanza o in concomitanza con esofagite da reflusso.

Decisioni della CTR: farmaco INSERITO in PTORV nella categoria 12.03 - Associazioni di antiacidi (data valutazione 09.11.04)

Commenti: farmaco con buona efficacia nella malattia da reflusso gastroesofageo. Può essere di utilità nel ridurre il consumo di inibitori della pompa. Presenta un buon profilo costo/beneficio.

ANALISI DELLA LETTERATURA

La malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) rappresenta la più diffusa malattia dell'apparato digerente. Si tratta di una sindrome clinica che si manifesta con uno spettro di sintomi, di cui quelli tipici sono rappresentati dalla pirosi retrosternale e dal rigurgito acido, causati dal passaggio del contenuto acido gastrico nel lume esofageo. Il reflusso gastroesofageo rimane asintomatico quando di breve durata e piccola entità, divenendo invece sintomatico quando presenta una durata maggiormente prolungata (1). Come dimostrano i primi risultati di uno studio in corso su 11.000 pazienti, la patologia viene spesso sotto-stimata (2).

La modifica di stili di vita e alimentazione riduce solo parzialmente i sintomi, che devono più spesso venire trattati farmacologicamente. In pazienti con sintomi moderati o saltuari vengono indicati gli antiacidi, i procinetici e gli alginati, mentre nei casi più gravi vengono utilizzati H₂ antagonisti e inibitori della pompa protonica. Sono previste

strategie di “step up”, in cui a farmaci di minor efficacia vengono aggiunti o sostituiti farmaci di efficacia superiore a seconda della sintomatologia e strategie di “step down” in cui la terapia viene iniziata con sostanze altamente efficaci quali gli inibitori di pompa per continuare “a scendere” con farmaci meno potenti (3).

L'acido alginico associato al sodio bicarbonato impedisce il reflusso di contenuto gastrico in esofago attraverso un meccanismo d'azione di tipo fisico. A contatto con l'acido gastrico, l'alginato muta il proprio stato fisico divenendo un gel, mentre il potassio bicarbonato libera molecole di anidride carbonica. L'anidride carbonica rimane intrappolata nel gel, conferendogli una consistenza tale da consentirgli di galleggiare sul contenuto gastrico impedendo il ritorno di acido e cibo in esofago e proteggendo la mucosa esofagea dall'azione erosiva di eventuali episodi di reflusso.

Il prodotto non viene assorbito e metabolizzato dall'organismo ed è eliminato con le feci. Gli effetti collaterali sono ra-

ri e limitati a manifestazioni allergiche, quali orticaria o broncospasmo nei pazienti sensibili ai componenti (4). La posologia indicata è di 5-10 ml di prodotto da assumersi dopo i pasti e la sera prima di coricarsi.

I preparati in commercio prevedono due diverse concentrazioni di alginato, 5 e 10 g/100 ml (quest'ultima formulazione è definita "advance"). La concentrazione di bicarbonato è invece di 2 g/100 ml per entrambe le preparazioni. Mentre la formulazione meno concentrata non richiede ricetta medica ed è indicata anche per la popolazione pediatrica, quella più concentrata necessita di ricetta medica e presenta una posologia registrata per una popolazione di età superiore ai 12 anni; al di sotto di questa età il farmaco deve essere utilizzato solo sotto controllo medico. Entrambi i preparati sono indicati in gravidanza.

Efficacia clinica e tollerabilità

Nell'unico studio disponibile per la formulazione advance 100 pazienti tra i 18 e i 70 anni affetti da esofagite da reflusso sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco il preparato attivo o placebo 4 volte al giorno per un mese. L'efficacia veniva valutata da pazienti e sperimentatori alla seconda e quarta settimana di trattamento considerando quale parametro primario la presenza o meno di sintomi nelle precedenti 24 ore. In entrambe le occasioni l'efficacia di alginato + potassio bicarbonato è risultata significativamente superiore a placebo ($p \leq 0.001$) per entrambi i gruppi. Gli effetti collaterali sono risultati più frequenti nel gruppo placebo e sono stati tutti di tipo gastrointestinale (5).

Gli studi controllati e randomizzati effettuati adoperando alginato (sempre associato a bicarbonato ed altri antiacidi in piccole concentrazioni) alla concentrazione di 5 g/100 ml hanno coinvolto pochi pazienti, sono generalmente datati e spesso riportano analisi dei dati *per protocol*.

Due trial hanno studiato l'efficacia di alginato verso antiacidi, uno per la durata di 15 giorni e uno per la durata di un mese.

Nello studio di 15 giorni, su 60 pazienti, alginato si è dimostrato più efficace degli antiacidi e del placebo nel diminuire il numero di episodi di reflusso (6), mentre nello studio ad un mese, che ha coinvolto 161 pazienti, di cui 133 valutati, alginato e antiacidi si sono rivelati ugualmente efficaci nel ridurre il numero degli episodi dolorosi e nel migliorare i segni di esofagite all'esofagoscopia (7).

In due studi comparativi in doppio cieco verso sucralfato, della durata ciascuno di 6 settimane (uno su 45 e l'altro su 68 pazienti valutati), i due composti hanno dimostrato un'efficacia comparabile da un punto di vista clinico ed endoscopico (8, 9).

In uno studio randomizzato in aperto 353 pazienti sono stati trattati con alginato o cisapride (5 mg/somministra-

zione) somministrati ciascuno 4 volte/die per un mese. Criterio primario di efficacia era la valutazione dei sintomi da parte dei pazienti secondo una scala analogico visiva dopo due settimane di terapia e al termine del trattamento. In entrambe le occasioni l'efficacia di alginato si è rivelata significativamente superiore a quella di cisapride. Gli effetti collaterali rilevati sono stati modesti, per lo più relativi all'apparato gastrointestinale (stipsi per alginato e diarrea per cisapride)(10).¹

In uno studio randomizzato in doppio cieco 66 pazienti affetti da esofagite da reflusso sono stati trattati con cimetidina 400 mg per 4 volte/die, acido alginico 400 mg per 4 volte/die o entrambi per 10 settimane. End point dello studio erano il numero degli episodi dolorosi registrati dai pazienti, la valutazione endoscopica e il monitoraggio del pH esofageo nel corso di 24 ore. Dopo 10 settimane di trattamento il miglioramento dei sintomi è risultato simile nel gruppo alginato e nel gruppo trattato con la combinazione, ma il numero medio di giorni in cui si sono manifestati episodi dolorosi è risultato significativamente superiore nei pazienti trattati con solo alginato. La percentuale di tempo in cui il pH esofageo si è mantenuto inferiore a 5 è diminuita dell'8.7% nei pazienti trattati con la combinazione, mentre è aumentata del 2.8% e del 3% nei pazienti trattati con alginato e cimetidina rispettivamente.

La risoluzione endoscopica dell'esofagite veniva osservata in 2/13 pazienti del gruppo alginato, 6/18 del gruppo cimetidina e 7/15 del gruppo trattato con la combinazione. Questa differenza non risultava significativa, ma gli autori sottolineano come il numero dei pazienti fosse troppo limitato per trarre delle conclusioni (11).

Uno studio multicentrico in doppio cieco non pubblicato ha confrontato in 119 pazienti l'efficacia di alginato 4 volte/die o ranitidina 150 mg per 2 volte/die per 6 settimane. L'efficacia dei due trattamenti è risultata comparabile sia relativamente alla risoluzione dell'erosione endoscopicamente rilevata che relativamente alla riduzione dei sintomi secondo il giudizio dei pazienti (12).

In pediatria l'alginato viene indicato da un gruppo di lavoro, che ha compiuto una review della letteratura disponibile, come il primo presidio farmacologico da utilizzare in associazione a modifiche nell'alimentazione e nella posizione del bambino (13).

Alginato può venire adoperato in gravidanza a motivo del suo mancato assorbimento, ma non esistono studi comparativi verso altri interventi.

Conclusioni

In conclusione, l'alginato in associazione a bicarbonato costituisce uno dei possibili presidi nella terapia di prima

¹ Cisapride è stata successivamente ritirata dal commercio; non sono disponibili studi verso altri procinetici.

linea della malattia da reflusso gastroesofageo. Il suo peculiare meccanismo d'azione che consiste nel formare una barriera galleggiante sul contenuto acido senza consentirne il reflusso ed il mancato assorbimento sistemico lo rendono indicato per categorie di pazienti particolarmente delicate, quali le donne in gravidanza e la popolazione pediatrica (ma solo alle concentrazioni più basse). Gli studi disponibili, peraltro datati e di bassa numero-

sità, sembrano dimostrarne la maggiore efficacia rispetto a placebo e una pari efficacia rispetto ad antiacidi, sucralfato, cimetidina e ranitidina. Uno studio verso il pro-cinetico cisapride, ora non più in commercio, ha rilevato una superiore efficacia di alginato.

La sostanza è generalmente ben tollerata: gli effetti avversi possono essere di tipo gastrointestinale o ascrivere a rari episodi di ipersensibilità verso i componenti.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Fass R. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (3) Suppl: S2-S7.
- 2 <http://www.dica33.it/argomenti/gastroenterologia/ulcera/reflusso.asp> (accesso il 04/04/05).
- 3 Bytzer P. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (3) Suppl: S31-S39.
- 4 Gaviscon Advance: *scheda tecnica del prodotto*.
- 5 Chatfield S. *Curr Med Res & Opin* 1999; 15 (3): 152-159.
- 6 Stanciu C, et al. *Lancet* 1974; 109-111
- 7 McHardy G. *Southern Med J* 1978; 71 (suppl.1): 16-21.
- 8 Evreux M. *Am J Med* 1987; 83 (3B): 48-50
- 9 Laitanen S. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 229-232.
- 10 Poynard T. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 159-165.
- 11 Eriksen CA. *Ann Chirurgiae et Gynecol* 1988; 77: 133-137.
- 12 Klotz F, et al. *Clinical study report*.
- 13 Vanderplas, et al. *Eur J Ped* 1993; 152: 704-711.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO

DOSAGGIO/DIE (SCHEDE TECNICHE)

COSTO/DIE

| | | |
|---|-----------------|--------------------|
| Alginato di sodio/sodio bicarbonato (sosp. orale) | 40-80 ml | € 1,00-2,00 |
| Alginato di sodio/sodio bicarbonato/ idrossido di alluminio/magnesio trisilicato (cpr) | 4-8 cpr | € 0,80-1,60 |
| Alginato di sodio/ potassio bicarbonato (sosp. orale) | 20-40 ml | € 0,50-1,00 |
| Magaldrato (sosp. orale) | 40 ml | € 0,70 |
| Magaldrato (cpr) | 4 cpr | € 0,52 |
| Magnesio idrossido/algedrato (sosp. orale) | 60 ml | € 0,60 |
| Magnesio idrossido/algedrato (cpr) | 12 cpr | € 0,75 |

Prezzi da banca dati Farmadati gennaio 2005

VINOELBINA (ORALE)

Specialità: Navelbine® (Pierre Fabre Pharma -30)

Forma farmaceutica: 1 cps 20 mg
1 cps 30 mg

Prezzo € 76,11

€ 114,17

Prezzi da banca dati Farmadati gennaio 2005

ATC: L01CA04

Categoria terapeutica: farmaci antineoplastici ed immunomodulatori.

Fascia di rimborsabilità: H/RR

Indicazioni ministeriali: Carcinoma polmonare non a piccole cellule; carcinoma mammario metastatico.

Decisioni della CTR: farmaco NON INSERITO in PTORV (data valutazione 09.11.04).

Commenti: l'efficacia della forma orale è supportata da un solo studio controllato nel carcinoma polmonare non a piccole cellule e da un unico studio non controllato nel carcinoma mammario metastatico. La forma orale, più costosa di quella iniettiva, rappresenta un vantaggio unicamente per i pazienti in monoterapia, poco numerosi, generalmente anziani, dato che la terapia palliativa tradizionale prevede che la vinorelbina venga associata ad un composto del platino per via endovenosa che non consente comunque un trattamento domiciliare.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Il farmaco è inserito in PTORV nella formulazione ev ed è indicato nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule e nel carcinoma mammario metastatico.

La nuova formulazione è inserita in classe H ma, a differenza della formulazione ev ad esclusivo uso ospedaliero, può essere prescritta sul territorio con ricetta non ripetibile.

Il farmaco si è dimostrato una delle terapie di scelta nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in associazione a cisplatino o carboplatino (1). La chemioterapia palliativa per gli stadi avanzati del NSCLC consiste, di norma nella combinazione di un composto del platino (cisplatino o carboplatino) con altri agenti quali la vinorelbina, la gencitabina o un taxano. Questo regime terapeutico dà una percentuale di risposta di circa il 20% e una sopravvivenza media di 8 mesi in pazienti con buon performance status (2). Il farmaco è anche indicato da solo o in associazione ad altri chemioterapici nel trattamento del carcinoma della mammella in fase avanzata (1).

La formulazione orale della vinorelbina presenta un rapido assorbimento e una biodisponibilità dal 26 a 45% (1). È prevista un'unica somministrazione settimanale per entrambe le vie di somministrazione. Il dosaggio 80 mg/m² os è equivalente a 30 mg/m² ev e 60 mg/m² os a 25 mg/m² ev.

Efficacia clinica e tollerabilità

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

L'unico studio che ha confrontato la formulazione orale vs

la formulazione ev è un **trial multicentrico di fase II nel carcinoma polmonare non a piccole cellule di stadio IIIb e IV**. Centoquindici pazienti, non trattati precedentemente con chemioterapici, sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a vinorelbina formulazione orale 60 mg/m²/settimana per le prime 3 settimane, seguito da 80 mg/m²/settimana in assenza di neutropenia severa, o vinorelbina formulazione ev 30 mg/m²/settimana. Il tempo medio di sopravvivenza senza progressione della malattia è stato 3.2 mesi per la formulazione os vs 2.1 per la formulazione ev e la sopravvivenza media totale 9.3 mesi vs 7.9. Nella popolazione *intention to treat* non è stata registrata nessuna risposta completa, mentre una risposta parziale si è registrata nel 12% dei pazienti in trattamento per os e nell'11% dei pazienti in trattamento ev.

Gli effetti avversi ematologici sono risultati maggiori con la formulazione ev una neutropenia di grado III-IV si è manifestata nel 62% dei pazienti trattati con vinorelbina ev vs il 46% di quelli trattati con vinorelbina per os. Gli effetti avversi gastrointestinali sono risultati, invece, più frequenti per la formulazione orale rispetto alla parenterale: nausea (83% vs 46%), diarrea (40% vs 14%) e vomito (65% vs 19%) (3).

Gli altri studi pubblicati sul trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule, sono non controllati, in aperto.

Un primo studio condotto all'inizio degli anni '90 ha arruolato 163 pazienti con NSCLC di stadio IV non precedentemente trattati con terapia chemioterapica. Il tratta-

mento prevedeva 100 mg/m²/settimana di vinorelbina orale o 80 mg/m²/settimana nei pazienti precedentemente trattati con radioterapia. La dose è stata poi ridotta di 40 mg/m²/settimana poiché era stata osservata una granulocitopenia di grado IV in circa 1/4 dei primi 25 pazienti trattati. I pazienti hanno ricevuto in media 11 dosi e sono rimasti nello studio in media per 14 giorni. Una risposta complessiva del 14.5% è stata registrata nei 138 pazienti con malattia misurabile (in un solo paziente è stata registrata una risposta completa). Tra i pazienti con malattia valutabile 16.7% hanno mostrato una regressione. Ad 1 anno di follow-up la sopravvivenza era del 22%.

L'effetto collaterale principale è stato la neutropenia: complessivamente il 40% dei pazienti ha sviluppato leucopenia di grado III-IV e il 48% granulocitopenia di grado III-IV. I principali effetti avversi non ematologici registrati, di grado prevalentemente lieve o moderato, sono stati nausea, vomito, diarrea, stomatite e alopecia (4).

Un secondo studio di fase II, ha valutato la parziale sostituzione di vinorelbina endovenosa con la formulazione orale, in associazione a cisplatino. Gli end-point scelti erano la percentuale di risposta, il profilo di sicurezza, la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza totale e la qualità della vita nei pazienti con NSCLC avanzato (stadio IIIb-IV).

Cinquantasei pazienti naïve per la chemioterapia hanno ricevuto cisplatino 100 mg/m² e vinorelbina ev 25 mg/m² al primo giorno seguita da vinorelbina orale 60 mg/m² nei giorni 8, 15 e 22.

La percentuale di risposta è stata del 30% nella popolazione *intention to treat* e 33% nei pazienti valutabili. La sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza totale è stata in media rispettivamente di 5.5 mesi e 8.9 mesi. Anche in questo caso la neutropenia è stata il principale effetto collaterale ematologico, che si è verificato nell'88% dei pazienti (73% di grado III-IV). Tra gli effetti avversi non ematologici la tossicità gastrointestinale si è verificata con frequenza maggiore (5).

Anche il terzo studio non controllato di fase II ha valutato l'uso alternato di vinorelbina ev e os in associazione a carboplatino nel carcinoma del polmone non a piccole cellule di stadio IIIb-IV. Cinquantadue pazienti, che non avevano precedentemente ricevuto trattamento chemioterapico, sono stati trattati con vinorelbina iv 25 mg/m² in associazione a carboplatino somministrato al dosaggio necessario a produrre una AUC di 5 mg/ml/min, al giorno 1 ogni 3 settimane; la vinorelbina os è stata somministrata al dosaggio di 60 mg/m² al giorno 8 di ogni ciclo. Il dosaggio poteva essere modificato a seconda della tossicità ematologica e non. In media sono stati somministrati 4 cicli e complessivamente sono risultati valutabili 44 pazienti.

Nella popolazione *intention to treat*, 8 pazienti (15%) hanno ottenuto una risposta parziale. La sopravvivenza media libera da malattia è stata di 5.1 mesi, la sopravvivenza complessiva di 9.3 mesi. La neutropenia è stata osservata nel 78% dei pazienti valutabili per il profilo di sicurezza (grado III e IV 10% e 43% rispettivamente). Tra gli effetti tossici non ematologici sono stati riscontrati nausea, vomito, costipazione, diarrea, alopecia (6).

Carcinoma della mammella

Nel carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico è presente in letteratura **uno studio non controllato** su 64 pazienti in cui vinorelbina os viene usata in prima linea. Il farmaco è stato somministrato al dosaggio di 60 mg/m²/settimana per la prima settimana e successivamente aumentato a 80 mg/m²/ settimana soltanto se non si verificava nessun episodio di neutropenia di grado IV o non più di uno di grado III. La percentuale complessiva di risposta è stata del 31% nei 58 pazienti valutabili (6.9% completa e 24.1% parziale). Nella popolazione *intention to treat* (64 pazienti) la percentuale di risposta è stata del 30% e la sopravvivenza libera da malattia è stata in media di 17.4 settimane. Anche in questo caso, gli episodi principali di tossicità sono di tipo ematologico: neutropenia è stata registrata nel 70% dei pazienti (di grado III e IV nel 21.9% e 17.2% dei pazienti rispettivamente) (7).

Conclusioni

I dati a supporto della nuova formulazione orale di vinorelbina derivano principalmente da studi non controllati. L'unico studio controllato, che ha confrontato la formulazione os vs la formulazione ev nel carcinoma polmonare non a piccole cellule di stadio III e IV, ha mostrato uguale efficacia e un profilo di tollerabilità ematologica migliore per la formulazione orale; viceversa la tossicità gastrointestinale è risultata maggiore per la nuova formulazione (in particolare la frequenza degli episodi di nausea, diarrea e vomito è risultata nettamente superiore).

L'efficacia della formulazione orale nel carcinoma polmonare è stata anche valutata da alcuni studi non controllati di bassa numerosità che prevedevano l'uso alternato di vinorelbina ev e os in associazione ad un derivato del platino.

I dati a supporto della formulazione orale per il carcinoma della mammella derivano da un unico studio non comparativo di bassa numerosità.

La formulazione orale costa più del doppio di quella ev a fronte di un'uguale efficacia, ma maggiore tossicità gastrointestinale. Inoltre, il paziente potrebbe trarre dei vantaggi in termini di compliance soltanto quando il farmaco non viene associato ad altre terapie chemioterapiche somministrate per via endovenosa.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 *Drugdex Micromedex* vol 123; 1° trimestre 2005.
- 2 Schiller JH, et al. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
- 3 Jassem J, et al. *Ann Oncol* 2003; 14: 1634-1639.
- 4 Vokes EE, et al. *J Clin Oncol* 1995; 13: 637-644.
- 5 Jassem J, et al. *Ann Oncol* 2003; 14: 1634-1639.
- 6 O'Brien MER, et al. *Ann Oncol* 2004; 15: 921-927.
- 7 Freyer G, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21: 35-40.

COSTI COMPARATIVI TRATTAMENTO CON VINOURELBINA EV E OS IN MONOTERAPIA

| PRINCIPIO ATTIVO | DOSAGGIO | COSTO (prezzo al pubblico - IVA inclusa) | COSTO (prezzo al SSN - prezzo al 50% IVA escl.) |
|-----------------------------|--|---|--|
| Vinorelbina os | 60-80 mg/ m ² /sett. (circa 108-144 mg) | 418,62-570,85 € | 190,30-259,50 € |
| Vinorelbina ev | 25-30 mg/ m ² /sett (circa da 45-54 mg) | 185,83-225,70 € | 84,47-102,59 € |

Prezzi dal sito: <http://www.ministerosalute.it/medicinali/bancadati/lista.jsp> (accesso il 04/04/05)

Vigilanza sugli incidenti con dispositivi medici

Il Ministero della Salute, tramite la Commissione Unica sui dispositivi medici (CUD), ha elaborato un documento informativo che fornisce precise indicazioni per le corrette modalità di segnalazione e di gestione degli incidenti con dispositivi medici secondo i D.L.gs 46/97 e 507/92.

Il documento, elaborato al fine di rendere più razionale il flusso dei dati necessari alla sorveglianza e di agevolare lo scambio di informazioni con le autorità competenti degli altri stati membri dell'Unione Europea, definisce il tipo di eventi da segnalare e i comportamenti da tenere nelle varie fasi relative al sistema di vigilanza, sia da parte dei fabbricanti che degli operatori sanitari.

Responsabile della vigilanza

La Circolare del Ministero (1), trasmessa agli Assessorati alla sanità provinciali e regionali, agli ordini dei medici e dei farmacisti e alle associazioni di categoria, sottolinea la necessità di individuare un responsabile di vigilanza sia da parte dei fabbricanti che da parte di ciascuna Azienda ULSS e Ospedaliera, cui dovranno fare riferimento anche le strutture private preaccreditate presenti nel territorio di competenza delle Aziende ULSS.

Il responsabile di vigilanza ha il compito di ricevere le segnalazioni e di trasmetterle, mediante apposite schede, direttamente al Ministero della Salute, previa verifica della completezza e congruità dei dati.

Le schede di segnalazione, da compilare in caso di incidente o mancato incidente, sono specifiche per gli operatori sanitari (allegato 3) e per i fabbricanti (allegato 1, 2 e 5) e sono scaricabili dal sito web del Ministero della Salute (<http://www.sanita.it/dispmed> - vd bibliografia) (2, 4, 5, 6).

La notifica di incidenti o mancati incidenti occorsi sul territorio italiano va inviata al Ministero della Salute quale autorità competente, mentre se l'incidente o il mancato incidente avviene in un Paese della Comunità Europea la notifica va indirizzata all'autorità competente del Paese in cui l'evento si è verificato.

Eventi da segnalare

I tipi di eventi che devono essere segnalati al Ministero della Salute vengono classificati in "incidenti" o in "mancati incidenti".

Per "incidente" si intende la condizione in cui qualsiasi disfunzione o deterioramento delle caratteristiche o delle prestazioni, nonché qualsiasi carenza dell'etichettatura o nelle istruzioni per l'uso di un dispositivo medico o qualsiasi reazione avversa abbia causato un peggioramento dello stato di salute o la morte del paziente o di un utilizzatore.

Il peggioramento dello stato di salute comprende una malattia o lesione con pericolo per la vita, una menomazione di una funzione del corpo, una condizione che renda necessario un intervento medico o chirurgico per im-

pedire una menomazione di una funzione del corpo o una lesione di una struttura corporea, una condizione che determini l'ospedalizzazione o il prolungamento dell'ospedalizzazione.

Per "mancato incidente" si intende la condizione in cui qualsiasi disfunzione o deterioramento delle caratteristiche o delle prestazioni, nonché qualsiasi carenza dell'etichettatura o nelle istruzioni per l'uso di un dispositivo medico avrebbe potuto causare, durante la procedura d'uso o a seguito della stessa, un peggioramento dello stato di salute o la morte del paziente o di un utilizzatore.

Fase della notifica

L'operatore sanitario pubblico o privato è il primo anello della catena della sorveglianza e ha l'obbligo di notificare incidenti e mancati incidenti rilevati nell'esercizio della propria attività, mettendo così in moto l'intero sistema di vigilanza.

La segnalazione, mediante apposita scheda, deve essere trasmessa al responsabile della vigilanza che la inoltrerà al Ministero della Salute entro 10 giorni dall'incidente e 30 giorni dal mancato incidente per posta, tramite fax o per posta elettronica (allegato 3).

È stata inoltre prevista una scheda (allegato 4) per le "segnalazioni di reclamo" (3) da trasmettere direttamente al fabbricante, da parte degli operatori sanitari. Questo tipo di segnalazioni, che vanno notificate entro 30 giorni dall'evento, sono relative a non conformità e/o eventi non ricompresi nei punti precedenti, concernenti l'uso o procedure pre-uso, correlate a un dispositivo medico.

Modalità di gestione del DM

Il dispositivo oggetto di segnalazione, se ancora disponibile, deve essere conservato presso la struttura sanitaria segnalante, preferibilmente presso la farmacia ospedaliera competente.

In mancanza di una diversa disposizione da parte del Ministero della Salute entro dieci giorni dalla data di arrivo della segnalazione di incidente e di trenta giorni da quella di mancato incidente, il dispositivo può essere consegnato

alla ditta interessata che ha l'obbligo, nel più breve tempo possibile, di effettuare le indagini del caso e di informare il Ministero della Salute sul tipo di indagini effettuate e sull'esito delle stesse.

Il lotto di prodotti di cui fa parte il dispositivo oggetto di segnalazione potrà essere restituito alla ditta interessata che, nel più breve tempo possibile, dovrà effettuare opportuni controlli.

Fase dell'indagine

Successivamente alla notifica segue la fase dell'indagine sull'evento segnalato che spetta al fabbricante e che viene effettuata sulla base delle esperienze acquisite sull'uso del dispositivo e tenendo conto della natura del prodotto e dei rischi ad esso connessi.

In questa fase gli operatori sanitari sono tenuti a collaborare con il fabbricante fornendo le notizie necessarie per la valutazione dell'evento.

Il Ministero della Salute può disporre un divieto di utilizzo o un ritiro cautelativo del dispositivo medico o di uno

o più lotti dello stesso per tutelare la salute pubblica, in attesa che venga completata la fase dell'indagine e che vengano individuate eventuali azioni correttive.

Terminata la fase dell'indagine il fabbricante deve inviare al Ministero della Salute, tramite apposita scheda (allegato 5), il rapporto finale sull'incidente segnalato dove verranno descritte le risultanze dell'indagine e le azioni correttive che il fabbricante ha intrapreso.

Il fabbricante è inoltre tenuto a trasmettere al Ministero della Salute ed alle Direzioni Sanitarie delle strutture coinvolte, le note informative e gli aggiornamenti sulla sicurezza dei dispositivi medici inviate agli utilizzatori, medici e/o altri operatori sanitari.

Il Ministero della Salute al termine dell'azione di vigilanza avrà il compito di informare gli operatori sanitari segnalanti relativamente a:

- rapporto finale del fabbricante;
- eventuale rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità;
- eventuali considerazioni del Ministero della Salute;
- eventuali provvedimenti intrapresi.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 http://www.sanita.it/dispmed/atti/normativ/circolare_vigilanza.pdf (accesso il 04/04/05).
- 2 <http://www.sanita.it/dispmed/download/allegato3.pdf> (accesso il 04/04/05).
- 3 <http://www.sanita.it/dispmed/download/allegato4.pdf> (accesso il 04/04/05).

- 4 <http://www.sanita.it/dispmed/download/allegato1.pdf> (accesso il 04/04/05).
 - 5 <http://www.sanita.it/dispmed/download/allegato2.pdf> (accesso il 04/04/05).
 - 6 <http://www.sanita.it/dispmed/download/allegato5.pdf> (accesso il 04/04/05).
-

Ricerca indipendente: una svolta decisiva

Si ringrazia Maria Dell'Aera, Farmacista del Policlinico di Bari, per la co-authorship.

Il presente articolo verrà pubblicato in forma simile in uno dei prossimi numero del Bollettino della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera.

È stato pubblicato sulla G.U. n° 43 del 22 febbraio 2005 il Decreto del Ministero della Salute del 17 dicembre 2004 relativo alla sperimentazione clinica no-profit: si tratta di un provvedimento che delinea una traccia importantissima nell'ottica di promuovere la ricerca indipendente in Italia. In tal modo si concretizza sul piano regolatorio quanto sottolineato sia nel Documento Programmatico sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali della Direzione Generale dei farmaci e dei dispositivi medici del Ministero della Salute del 5 febbraio 2004 (1) "...garantire spazio ed agibilità prioritari per sperimentazioni promosse da sponsor non industriali..." che nel Patto per la Farmaceutica della Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome dell'8 maggio 2003 "...È assolutamente prioritario e indilazionabile promuovere una ricerca scientifica-applicata di carattere pubblico [...] su aree rilevanti per la pianificazione sanitaria delle Regioni, ma indifferenti, o addirittura controproducenti, rispetto agli interessi industriali". È sicuramente una tappa importantissima nel percorso regolatorio dell'Italia sulla sperimentazione clinica alla stregua dei 3 decreti del marzo 1998 che da un lato hanno dato un notevole impulso alla ricerca clinica in Italia, allora fanalino di coda a livello europeo negli studi multicentrici nell'iter autorizzativo, e dall'altro hanno contribuito a creare una massa critica sulla sperimentazione clinica. In una nota indirizzata a tutti i Responsabili dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica Nello Martini, Direttore Generale dell'AIFA sottolinea che "l'Italia è il primo Paese ad aver un decreto che regola e favorisce la sperimentazione no-profit", quella che potremmo definire "ricerca nobile per eccellenza" non fosse altro che per la proprietà dei dati e dei risultati e per l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori.

Questi gli elementi chiave:

Definizione di ricerca indipendente: sperimentazione clinica finalizzata non allo sviluppo industriale del farmaco, ma al miglioramento della pratica clinica quale parte inte-

grante dell'assistenza sanitaria. Per la stessa il promotore, ai sensi di cui al decreto legislativo n° 211/03 ed alle GCP, è struttura o ente o istituzione pubblica o ente di ricerca ecc. non a fini di lucro oppure persona dipendente di queste strutture che non ha cointeresse di tipo economico con l'Azienda produttrice del farmaco in sperimentazione.

Istituzione di un fondo per la ricerca indipendente: le Aziende Ospedaliere e le Aziende Sanitarie Locali, ove applicabile, provvedono a costituire un fondo composto da finanziamenti afferenti alla struttura sanitaria da destinare alla copertura delle eventuali spese aggiuntive nonché alla copertura assicurativa delle suddette sperimentazioni.

Individuazione di un promotore unico nel caso di studi multicentrici che assolvano ai compiti ed alle funzioni previste dalle GCP per lo sponsor.

Misure a salvaguardia dell'effettiva indipendenza di tali sperimentazioni: Definizione di un percorso finalizzato ad agevolare il Comitato Etico nell'individuazione di tali sperimentazioni e nella verifica della sussistenza di eventuali cointeressenze di tipo economico.

Ciò nella speranza che tale decreto favorisca quel processo tanto auspicato- come anzidetto- e finalizzato ad ottenere un migliore bilanciamento tra gli studi sponsorizzati da aziende farmaceutiche più numerosi ed in genere multicentrici ed internazionali e quelli "spontanei" o "indipendenti in genere monocentrici e nazionali promossi da gruppi collaborativi e società scientifiche e si abbia finalmente una svolta decisiva in tal senso considerato che, finora la ricerca indipendente era penalizzata dalla mancanza di specifici supporti, tra cui quello di fondi pubblici per la copertura delle spese (2) oltre ad una troppo poco sentita necessità anche da parte del medico – dice Garattini dell'Istituto Mario Negri di Milano – di una sperimentazione libera ed orientata ai bisogni della popolazione (3). Progressi in questa direzione permetterebbero di superare le problematiche che scaturiscono dai conflitti di interessi nella ricerca dai rischi di manipolazione nell'elaborazione dei dati ai bias di pubblicazione.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Documento programmatico sulla sperimentazione clinica dei medicinali. Guida all'adozione dei decreti attuativi. BIF 2004; XI (1): 6-8.
- 2 Cocconi G. "Independent clinical trials: a commentary"

- Tumori 2002, Mar-Apr; 88(2): 85-8.
- 3 Remuzzi G. Scipati A. Boissel J.P. Garattini S. Horton R. "Independent clinical research in Europe" Lancet 2004, novembre 6, 364: 1723-1726.

Farmaci ed intervallo QT: l'attenzione non è mai troppa!

Negli ultimi anni i provvedimenti di ritiro a carico di farmaci ampiamente utilizzati quali il procinetico cisapride, gli antistaminici astemizolo e terfenadina ed il fluorochinolone grepafloxacin, tutti in grado di provocare allungamenti dell'intervallo QT e suscitare "torsioni di punta" potenzialmente fatali hanno stranamente suscitato minor clamore del ritiro di due farmaci quali la cerivastatina ed il rofecoxib.

La "stranezza" rilevata sta nell'osservazione che se per cerivastatina e rofecoxib i possibili rischi si concentrano sui congeneri della medesima categoria (statine e COX-2 inibitori) e risultano relativamente più semplici da monitorare, l'allungamento del QT interessa invece una molteplicità di molecole non strutturalmente correlate, i cui rischi possono pertanto facilmente sfuggire ai prescrittori.

Come è noto, l'intervallo QT di un tracciato elettrocardiografico esprime la durata della depolarizzazione ventricolare e della successiva fase di ripolarizzazione; la sua normale durata è inferiore ai 430 millisecondi negli uomini e ai 450 millisecondi nelle donne (1). Qualsiasi sostanza o situazione in grado di rallentare la fase di ripolarizzazione ventricolare è causa di allungamento dell'intervallo QT, con conseguente pericolo di aritmie, spesso gravi e potenzialmente fatali. Il fenomeno più importante è costituito dalla tachicardia ventricolare polimorfa nota come "torsione di punta"; tale aritmia, benchè normalmente autolimitantesi, può talvolta risolversi in fenomeni di morte improvvisa.

L'allungamento del QT può correlarsi a fattori non farmacologici (il sesso femminile, l'età avanzata, un bilancio elettrolitico alterato, una storia di ischemia, bradicardia o malattie cardiache clinicamente rilevanti ed anche un aumento congenito dell'intervallo QT), ma anche all'utilizzo di farmaci in grado di bloccare la corrente di potassio in uscita nella fase di ripolarizzazione (2).

I farmaci associati ad un prolungamento dell'intervallo QT risultano numerosi (3,4,5). Sono in grado di provocare un prolungamento del QT gli agenti antiaritmici chinidina, disopiramide e procainamide, come pure una serie di molecole di largo utilizzo quali molti antidepressivi triciclici, neurolettici come aloperidolo e tioridazina, alcuni antibiotici (i macrolidi – ad eccezione dell'azitromicina- e alcuni chinoloni), il tamoxifene ed alcuni antifungini (ad esempio il ketoconazolo) (2,3,5).

Sebbene questi farmaci siano in grado di provocare torsioni di punta, la loro somministrazione in monoterapia risulta generalmente sicura in pazienti privi di fattori di rischio quali l'età avanzata, gravi patologie cardiache, storia familiare di morte improvvisa.

Molto diversa è la situazione in quei pazienti che, pur liberi da fattori di rischio non farmacologici, assumono uno dei farmaci sopracitati associato ad altri: in questo caso l'interazione può condurre allo sviluppo di torsioni di punta pericolose per la vita del paziente. Le interazioni possibili sono di due tipi: farmacodinamico e farmacocinetico.

L'interazione farmacodinamica può risultare dall'utilizzo di due o più farmaci ciascuno con azione di allungamento del tratto QT, che esercitano insieme un'azione di tipo sinergico sulla ripolarizzazione ventricolare. Un esempio è costituito dall'utilizzo concomitante di aloperidolo ed amitriptilina nei pazienti con patologia mentale. Si tratta di un tipo di interazione relativamente prevedibile e in cui la probabilità che si sviluppi un'aritmia è in parte legata al dosaggio dei singoli farmaci, ma che dovrebbe comunque essere evitata (2).

Più complesso è il caso dell'interazione farmacocinetica: in questo caso il farmaco che agisce sul QT (farmaco A) viene somministrato con un secondo farmaco (farmaco B) che ne provoca l'aumento delle concentrazioni plasmatiche, frequentemente interferendo con la via metabolica epatica. Gli esempi sono in questo caso alquanto numerosi. L'inibizione degli enzimi del CYP450 risulta particolarmente grave quando il farmaco che agisce sul QT non può fruire di altre vie metaboliche.

È da notare come alcuni dei farmaci in grado di agire sulla ripolarizzazione ventricolare siano anche in grado di inibire l'enzima 3A4 del CYP450, andando così ad autoaumentare le proprie concentrazioni plasmatiche, con possibili importanti conseguenze sull'allungamento del QT (2).

Quali i farmaci a cui fare maggiore attenzione?

Benchè gli inibitori ed i substrati del CYP450 siano numerosi, ai fini pratici è consigliabile focalizzare l'attenzione principalmente su cinque categorie farmacologiche: antifungini, antiretrovirali, calcio antagonisti, inibitori selettivi del reuptake della serotonina ed antibiotici (in particolare i macrolidi – eccetto la azitromicina – e i chinoloni). Unitamente all'amiodarone i farmaci di queste classi rappresentano gli agenti causali di inibizione enzimatica del CYP450 di maggior rilevanza clinica e devono pertanto essere attentamente valutati quali possibili fonti di interazione farmacologica con le molecole che interferiscono sulla ripolarizzazione ventricolare.

Che fare allora quando ci si appresta a prescrivere un nuovo farmaco? È opportuno innanzitutto verificare se il farmaco possa prolungare l'intervallo QT: tale informazione è ricavabile dal foglietto illustrativo, da liste appositamente predisposte (come quella in tabella 1) o disponibili su siti specializzati (ad esempio www.torsades.org) (5).

Nel caso un'attenta valutazione clinica non rilevi altri fattori predisponenti per torsioni di punta, il farmaco può essere somministrato alle dosi terapeutiche con una certa tranquillità, raccomandando al paziente di riferire con tempestività sintomi quali palpitazioni o sincopi, il presentarsi di condizioni cliniche che possano indurre ipokaliemia (ad esempio una gastroenterite) o l'introduzione in terapia di nuovi farmaci (2,3).

Quando il farmaco deve venire somministrato ad un paziente con fattori di rischio fisiopatologici, il rapporto rischio/beneficio deve essere attentamente valutato, ricorrendo ove possibile ad un agente non aritmogeno (2).

Se infine viene prevista la somministrazione di più farmaci, è

necessario verificare se essi possano avere un effetto sinergico sul prolungamento del QT o se possano interagire con il metabolismo del farmaco implicato nell'allungamento del QT aumentandone i livelli ematici. Questa attività di verifica potrà essere facilitata dall'accesso immediato a liste di sostanze molto prescritte che presentino questa caratteristica (tabella 1) e, auspicabilmente, dalla presenza di software opportunamente predisposti. Anche in tal caso la valutazione dei rischi/benefici della somministrazione risulta fondamentale, come pure si può rivelare opportuna una valutazione elettrocardiografica di screening e di controllo.

Anche farmaci da lungo tempo utilizzati devono essere attentamente monitorati. La tioridazina (Melleril®), utilizzata per il trattamento di seconda linea in pazienti adulti affetti da schizofrenia verrà ritirata in tutto il mondo entro il 30 Giugno 2005. Casi di prolungamento dell'intervallo QT, di aritmie cardiache e di morte improvvisa sono infatti stati riportati in pa-

zienti schizofrenici trattati con tioridazina.

Alcune pubblicazioni scientifiche che hanno preso in esame la relazione tra il prolungamento dell'intervallo QT e la morte improvvisa in pazienti in trattamento con il farmaco hanno evidenziato che questi effetti sono molto più comuni con tioridazina rispetto a dosi equivalenti di altri antipsicotici.

L' Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) in accordo con il titolare dell'AIC, sulla base di queste nuove evidenze, ha deciso di divulgare una Dear Doctor Letter rivolta ai medici per assicurare una corretta sospensione dal farmaco ed un eventuale passaggio a terapie antipsicotiche alternative, per i pazienti che sono attualmente in trattamento con Melleril®(6).

La segnalazione spontanea di nuovi eventi avversi, anche per farmaci "vecchi", attraverso la scheda di segnalazione del Ministero della Salute rappresenta uno strumento in grado di creare "segnali" importanti anche per la prevenzione di questi eventi (7).

Tabella 1 - Farmaci frequentemente adoperati la cui interazione può indurre alterazioni d'intervallo QT

| Farmaci che prolungano il QT metabolizzati dal CYT P450 | Enzimi del CYT P450 coinvolti nel metabolismo | Farmaci inibitori degli enzimi del CYT 450 coinvolti nel metabolismo |
|---|---|--|
| Amitriptilina | 1A2, 2C9, 2D6 | Amiodarone, Ritonavir, Fluconazolo, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Ciprofloxacina, Terbinafina. |
| Aloperidolo | 1A2, 2D6 | Amiodarone, Ritonavir, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Terbinafina, Ciprofloxacina. |
| Chinidina | 3A4 | Amiodarone, Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Diltiazem, Verapamil, Claritromicina, Eritromicina, Fluvoxamina, Ciprofloxacina |
| Claritromicina | 3A4 | Amiodarone, Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Diltiazem, Verapamil, Claritromicina* , Eritromicina, Fluvoxamina, Ciprofloxacina |
| Clozapina | 1A2 | Amiodarone, Fluvoxamina, Ciprofloxacina. |
| Desipramina | 2D6 | Amiodarone, Ritonavir, Terbinafina, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina. |
| Disopiramide | 3A4 | Amiodarone, Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Diltiazem, Verapamil, Claritromicina, Eritromicina, Fluvoxamina, Ciprofloxacina |
| Eritromicina | 3A4 | Amiodarone, Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Diltiazem, Verapamil, Claritromicina, Eritromicina* , Fluvoxamina, Ciprofloxacina |
| Imipramina | 1A2, 2D6 | Amiodarone, Ritonavir, Terbinafina, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Ciprofloxacina. |
| Pimozide | 3A4 | Amiodarone, Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Diltiazem, Verapamil, Claritromicina, Eritromicina, Fluvoxamina, Ciprofloxacina |
| Tamoxifene | 2C9, 2D6, 3A4 | Amiodarone, Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Diltiazem, Verapamil, Claritromicina, Eritromicina, Fluvoxamina, Ciprofloxacina, Terbinafina, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina. |
| Tioridazina | 2D6 | Amiodarone, Ritonavir, Terbinafina, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina. |

* Farmaco che prolunga il QT e contemporaneamente inibisce gli enzimi del CYP450 che lo metabolizzano.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Peru M. *Ricerca e Sanità* 2000; 1(1): 31-32.
- 2 Liu B.A. et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1053-1056.
- 3 Roden D.M. *N Engl J Med* 2004; 350: 1013-1022.
- 4 <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/poluzzi/corso5.htm>

(accesso il 04/0405).

- 5 <http://www.torsades.org> (accesso il 04/0405).
- 6 http://www.agenziapharmaco.it/documenti/dll_Melleril.pdf (accesso il 04/0405).
- 7 <http://www.farmacovigilanza.org> (accesso il 04/0405).

SCHEDA DI ARRUOLAMENTO PER L'USO DI HESPERA® (ADEFOVIR-DIPIVOXIL)

GU n. 278 - 26 novembre 2004

Data della visita / / Numero assegnato al paziente

Iniziali del paziente Data di nascita Sesso M F

Diagnosi HBV (mese/anno 1° test HBsAg+) / /

Altezza cm Peso kg

Comorbidità:

PATOLOGIA

..... Epatite cronica B HBV-DNA positivo, HBeAg positivo negativo ALT vn x vn

..... Epatocirrosi NO SI

..... In lista attiva per trapianto di fegato NO SI

..... Paziente candidato/in terapia immunosoppressiva NO SI; data inizio terapia immunosoppressiva

TRATTAMENTO

Farmaco: Hespera® (Adefovir dipivoxil) cpr.; dose/die 10 mg O.D.

Data prima prescrizione n. confezioni dispensate (max per 90 gg)

LIMITAZIONI DELL'IMPIEGO

1. Come *terapia di salvataggio*: - in pazienti con epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg positiva e negativa, con malattia evolutiva e avanzata in cui la terapia con lamivudina abbia determinato la comparsa di resistenza caratterizzata da un incremento dei valori di HBVDNA e aminotrasferasi in corso di terapia ed in cui l'interferone sia controindicato o inefficace o non tollerato. - in portatori cronici di HBsAg già trattati con lamivudina e con infezione da ceppi virali e resistenti a lamivudina, per la prevenzione ed il trattamento delle riasacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi.
2. Come *terapia di seconda linea* rispetto all'interferone: in pazienti con epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg positiva e HBeAg negativa, in soggetti con diagnosi clinica di cirrosi in cui l'interferone sia controindicato o inefficace o non tollerato.
3. Come *terapia di prima linea*: - in soggetti con epatite cronica B HBV-DNA-positiva, HBeAg positiva o negativa, con cirrosi scompensata o in lista attiva per trapianto - in portatori cronici di HBsAg per la prevenzione ed il trattamento delle riasacerbazioni dell'epatite B conseguenti a terapie con chemioterapici antitumorali o farmaci immunosoppressivi di durata superiore a sei mesi.

MOTIVAZIONI (DATI PRE TERAPIA CON ADEFOVIR)

Data di inizio terapia se diversa dalla data della prima prescrizione (da indicare in pazienti già in terapia con adefovir alla data della prima prescrizione)*:

STORIA PRE-TERAPIA:

Terapie antiepatite:

precedenti IFN NO SI LDM NO SI data inizio..... data fine

in corso IFN NO SI LDM NO SI

Resistenza a Lamivudina: NO SI alla diagnosi : HBV DNA..... ALT AST

Eventuale indicazione di mutazioni correlate a resistenza:

Epatobiopsia NO SI (data) / / Ponti porto-centrali: NO SI

Ecografia, doppler NO SI (data) / / Segni indiretti di cirrosi: NO SI

EGDS NO SI (data) / / Varici Esofagee: NO SI

Diagnosi HCC NO SI (data) / /

Peritonite batterica spontanea NO SI (data) / /

Sanguinamento da Varici NO SI numero data 1° episodio data ultimo episodio

Sindrome Epatorenale NO SI tipo 1: data diagnosi tipo 2: data diagnosi

STATUS PRE-TERAPIA (TEMPO 0+/-1 MESE)

Bilirubina: mg/dL Albumina g/dL Creatinina mg/dL

PT: % del controllo oppure: INR: o secondi sopra il controllo

Ascite NO SI facilmente trattabile SI scarsamente controllabile

Encefalopatia Epatica NO SI grado 1-2 SI grado 3-4

HCVAb+ NO SI; HCVRNA+ NO SI; HDVAb+ NO SI; HDVAbIgM NO SI; HIVAb+ NO SI

Il medico richiedente

n. di telefono interno

(timbro e firma)

IFN: Interferone; LDM: Lamivudina; EGDS: Esofagogastroduodenoscopia

*nei pazienti già in terapia al momento della prima prescrizione occorre compilare sia la scheda di arruolamento che la prima scheda di follow up.

SCHEDA DI FOLLOW UP PER L'USO DI HESPERA® (ADEFOVIR-DIPIVOXIL)

Follow up mese dall'inizio della terapia Numero assegnato al paziente

Data della visita / /

Iniziali del paziente Data di nascita Sesso M F

HBV-DNA..... copie/ml ALT AST HBeAg HBeAb

Bilirubina mg/dL Albumina g/dL Creatinina mg/dL

PT % del controllo oppure: INR..... o secondi sopra il controllo.....

Ascite No Sì, facilmente trattabile Sì, scarsamente controllabile

Encefalopatia Epatica No Sì grado 1-2 Sì grado 3-4

Diagnosi intercorrenti dall'ultima visita o dall'inizio della terapia con adefovir nei pazienti già in terapia al momento della prima prescrizione*

Sieroconversione e/ anti e data /..... /.....

Peritonite batterica spontanea No Sì (data) /..... /.....

HCC No Sì, 1ª diagnosi Sì, recidiva (data) /..... /.....

Trapianto No Sì (data) /..... /.....

Sanguinamento da Varici No Sì (data) /..... /.....

Sindrome Epatorenale No Sì, tipo 1 (data diagnosi) /..... /..... tipo 2 (data diagnosi) /..... /.....

In lista attiva per trapianto di fegato No Sì

TRATTAMENTO IN CORSO CON

Hespera® (Adefovir dipivoxil) cpr.; dose/die 10 mg O.D. (data) /..... /.....

N. confezioni dispensate (max per 90 gg)

Terapie concomitanti: LMD No Sì; IFN No Sì

Altre terapie in corso

Eventi avversi severi (grado III/IV Classificazione OMS) No Sì

Se sì specificare quanti giorni dall'inizio di Hespera e la natura dell'evento avverso

Correlazione con Hespera No Probabile Possibile Certa

Interruzione del trattamento con Hespera No Sì

Se sì specificare a quanti giorni dall'inizio di Hespera e per quale motivo

In caso di incremento HBV-DNA > 0.5 log, eventuale test di resistenza*

Data della visita / /

Mutazioni di resistenza

LMD [S]

ADV [S]

S = Sensibilità I = Sensibilità intermedia

* Campioni di plasma a -80°C Sì No

Il medico richiedente

n. di telefono interno

(timbro e firma)

* nei pazienti già in terapia al momento della prima prescrizione occorre compilare sia la scheda di arruolamento che la prima scheda di follow up.

SCHEDA DI ARRUOLAMENTO PER L'USO DI FUZEON® (ENFUVRTIDE)**GU n. 278 - 26 novembre 2004**

Data della visita / /

Iniziali del paziente Data di nascita Sesso M F

Diagnosi HIV (mese/anno) Classe CDC

Viremia copie/ml RNA PCR bDNA

Conta linfociti T CD4+ cellule/mm³

Altezza cm Peso kg Indice di Massa Corporea

TRATTAMENTO

Farmaco: Fuzeon (Enfuvirtide) fiale s.c.; dose/die 90 mg BID

N. confezioni dispensate (max per 90 giorni)

LIMITAZIONI DELL'IMPIEGO

Fuzeon (Enfuvirtide) deve essere utilizzato nel trattamento dei pazienti che abbiamo esperienze precedenti con le tre classi di farmaci ARV (Nucleosidici Inibitori della Trascrittasi Inversa NRTI, non Nucleosidici Inibitori della Trascrittasi Inversa NNRTI, Inibitori della Proteasi IP), che abbiano fallito un regime HAART includente PI e uno includente NNRTI e che abbiano ancora la disponibilità di 1 o 2 farmaci antiretrovirali utilizzabili in un regime HAART di associazione con Fuzeon.

MOTIVAZIONI

Farmaci precedenti

| NRTI | PI | NNRTI |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
| 1. Retrovir <input type="checkbox"/> | 1. Viracept <input type="checkbox"/> | Sustiva <input type="checkbox"/> |
| 2. Efavir <input type="checkbox"/> | 1. Fortovase <input type="checkbox"/> | Viramune <input type="checkbox"/> |
| 3. Combivir <input type="checkbox"/> | 3. Invirase <input type="checkbox"/> | |
| 4. Ziagen <input type="checkbox"/> | 4. Invirase + rtv <input type="checkbox"/> | |
| 5. Trizivir <input type="checkbox"/> | 5. Crixivan <input type="checkbox"/> | |
| 6. Zerit <input type="checkbox"/> | 6. Crixivan + rtv <input type="checkbox"/> | |
| 7. Videx <input type="checkbox"/> | 7. Norvir <input type="checkbox"/> | |
| 8. Hivid <input type="checkbox"/> | 8. Kaletra <input type="checkbox"/> | |
| 9. Viread <input type="checkbox"/> | 9. Reyataz + rtv <input type="checkbox"/> | |
| 10. Emtriva <input type="checkbox"/> | 10. Agenerase + rtv <input type="checkbox"/> | |

Farmaci in corso

| NRTI | PI | NNRTI |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
| 1. Retrovir <input type="checkbox"/> | 1. Viracept <input type="checkbox"/> | Sustiva <input type="checkbox"/> |
| 2. Efavir <input type="checkbox"/> | 1. Fortovase <input type="checkbox"/> | Viramune <input type="checkbox"/> |
| 3. Combivir <input type="checkbox"/> | 3. Invirase <input type="checkbox"/> | |
| 4. Ziagen <input type="checkbox"/> | 4. Invirase + rtv <input type="checkbox"/> | |
| 5. Trizivir <input type="checkbox"/> | 5. Crixivan <input type="checkbox"/> | |
| 6. Zerit <input type="checkbox"/> | 6. Crixivan + rtv <input type="checkbox"/> | |
| 7. Videx <input type="checkbox"/> | 7. Norvir <input type="checkbox"/> | |
| 8. Hivid <input type="checkbox"/> | 8. Kaletra <input type="checkbox"/> | |
| 9. Viread <input type="checkbox"/> | 9. Reyataz + rtv <input type="checkbox"/> | |
| 10. Emtriva <input type="checkbox"/> | 10. Agenerase + rtv <input type="checkbox"/> | |

TEST DI RESISTENZA*

Data della visita / /

Mutazioni di resistenza

Interpretazione software

Regime in corso

NRTI

NNRTI

PI

NRTI [S] [I]

NNRTI [S] [I]

PI [S] [I]

Regime proposto

S = Sensibilità

I = Sensibilità intermedia

* campione plasma a -80°C Sì No

Il medico richiedente

n. di telefono interno

(timbro e firma)

Azienda Ospedaliera

SCHEDA DI FOLLOW UP PER L'USO DI FUZEON® (ENFUVIRTIDE)

Follow up mese 1° 3° 6° 9° 12°

Data della visita / /

Iniziali del paziente Data di nascita Sesso M F

Viremia copie/ml RNA PCR bDNA

Conta linfociti T CD4 cellule/mm³

Altezza cm Peso..... kg Indice di Massa Corporea

TRATTAMENTO IN CORSO CON

Fuzeon 90 mg BID fiale sc

| NRTI | n. confezioni | PI | n. confezioni | NNRTI | n. confezioni |
|--------------------------------------|---------------|--|---------------|-----------------------------------|---------------|
| 1. Retrovir <input type="checkbox"/> | | 1. Viracept <input type="checkbox"/> | | Sustiva <input type="checkbox"/> | |
| 2. Efavir <input type="checkbox"/> | | 1. Fortovase <input type="checkbox"/> | | Viramune <input type="checkbox"/> | |
| 3. Combivir <input type="checkbox"/> | | 3. Invirase <input type="checkbox"/> | | | |
| 4. Ziagen <input type="checkbox"/> | | 4. Invirase + rtv <input type="checkbox"/> | | | |
| 5. Trizivir <input type="checkbox"/> | | 5. Crixivan <input type="checkbox"/> | | | |
| 6. Zerit <input type="checkbox"/> | | 6. Crixivan + rtv <input type="checkbox"/> | | | |
| 7. Videx <input type="checkbox"/> | | 7. Norvir <input type="checkbox"/> | | | |
| 8. Hivid <input type="checkbox"/> | | 8. Kaletra <input type="checkbox"/> | | | |
| 9. Viread <input type="checkbox"/> | | 9. Reyataz + rtv <input type="checkbox"/> | | | |
| 10. Emtriva <input type="checkbox"/> | | 10. Agenerase + rtv <input type="checkbox"/> | | | |

Eventi avversi severi (grado III/IV Classificazione OMS) No Sì

Se si specificare quanti giorni dall'inizio del Fuzeon e la natura dell'evento avverso

Correlazione con Fuzeon No Possibile Probabile Certa

Eventi AIDS Sì No

Decesso Sì No

Interruzione del trattamento con Fuzeon Sì No

Se si specificare a quanti giorni dall'inizio di Fuzeon e per quale motivo

In caso di viremia >1000 copie/ml, test di resistenza*

Data della visita / /

Mutazioni di resistenza

| | |
|-------|-------|
| NRTI | |
| NNRTI | |
| PI | |
| FI | |

Interpretazioni software

| | | |
|-------|----------|----------|
| NRTI | [S]..... | [I]..... |
| NNRTI | [S]..... | [I]..... |
| PI | [S]..... | [I]..... |
| FI | [S]..... | [I]..... |

S = Sensibilità I = Sensibilità intermedia

* Campioni di plasma a -80°C Sì No

Il medico richiedente

n. di telefono interno

(timbro e firma)

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. 045.8373700 - Fax 045.8073698
e-mail: uvef@uvef.it

È ON LINE IL NUOVO SITO DELL'UNITÀ DI VALUTAZIONE SULL'EFFICACIA DEL FARMACO.

CLICCA SU

WWW.UVEF.IT

