



INFORMAZIONE

BOLLETTINO DI

UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

ANNO V - N. 1 APRILE 2006

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

ABACAVIR/LAMIVUDINA	2
EMTRICITABINA	8
EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL	12
OSSICODONE	30
OSSICODONE/PARACETAMOLO	33

Farmaci inseriti con nota

FENTANYL	17
FULVESTRANT	20

Allargamenti indicazioni

CAPECITABINA	6
ETANERCEPT	14
INFLIXIMAB	24

Nuove vie di somministrazione

ITRACONAZOLO (EV)	27
-------------------	----

Dispositivi medici

LA CLASSIFICAZIONE NAZIONALE DEI DISPOSITIVI MEDICI CND - I° AGGIORNAMENTO (1ª PARTE)	35
---	----

Primo piano sui comitati etici

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA CON RADIOTERAPIA	38
---	----

La redazione ha scelto per voi

FRODI SCIENTIFICHE: QUALI CONTROMISURE?	42
---	----



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

ABACAVIR/LAMIVUDINA

Specialità: Kivexa® (GlaxoSmithKline).

Forma farmaceutica: 30 cpr 600 mg+300 mg

Prezzo € 601,20

Prezzi da banca dati Farmadati aprile 2006

ATC: J05AF30

Categoria terapeutica: Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa.

Classe PTN: H - Osp 2

Indicazioni ministeriali: Kivexa® è un'associazione a dose fissa di due analoghi nucleosidici (abacavir e lamivudina). È indicato nella terapia di combinazione antiretrovirale per il trattamento di adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV). La dimostrazione del beneficio della associazione abacavir/lamivudina al regime posologico di una volta al giorno nella terapia antiretrovirale si basa soprattutto sui risultati di uno studio condotto per la maggior parte in pazienti adulti asintomatici mai sottoposti a trattamento (naïve).

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV (data valutazione: 13.09.05).

Commenti: L'associazione abacavir/lamivudina in una formulazione unica costituisce un vantaggio in termini di compliance per il paziente senza comportare costi aggiuntivi per il SSN rispetto ai due principi attivi assunti in compresse distinte.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Kivexa® è una nuova associazione, approvata tramite procedura centralizzata, a dose fissa, di due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) costituita da 300 mg di lamivudina e 600 mg di abacavir. Entrambi i farmaci sono già autorizzati per il trattamento dell'infezione da HIV; lamivudina alla dose di 150 mg due volte al giorno o 300 mg una volta al giorno, abacavir 300 mg due volte al giorno o 600 mg una volta al giorno.

Le linee guida del "Department of Health and Human Service US" (1) raccomandano che pazienti naïve per la terapia antiretrovirale con infezione HIV debbano essere trattati inizialmente con due NRTI più un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) o più uno o due inibitori delle proteasi (PI) o, nel caso le prime due combinazioni non possano essere utilizzate, tre NRTI. Gli NRTI rappresentano quindi il caposaldo della terapia antiretrovirale.

Efficacia clinica

L'EMEA ha approvato il farmaco basandosi principalmente su uno studio di farmacocinetica, uno studio di fase III che paragonava abacavir 600 mg OD (Once Daily) vs abacavir 300 mg BID (Bis In Die) in combinazione con lamivudina ed efavirenz e i risultati preliminari (prime 24 settimane) di due studi di fase III che valutavano l'efficacia della associazione abacavir/lamivudina (2).

Lo studio di farmacocinetica CAL10001, in aperto, ran-

domizzato, a dose singola, cross-over ha valutato la bioequivalenza e l'effetto del cibo sull'assorbimento della formulazione in associazione fissa abacavir/lamivudina paragonato alle singole formulazioni di abacavir (300 mg BID) e lamivudina (150 mg BID).

I 30 volontari sani arruolati (25 hanno completato il trattamento) hanno ricevuto, con un periodo di wash-out di 5-10 giorni tra ogni dose, i seguenti trattamenti: dose fissa abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg la mattina a digiuno, abacavir 300 mg x 2 e lamivudina 150 mg x 2 sequenzialmente la mattina a digiuno e dose fissa abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg dopo colazione.

La combinazione a dose fissa è risultata essere bioequivalente alla somministrazione sequenziale di abacavir e lamivudina. La somministrazione dell'associazione fissa con il cibo porta ad un ritardo di T_{max} ed una più bassa C_{max} per abacavir rispetto all'associazione assunta a digiuno, tuttavia la complessiva esposizione ad abacavir e lamivudina non è influenzata dal cibo con valori di AUC inalterati. Pertanto abacavir/lamivudina può essere assunto indipendentemente dal cibo (2).

Al momento della valutazione dell'EMEA, non era ancora approvata per abacavir la somministrazione una volta al giorno, di conseguenza sono stati presentati dati per supportare questo regime posologico.

Lo studio di fase III, ora pubblicato, della durata di 48 settimane, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico ha valutato la non inferiorità di abacavir 600 mg una vol-

ta/die vs abacavir 300 mg BID quando usati in combinazione con lamivudina (150 mg x 2) e efavirenz (200 mg x 3) (3). I pazienti arruolati (n=770), di età maggiore ai 18 anni, erano naïve per la terapia antiretrovirale o al massimo potevano aver ricevuto zidovudina per meno di 2 settimane e dovevano presentare livelli di HIV1 RNA >400 copie/ml e di CD4+ >50 cellule/mm³. Erano esclusi i pazienti con diagnosi di AIDS clinicamente attivo. All'arruolamento i pazienti sono stati stratificati in base ai livelli HIV1 RNA (< o > di 100.000 copie/ml). Misura di efficacia primaria era la proporzione dei pazienti che alla settimana 48 presentava livelli di HIV1 RNA < 50 copie/ml (pazienti responder). I risultati del trial sono stati in accordo con l'ipotesi iniziale di non inferiorità tra i due regimi, con una percentuale di responder del 66% (253/384) per il regime con abacavir una volta die vs 68% (261/386) per abacavir BID (95% CI -8.4-4.9, analisi *intention to treat*). Il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento è stato paragonabile nei due gruppi (94 abacavir OD e 92 abacavir BID). La conta mediana dei CD4+ è aumentata similmente nei due gruppi dal baseline alla settimana 48. La percentuale dei fallimenti virologici (livelli di HIV-RNA >50 copie/ml) è stata paragonabile nei due gruppi (abacavir OD 10%, abacavir BID 8%).

Dei 70 pazienti che hanno registrato un fallimento virologico, solo per 31 erano disponibili i dati virologici relativi alle mutazioni. I pazienti con mutazioni di resistenza sono stati più numerosi nel gruppo abacavir OD (81%, 13/16), che nell'abacavir BID (67%, 10/15), ma la differenza non è stata significativa (3). Nella Scientific Discussion dell'EMA vengono anche riportati i dati di resistenza relativi esclusivamente agli NRTI; in questo caso si è registrato una differenza significativa tra il numero di mutazioni emergenti a carico degli NRTI a sfavore del gruppo abacavir OD (11/16, 69%) verso abacavir BID (5/15, 33%; p=0.0076) (2).

L'associazione a dose fissa è stata testata in pazienti già trattati con antiretrovirali in due studi non ancora terminati al momento della valutazione dell'EMA; sono stati quindi valutati i risultati preliminari alla settimana 24 (2). **Il primo studio (CAL 30001), randomizzato, in aperto, multicentrico** ha valutato l'efficacia di abacavir/lamivudina (600 mg/300 mg) una volta al giorno verso abacavir (300 mg) due volte al giorno, lamivudina (300 mg) una volta al giorno in combinazione con tenofovir una volta al giorno e un nuovo PI o un NNRTI per 48 settimane in pazienti che avevano già sperimentato la terapia antiretrovirale. I pazienti (n=186) che avevano registrato un fallimento virologico con i trattamenti precedenti, venivano stratificati in base ai livelli di HIV-1 RNA (< o > a 5000 copie/ml) e al genotipo (con o senza la mutazione M184V). La misura di efficacia primaria per determinare la non inferiorità dell'associazione era la riduzione dei livelli plasmatici di HIV-1RNA misurati come area media sotto la curva meno il basale (AAUCMB). I risultati preliminari alla 24^a settimana sono in accordo con l'ipotesi di

non inferiorità (AAUCMB mediana -1.6 log₁₀ copie/ml per abacavir OD vs -1.87 log₁₀ copie/ml per abacavir BID). Il CHMP suggerisce di interpretare questi risultati con cautela perché la popolazione arruolata era verosimilmente in seconda o terza linea di terapia mentre nel trial ricevevano una quadruplica terapia che va normalmente riservata ai pazienti già pesantemente trattati. Inoltre l'end-point, seppur giudicato accettabile, non è ottimale rispetto a quello clinicamente più significativo della percentuale di pazienti con carica virale non misurabile. Infine la popolazione dei due bracci di trattamento non era bilanciata in termini di carica virale al baseline (3.92 log₁₀ copie/ml abacavir OD vs 4.22 abacavir BID) e in termini di interruzione del trattamento (17% vs 7% rispettivamente per abacavir BID e OD) (2).

Nel secondo studio (ESS30008), di disegno paragonabile al primo, sono stati arruolati 260 pazienti che già stavano ricevendo un regime antiretrovirale contenente abacavir 300 mg BID, lamivudina 150 mg BID in combinazione con un PI e un NNRTI per un periodo superiore alle 24 settimane. I pazienti (n=260) venivano quindi randomizzati a proseguire la terapia o a passare alla associazione fissa abacavir/lamivudina (2). Al baseline i pazienti avevano livelli medi di HIV-RNA inferiori a 50 copie/ml e di CD4+ uguali a 554 cellule/ml.

L'obiettivo primario era stabilire la non inferiorità dell'associazione fissa rispetto ai due componenti valutando la percentuale di pazienti che non hanno registrato il fallimento virologico (percentuale di responder). Il fallimento virologico era definito come livelli plasmatici di HIV-1 RNA > 1265 copie/ml in due occasioni consecutive, a distanza di almeno 2-4 settimane. I risultati, valutati ad interim alla 24^a settimana, sono in accordo con l'ipotesi di non inferiorità registrando una percentuale di responder del 92% (120/130) per abacavir OD e del 95% (124/130) per abacavir BID (popolazione *intention to treat*) (2).

Tollerabilità

I profili di tollerabilità dei due principi attivi sono stati estesamente valutati in adulti e bambini in molti studi controllati e confermati da anni di sorveglianza post-marketing. Gli eventi avversi più comuni (>15%) nei trial in cui i pazienti ricevevano abacavir, lamivudina e zidovudina sono stati nausea, vomito, diarrea, febbre e mal di testa (4). La valutazione della sicurezza dell'associazione abacavir/lamivudina si basa principalmente sullo studio di 48 settimane (CNA30021). In linea generale il profilo di tollerabilità è paragonabile nei due gruppi di trattamento con una percentuale sovrapponibile di pazienti che hanno interrotto la terapia (15% abacavir OD, 16% abacavir BID) e un'incidenza di eventi avversi seri simile (eventi di grado 3/4: 26% abacavir OD, 22% abacavir BID). Gli effetti indesiderati più comuni sono stati nausea, vertigini, insonnia, diarrea, affaticamento e mal di testa; quelli più comuni dovuti al trattamento sono stati disturbi psichiatrici (35% abacavir OD, 36% abacavir BID) e disturbi al siste-

ma nervoso (32% abacavir OD, 28% abacavir BID) (2). Questo tipo di eventi avversi sono verosimilmente da attribuire a efavirenz (2). Per quanto riguarda le reazioni di ipersensibilità, l'aspetto più problematico nel profilo di sicurezza di abacavir, si è registrato un'incidenza maggiore di eventi nel gruppo trattato con abacavir OD (9% vs 7%, differenza non significativa) (3). Nei clinical trial precedenti l'incidenza di questo effetto indesiderato in pazienti trattati con abacavir era del 5% circa ed era caratterizzato dalla presenza di molteplici sintomi che indicano il coinvolgimento di sistemi multi-organo (alcuni casi si sono rivelati pericolosi per la vita e hanno avuto esito fatale; sintomi della reazione: febbre, rash, dispnea, mal di gola, tosse, referti radiologici anomali a livello toracico, sintomi gastrointestinali) (5). Anche nello studio CAL30001 l'incidenza di reazioni di ipersensibilità è stata maggiore nei pazienti che ricevevano abacavir OD (9% vs 4%) e comunque superiore alla media. Inoltre, la differenza che si è registrata nell'incidenza di eventi seri (14% abacavir OD vs 8% abacavir BID) è dovuta principalmente alle reazioni di ipersensibilità (2).

Il richiedente ha dato come spiegazione per questi risultati l'introduzione di un nuovo modulo per la rilevazione delle reazioni di ipersensibilità (HSR CRF): effettuando un'analisi retrospettiva di tutti gli studi che hanno utilizzato il nuovo modulo HSR CRF, l'incidenza di reazioni di ipersensibilità sono dell'8.1% per abacavir OD e 7.6% per abacavir BID. Il richiedente ha suggerito che anche efavirenz potrebbe essere stato un fattore confondente delle reazioni attribuite ad abacavir (2). Inoltre, analisi di supporto hanno dimostrato che il rischio di reazioni di ipersensibilità causate da abacavir non sono collegate alla C_{max} o alla dose, ma piuttosto la reazione sembra essere immuno-mediata. Per quanto riguarda i risultati dello studio CAL30001, il richiedente ha fornito dati che suggeriscono che questi potrebbero essere dovuti ai limiti metodologici insiti in uno studio in aperto di piccole dimensioni.

Il CHMP ha dunque concluso che non vi è un aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità cambiando la posologia di abacavir; il richiedente dovrà comunque iniziare un programma per assicurare un uso sicuro di abacavir e pro-

cedere con un attento monitoraggio post-marketing (le reazioni di ipersensibilità sono l'unico fattore limitante significativo all'uso di abacavir).

Nello studio ESS30008 non si sono registrate reazioni di ipersensibilità in quanto i pazienti al momento dell'arruolamento erano già in trattamento con abacavir (2).

Conclusioni

Abacavir e lamivudina sono due NRTI già ampiamente usati in pazienti naïve ed experienced, approvati sia per la somministrazione una volta/die che due volte/die. Uno studio di fase III ha confermato la non inferiorità di abacavir assunto una volta/die vs abacavir 2 volte/die in pazienti naïve; i risultati preliminari di due studi di fase II sembrano provare la non inferiorità dell'associazione fissa abacavir/lamivudina OD vs abacavir BID e lamivudina OD in pazienti già trattati. Il CHMP ha stabilito che la ditta debba necessariamente presentare i risultati finali degli studi CAL30001 e ESS30008 per confermare tali risultati.

Recentemente il trial ESS0008 è stato concluso e pubblicato. I risultati confermano la non inferiorità dell'associazione in monosomministrazione (6).

Il profilo di tollerabilità è risultato paragonabile per la somministrazione dei due principi attivi una volta/die rispetto ad abacavir BID e lamivudina OD. Particolare attenzione è stata posta al verificarsi di reazioni di ipersensibilità in modo più frequente quando abacavir viene somministrato una volta/die, ma il CHMP ha accettato le spiegazioni della ditta e ha concluso che il profilo di sicurezza di abacavir non viene modificato quando vi è una diversa frequenza di somministrazione. La ditta dovrà comunque iniziare un programma per assicurare un uso sicuro di abacavir e procedere con un attento monitoraggio post-marketing.

Riducendo il numero di unità posologiche da assumere e la frequenza delle assunzioni il farmaco potrebbe migliorare l'aderenza al trattamento, fattore chiave nel determinare l'efficacia della terapia antiretrovirale a lungo termine.

Il costo è uguale ai due principi attivi assunti singolarmente.

BIBLIOGRAFIA:

1. Panel on Clinical Practices for treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents – 2005. www.aidsinfo.nih.gov (accesso il 24.04.06).
2. Abacavir/lamivudina (Kivexa®), European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2004. [http://www.](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Kivexa/Kivexa.htm)

[emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Kivexa/Kivexa.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Kivexa/Kivexa.htm) (accesso il 24.04.06).

3. Moyl GJ, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005, 38:417-425.
4. Dando T, et al. *Drugs* 2005; 65 (2):285-302
5. Kivexa®, Riassunto caratteristiche del prodotto.
6. Sosa N, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, 40:422-427.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO (per un uomo di 70 kg)	COSTO/DIE (prezzo al pubblico)	COSTO/DIE (prezzo all'ospedale)*
Abacavir, Lamivudina	Ziagen® Epivir®	600 mg/die 300 mg/die	20,04 € (2 cpr Ziagen® 300 mg+ 1 cpr Epivir® 300 mg)	12,14 €
Abacavir/Lamivudina	Kivexa®	600 mg/300 mg die	20,04 € (1 cpr Kivexa®)	12,14 €

Prezzo da Farmadati - aprile 2006;

* Prezzo massimo di cessione al SSN fornito dalla ditta - aprile 2006

CAPECITABINA

Specialità: Xeloda® (Roche).

Forma farmaceutica: 120 cpr 500 mg
60 cpr 150 mg

Prezzo € 564,58

€ 85,10

Prezzi da banca dati Farmadati marzo 2006

ATC: L01BC06

Categoria terapeutica: Antimetaboliti - analoghi della pirimidina.

Classe PTN: H - Osp 2

Indicazioni ministeriali: Capecitabina è indicato per la monoterapia in prima linea del tumore del colon-retto metastatico.

Capecitabina in associazione a docetaxel è indicato nel trattamento di pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento della chemioterapia citotossica. La precedente terapia deve avere incluso un'antraciclina.

Capecitabina è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti con tumore mammario localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di un regime chemioterapico contenete taxani e un'antraciclina o per le quali non è indicata un'ulteriore terapia con antraciclina.

Capecitabina è indicato per la terapia adiuvante nei pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma del colon di stadio III (Dukes C).

Decisioni della CTR: Allargamento delle indicazioni alla "terapia adiuvante nei pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma del colon di stadio III" (data valutazione: 10/10/05).

Nota: Il farmaco deve essere utilizzato nei pazienti in cui si ritiene non praticabile la terapia con il fluorouracile.

Commenti: Capecitabina può presentare dei vantaggi correlati alla somministrazione orale, ma ha un costo molto superiore rispetto a fluorouracile. La Commissione, quindi, ha deciso di approvarne l'allargamento di indicazione alla terapia adiuvante nel carcinoma del colon di stadio III sottoponendolo, tuttavia, alle stesse limitazioni già stabilite per l'utilizzo nella palliazione specificate nella Nota.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Il trattamento adiuvante con fluorouracile e leucovorin somministrati in bolo secondo il regime della Mayo Clinic (5 giorni al mese per sei mesi) o il regime Roswell Park (somministrazione settimanale per sei settimane in cicli di otto settimane) rappresenta da più di un decennio la terapia standard per i pazienti operati di carcinoma del colon in stadio III (Dukes C). Questo schema ha dimostrato di ridurre il rischio di recidive e prolungare la sopravvivenza del 5-10% rispetto ai pazienti che non ricevono chemioterapia adiuvante (1, 2).

Questa combinazione rimane tuttora la terapia di riferimento, sebbene un recente studio (MOSAIC) abbia dimostrato una riduzione relativa del 25% del rischio di ricaduta a 3 anni con l'associazione di oxaliplatino a questa terapia; per questa associazione, tuttavia, non è ancora nota la durata ottimale del trattamento e rimangono aperte problematiche di tossicità (1, 3).

Nonostante i buoni risultati ottenuti, la ricerca in questo campo rimane attiva per ottenere farmaci più efficaci, me-

glio tollerati e somministrabili per vie diverse dalla parenterale (si è verificato che l'84 – 89% dei pazienti affetti da cancro preferirebbero, a parità di efficacia, assumere la terapia per os) (3).

Capecitabina è una fluoropirimidina orale non citotossica che viene trasformata in fluorouracile attraverso una cascata enzimatica costituita da 3 passaggi. L'ultimo di tali passaggi è catalizzato dalla timidin-fosforilasi, enzima significativamente più attivo nelle cellule tumorali rispetto a quelle sane. Già approvato da tempo per il trattamento di prima linea del carcinoma del colon metastatico, il farmaco è ora stato approvato a livello europeo anche per il **trattamento adiuvante in pazienti operati per carcinoma del colon in fase III** (4).

Efficacia clinica

I dati che hanno condotto all'approvazione dell'indicazione provengono da **uno studio randomizzato in aperto di fase III** (3).

In questo studio sono stati inclusi 1987 pazienti tra i 18 e

i 75 anni, affetti da carcinoma del colon di fase III ed operati da non più di 8 settimane, con un punteggio ECOG compreso tra 0 e 1¹.

I pazienti con malattia metastatica non potevano venire aruolati. I pazienti venivano assegnati a ricevere capecitabina 1.250 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni ogni 21 giorni per otto cicli, o leucovorin per infusione venosa rapida, alla dose di 20 mg/m² seguito da un bolo di fluorouracile 425 mg/m² dal giorno 1 al giorno 5 ogni 28 giorni per 6 cicli. Il trattamento perdurava per 24 settimane. La randomizzazione non era centralizzata e veniva effettuata con stratificazione per centro a blocchi di quattro (3).

Obiettivo primario dello studio era la dimostrazione di almeno l'equivalenza tra i due regimi relativamente alla sopravvivenza libera da malattia; gli end point secondari includevano la sopravvivenza libera da recidive (che esclude i pazienti morti per cause non correlate alla malattia o al trattamento), la sopravvivenza complessiva e la tollerabilità.

Il follow up mediano è stato di 3.8 anni. Circa il 12% dei pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto meno della metà del trattamento pianificato e sono pertanto stati esclusi dall'analisi *per protocol*. I risultati presentati sono riferiti all'analisi *intention to treat*.

L'obiettivo primario di equivalenza dei trattamenti relativamente alla sopravvivenza libera da malattia è stato venire raggiunto con elevata significatività ($p < 0.001$), con un trend favorevole alla superiorità per capecitabina ($p = 0.05$). Anche la sopravvivenza libera da recidive è risultata favorevole a capecitabina ($p = 0.04$), mentre la sopravvivenza complessiva è risultata sovrapponibile nei

due gruppi ($p = 0.07$), come la sopravvivenza a tre anni (81.3% del gruppo capecitabina e 77.6% del gruppo FU/LV; $p = 0.05$). L'analisi per sottogruppi ha dimostrato un effetto significativo per capecitabina sulla sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con malattia in stadio N1 e livelli di antigene carcinoembrionico normali.

La tollerabilità è risultata diversa nei due gruppi di trattamento, con maggiore incidenza di diarrea (64% vs 46%; $p < 0.001$), nausea o vomito (51% vs 36%; $p < 0.001$) e stomatite nel gruppo FU/LV, ma più casi di eritrodisestesia palmo plantare (60% vs 9%; $p < 0.001$), anche di grado 3 e 4 (17% vs <1%; $p < 0.001$) nel gruppo capecitabina. L'insorgenza degli effetti collaterali è risultata ritardata rispetto a quella della terapia FU/LV (3).

Conclusioni

Capecitabina ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile alla terapia con FU/LV nella terapia adiuvante dei pazienti operati per carcinoma del colon di stadio III (DUKES C), con un trend favorevole alla superiorità per l'end point principale di sopravvivenza libera da malattia su un periodo pari a 3.8 anni di follow up. Il profilo di tollerabilità è risultato diverso rispetto alla terapia di confronto, con significativa maggiore incidenza di eritrodisestesia palmo plantare, anche di grado 3 e 4, e minore incidenza di stomatiti, nausea e vomito e diarrea. Non esistono dati in associazione ad oxaliplatino, che ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con cancro del colon in stadio II e III. La somministrazione per via orale può costituire un vantaggio per la compliance del paziente.

BIBLIOGRAFIA:

1. Bleiberg H. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(4): 381-385.
2. http://www.benessere.com/salute/disturbi/tumore_colon_retto.htm (accesso il 26.04.06).
3. Twelves C, et al. *New Engl J Med* 2005; 352: 2696 – 704.
4. XELODA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Data revisione marzo 2005

COSTI* PER 1 CICLO DI TRATTAMENTO CON CAPECITABINA:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO (per uomo di 70 kg per 1 ciclo di trattamento)	COSTO (per 1 ciclo di trattamento all'ospedale*)	COSTO (per l'intero trattamento all'ospedale)
Fluorouracile/ leucovorin	Leucovorin 20 mg/m ² seguito da un bolo di fluorouracile 425 mg/m ² dal giorno 1 al giorno 5 ogni 28 giorni per 6 cicli	€ 25,60	€ 154,00
Capecitabina	1250 mg/m ² /2die per 14 giorni per otto cicli di 21 giorni	€ 331,24	€ 2.649,92

* Prezzi forniti dalle ditte, considerando per il trattamento FU+FA il prezzo al mg - marzo 2006

¹ Un punteggio ECOG pari a 0 indica l'assenza di sintomi e la conduzione di una vita normale, mentre un punteggio pari a 1 indica la presenza di sintomi, senza significative modifiche dell'attività quotidiana.

EMTRICITABINA

Specialità: Emtriva® (Gilead Sciences).

Forma farmaceutica: sol orale 170 ml; 10 mg/ml
30 cps 200 mg

Prezzo € 75,50

€ 268,22

Prezzi da banca dati Farmadati aprile 2006

ATC: J05AF09

Categoria terapeutica: Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa.

Classe PTN: H - Osp 2

Indicazioni ministeriali: Emtricitabina è indicato per il trattamento di adulti e bambini infetti dal HIV-1 in combinazione con altri agenti antiretrovirali. Questa indicazione si basa sugli studi condotti su pazienti mai sottoposti a trattamento e pazienti con precedente esperienza di trattamento con controllo virologico stabile. Non vi sono esperienze riguardo l'uso di emtricitabina in pazienti che stanno fallendo il loro attuale regime o che hanno subito fallimenti terapeutici. Nel decidere un nuovo regime terapeutico per i pazienti che non hanno risposto alla terapia antiretrovirale, occorre considerare attentamente anche il profilo delle mutazioni associato ai diversi medicinali e ai trattamenti precedenti del singolo paziente. Ove disponibile potrebbe essere indicato il test di resistenza.

Decisioni della CTR: farmaco inserito in PTORV (data valutazione: 13/09/05).

Commenti: i dati disponibili confermano l'efficacia del farmaco in pazienti mai trattati in precedenza e nel mantenere stabile la malattia in pazienti già in trattamento con regimi antiretrovirali. Mancano dati, come riportato anche in scheda tecnica, relativi ai pazienti che non rispondono più ad altri regimi antiretrovirali. Il farmaco costituisce una ulteriore opportunità terapeutica per il trattamento dell'HIV. Vista la possibilità della monosomministrazione giornaliera viene facilitata la compliance dei pazienti.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Negli ultimi anni la diffusione della terapia HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) ha portato ad una diminuzione nella morbilità associata all'AIDS e ad un aumento nella sopravvivenza. La terapia HAART consiste nella somministrazione di regimi combinati di almeno 3 farmaci antiretrovirali con meccanismi d'azione differenti e ha lo scopo di mantenere una duratura soppressione della carica virale e preservare il più possibile le funzioni immunologiche del paziente. I regimi più comunemente impiegati nel trattamento di prima linea consistono di 2 analoghi nucleosidi/nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa (NRTIs) in aggiunta ad 1 o 2 inibitori delle proteasi (PIs) o a 1 inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico (NNRTIs). La scelta dei composti dipende da diversi fattori: stato del paziente, carica virale, conta dei CD4, trattamenti somministrati in precedenza, episodi di ricaduta o intolleranza al trattamento.

L'uso di farmaci antivirali nel lungo periodo è limitato dall'emergere di resistenza virale, dalla tossicità e dalla scarsa aderenza dei pazienti dovuta ai regimi terapeutici complicati; lo studio di nuovi composti è quindi particolarmente importante specialmente per i pazienti non responder ai farmaci già in commercio (1).

Emtricitabina è un nuovo inibitore nucleosidico della tra-

scrittasi inversa (NRTIs) approvato dall'EMA e indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in adulti e bambini in combinazione con altri agenti antiretrovirali. Il farmaco, strutturalmente molto simile alla lamivudina, è assunto per via orale e presenta una favorevole farmacocinetica che ne permette la monosomministrazione giornaliera. Emtricitabina è un profarmaco e in vivo viene trasformato nel derivato fosforilato che agisce bloccando la replicazione virale (1). I dati ad oggi disponibili sembrano indicare che i pazienti resistenti alla lamivudina risultano resistenti anche ad emtricitabina e viceversa. Invece, pazienti che non rispondono più ad emtricitabina sembrano rimanere sensibili ad altri NRTIs, NNRTIs e PIs (1).

Efficacia clinica

I dati di efficacia e sicurezza provengono principalmente da **2 studi (FTC-301A e FTC-302) in pazienti naïve, randomizzati e in doppio cieco e 2 studi randomizzati e in aperto in pazienti già in trattamento con una terapia antiretrovirale efficace nel controllo della patologia (FTC-303 e ALIZE-ANRS 099)**.

End point primario in questi studi è stato definito come la percentuale di pazienti con soppressione duratura dei livelli di HIV1-RNA virale nel plasma durante il periodo di follow up valutato nella popolazione *intention to treat*

(pazienti randomizzati che hanno assunto almeno 1 dose del farmaco in studio). End point secondari comprendevano il fallimento virologico, variazioni dal *baseline* nella conta dei CD4, resistenza genotipica, progressione della patologia, ed eventi avversi/alterazioni nei parametri di laboratorio (1).

Pazienti naïve

Lo studio FTC-301 di equivalenza randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e double dummy ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di emtricitabina 200 mg/die vs stavudina 30 o 40 mg/bid in 571 pazienti naïve a qualsiasi trattamento antiretrovirale. Entrambi i farmaci sono stati somministrati in aggiunta ad efavirenz + didanosina che possono essere assunti una sola volta al giorno grazie alla loro emivita plasmatica permettendo, quindi, un regime posologico complessivo molto semplice.

Emtricitabina ha mostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto a stavudina relativamente all'end point primario definito come la percentuale di pazienti con valore plasmatico HIV1-RNA ≤ 50 copie/ml nelle 48 settimane (78% vs 59%; $p < 0.001$), e tale risultato è stato mantenuto anche dopo 60 settimane (follow up mediano; 76% vs 54%; $p < 0.001$). Le percentuali sono state calcolate sulla base dell'algoritmo TLOVR: Time to Loss of Virological Response. Tale algoritmo considera i pazienti solo come responder o non responder e quindi valuta qualsiasi abbandono dello studio o perdita di follow up come paziente non responder (2,3). L'algoritmo TLOVR proposto dall'FDA viene riportato anche nelle linee guida dell'EMA per la conduzione di studi clinici su farmaci per il trattamento dell'HIV. Una differenza significativa è stata rilevata anche nella percentuale di pazienti con valore plasmatico HIV1-RNA ≤ 400 copie/ml (end point secondario). Dopo 48 settimane non sono state, invece, rilevate differenze significative in termini di conta di CD4, di progressione della malattia, aderenza alla terapia o sviluppo di resistenza valutata mediante analisi genotipica.

Il gruppo trattato con stavudina ha riportato una incidenza significativamente maggiore di eventi avversi quali nausea, diarrea, acidosi lattica, lipodistrofia, neuropatia, parestesia, incubi notturni. Tosse, febbre e alterazione nella colorazione della pelle sono stati, invece, statisticamente più frequenti nel gruppo emtricitabina. L'incidenza di eventi avversi gravi è risultata simile nei due gruppi (8% nel gruppo emtricitabina vs 14% nel gruppo stavudina) (1, 2).

Lo studio FTC-302 randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e double dummy non è, ad oggi, pubblicato, ma i risultati sono stati riportati nella Scientific Discussion dell'EMA. Si segnala che tale studio non è stato valutato dall'FDA come studio pilota per la registrazione in quanto l'arruolamento dei pazienti è stato interrotto prima del previsto a causa di alcune violazioni del protocollo (criteri di ammissione) e complicazioni nei pazienti già in trattamento (epatotossicità grave associata a nevirapina, farmaco compreso nel regime di trattamento). Tuttavia, ai 468 pazienti già arruolati è stato permesso di terminare le

48 settimane di studio previste e i dati sono stati accettati per la valutazione da parte del CHMP dell'EMA.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere emtricitabina 200 mg/die oppure lamivudina 150 mg/bid all'interno di regimi di combinazione contenenti stavudina + 1 NNR-TI diverso a seconda della carica virale al momento della randomizzazione.

Dopo 48 settimane non sono state registrate differenze significative tra i due farmaci in studio relativamente all'end point primario con un trend nettamente a favore di lamivudina sia nella percentuale di pazienti con valore plasmatico HIV1-RNA ≤ 50 copie/ml sia nella percentuale di pazienti con valore ≤ 400 copie/ml. Anche relativamente ai parametri secondari le differenze riportate, seppur non significative, sono a favore della lamivudina. In termini di tollerabilità i due farmaci sono risultati sovrapponibili (1, 3).

Pazienti non naïve

Uno studio di equivalenza, randomizzato, in aperto (FTC-303/350) ha valutato in 440 pazienti già in trattamento con terapia antiretrovirale contenente lamivudina + 1 NRTI (stavudina o zidovudina) + 1 PI oppure 1 NNRTI e con patologia stabile al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere emtricitabina 200 mg/die in sostituzione della lamivudina 150 mg/bid oppure a proseguire la terapia già in corso per un periodo complessivo di 48 settimane. Gli autori hanno valutato i dati di efficacia anche applicando l'algoritmo TLOVR.

Ai fini di valutare il mantenimento dell'efficacia di emtricitabina nel lungo periodo, lo studio è proseguito in aperto, senza gruppo di controllo dopo le 48 settimane; 289 pazienti che riportavano livelli di HIV-RNA ≤ 400 copie/ml alla 48ª settimana hanno potuto proseguire per un periodo complessivo di 4 anni assumendo emtricitabina sempre in associazione agli antiretrovirali sopra indicati. Dopo 48 settimane il 77% dei pazienti trattati con emtricitabina e l'82% di quelli trattati con lamivudina manteneva valori di HIV-RNA ≤ 400 copie/ml mentre rispettivamente il 67% e il 72% presentava valori di HIV-RNA ≤ 50 copie/ml.

I due gruppi hanno riportato tipologie e incidenze simili di eventi avversi sia di tipo moderato che grave. Una percentuale maggiore di pazienti ha interrotto lo studio prima del termine a causa di eventi avversi nel gruppo emtricitabina (4% vs 0%); tali eventi erano generalmente di moderata gravità e non sempre erano chiaramente collegabili al farmaco.

Dopo 4 anni di trattamento la percentuale di fallimento virologico è stata dell'11% (1, 4).

Uno studio randomizzato in aperto (studio ALIZE - ANRS 099) è stato valutato dal CHMP come studio di supporto. Sono stati arruolati 355 pazienti in trattamento con un regime contenente 1 PI + 2 NRTI e in fase di malattia stabile e sono stati randomizzati a mantenere tale regime ($n=177$) oppure a passare ad uno contenente emtricitabina + didanosina + efavirenz ($n=178$).

La percentuale di pazienti che dopo 48 settimane mante-

neva valori di HIV-RNA ≤ 400 copie/ml (end point primario) era simile nei due gruppi (87.6% gruppo PIs vs 90.5% gruppo emtricitabina) mentre una differenza significativa a favore di emtricitabina è stata registrata nella percentuale di pazienti con valori di HIV-RNA ≤ 50 copie/ml (end point secondario; 87% vs 79%; $p < 0.05$); non sono state registrate differenze in termini di conta dei CD4 e in nessuno dei due gruppi è stata registrata una progressione della malattia.

Reazioni avverse, soprattutto nelle prime settimane di studio, sono state più frequenti nel gruppo trattato con emtricitabina soprattutto in termini di disturbi neurosensoriali (incubi notturni, mal di testa, stanchezza) e aumento dei livelli di enzimi epatici. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile nei due gruppi. La percentuale di pazienti con lipodistrofia è aumentata rispetto al *baseline* nel gruppo trattato con PI ma non in quello con emtricitabina (1, 5).

Pazienti pediatrici

Emtricitabina è stato autorizzato anche per l'uso pediatrico. I dati relativi a questa tipologia di pazienti sono limitati e, ad oggi, non sono ancora stati pubblicati. Al momento della registrazione europea gli unici due studi condotti (entrambi in aperto e non controllati) erano ancora in corso.

Il primo studio ha valutato l'efficacia di emtricitabina in 83 pazienti naïve e non, mentre il secondo ha arruolato 37 pazienti naïve. I dati a 24 settimane per entrambi gli studi sembrano dimostrare l'efficacia di emtricitabina in entrambe le tipologie di pazienti (1).

Tollerabilità

Gli studi pubblicati, anche sul lungo periodo, sembrano

indicare una buona tollerabilità di emtricitabina. Gli eventi avversi più comuni correlati all'uso del farmaco, generalmente di grado lieve-moderato, sono comparabili in termini di incidenza e gravità a quelli registrati con lamivudina. Gli eventi avversi più comuni sono stati: disturbi neurosensoriali, tosse, nausea, vomito, dolore addominale, mal di testa, febbre, astenia, alterazioni alla colorazione della pelle. Sono state riportate alterazioni agli enzimi epatici e nei valori di trigliceridi anche di grado 3/4 (1, 3).

Conclusioni

Emtricitabina rappresenta il nono inibitore nucleotidico/nucleosidico della trascrittasi inversa registrato in Italia. I dati sembrano confermare l'efficacia del farmaco in pazienti mai trattati in precedenza e nel mantenere stabile la malattia in pazienti già in trattamento con regimi antiretrovirali. Mancano dati, come riportato anche in scheda tecnica, relativi ai pazienti che non rispondono più ad altri regimi antiretrovirali.

Emtricitabina è già stata inclusa come opzione terapeutica nei protocolli di trattamento in alcune linee guida americane (6, 7).

Il farmaco sembra mostrare dei vantaggi nei confronti della stavudina mentre risulta comparabile sia in termini di efficacia che di tollerabilità alla lamivudina. Il costo del farmaco, ai dosaggi riportati in scheda tecnica, è maggiore rispetto alla lamivudina.

Sono necessari ulteriori studi per poter stabilire il ruolo di emtricitabina: pazienti che non rispondono più ad emtricitabina risultano resistenti anche a lamivudina e viceversa mentre continuano a rispondere ad altri NRTIs, NNRTIs e PIs (8).

BIBLIOGRAFIA:

1. Emtricitabina (Emtriva®) European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2003. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/emtriva/emtriva.htm> (accesso il 26.04.06)
 2. Saag MS, et al. *JAMA* 2004; 292(2): 180-190.
 3. Frampton JE & Perry CM. *Drugs* 2005; 65(10): 1427-1448.
 4. Benson CA, et al. *AIDS* 2004; 18: 2269-2276.
 5. Molina JM, et al. *J Infect Dis* 2005; 191: 830-839.
 6. Panel on Clinical Practices for treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - 2005. www.aidsinfo.nih.gov (accesso il 26.04.06).
 7. Yeni PG, et al. *JAMA* 2004; 292(2): 251-265.
 8. Anonimus. *Prescrire International* 2005; 14(76): 54-56.
-

COSTI COMPARATIVI:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO (per un uomo di 70 kg)	COSTO/DIE (prezzo al pubblico)	COSTO PER ANNO DI TRATTAMENTO (prezzo al pubblico)	COSTO/DIE (prezzo all'ospedale)	COSTO PER ANNO DI TRATTAMENTO (prezzo all'ospedale)
Emtricitabina	200 mg/die	€ 8,94	€ 3.263,00	€ 5,15	€ 1.879,75
Lamivudina	150 mg/bid	€ 6,11	€ 2.230,00	€ 3,87*	€ 1.413,16*
Stavudina	40 mg/bid	€ 7,16	€ 2.613,00	€ 4,54*	€ 1.658,27*

Prezzi al pubblico da banca dati Farmadati - aprile 2006

Prezzo all'ospedale di emtricitabina ex factory IVA esclusa + 9.1% di sconto obbligatorio per le strutture del SSN da GU 32 del 09.02.05

*Prezzi all'ospedale: ex factory IVA esclusa (banca dati sito Internet AIFA aprile 2006)

EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL

Specialità: Truvada® (Gilead Sciences).

Forma farmaceutica: 30 cpr (200 mg + 245 mg)

Prezzo € 717,90

Prezzi da banca dati Farmadati aprile 2006

ATC: J05AF30

Categoria terapeutica: Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa.

Classe PTN: H - Osp 2

Indicazioni ministeriali: Truvada® è una combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato. È indicato nella terapia antiretrovirale di associazione per il trattamento di adulti, con infezione da HIV-1. La dimostrazione dei benefici della combinazione di emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato nella terapia antiretrovirale è fondata unicamente su studi condotti in pazienti non pretrattati.

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV (data valutazione 16/01/06)

Commenti: L'associazione di emtricitabina+tenofovir (principi attivi già inseriti in PTORV) in una formulazione unica offre il vantaggio della monosomministrazione giornaliera e non comporta aumenti di spesa per il SSN rispetto all'acquisto dei 2 principi attivi in compresse distinte.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Una delle problematiche relative al trattamento dell'HIV riguarda la difficoltà dei pazienti di seguire schemi terapeutici difficili che richiedono somministrazioni frequenti di farmaci. Tutto ciò si traduce spesso in una scarsa compliance del paziente. Tale problematica ha spinto la ricerca verso la formulazione di associazioni di antiretrovirali che permettano una riduzione del numero di compresse da assumere giornalmente.

Da agosto di quest'anno è stata autorizzata l'associazione emtricitabina + tenofovir disoproxil (Truvada®) mediante procedura centralizzata europea. Tale associazione comprende un farmaco inibitore della trascrittasi inversa nucleosidico (emtricitabina), analogo strutturale della citidina, e un inibitore della trascrittasi inversa nucleotidico (tenofovir), analogo strutturale dell'adenosina monofosfato. Truvada® contiene i due principi attivi agli stessi dosaggi con cui sono già presenti in commercio singolarmente e va somministrato una sola volta al giorno vista la lunga emivita di entrambi i principi attivi contenuti.

Emtricitabina una volta somministrata viene fosforilata da enzimi cellulari a emtricitabina trifosfato, mentre il tenofovir subisce la conversione da monofosfato a difosfato seguendo però un percorso metabolico differente dall'emtricitabina. Entrambi i composti fungono da substrati alternativi a due diversi nucleotidi endogeni, emtricitabina per dATP e tenofovir per dCTP e non dovrebbero quindi competere tra di loro per l'incorporazione da parte della trascrittasi inversa nel DNA. Il derivato difosfato del tenofovir ha una emivita all'interno della cellula di 12-50 ore mentre emtricitabina trifostato di circa 39 ore.

Questi valori di emivita all'interno della cellula determinano la possibilità di utilizzarli in monosomministrazione giornaliera. I dati sulla biodisponibilità hanno confermato l'utilità dell'assunzione di Truvada® in corrispondenza dei pasti per favorire l'assorbimento di tenofovir (1).

Efficacia clinica

Come riportato nella Scientific Discussion, il CHMP ha valutato l'associazione emtricitabina/tenofovir disoproxil principalmente in termini di assenza di interazioni tra i due farmaci associati e di mantenimento della biodisponibilità, dando per assodato che l'efficacia dei due principi attivi singolarmente presi era già stata documentata e valutata positivamente. Questi studi hanno confermato la mancanza di interazioni e il mantenimento della biodisponibilità dei principi attivi somministrati in un'unica formulazione (1).

Oltre ai dati sulle interazioni e sulla biodisponibilità, sono stati condotti due studi (GS-01-934 e GS-02-982), ad oggi non ancora pubblicati, che hanno valutato l'efficacia di tenofovir disoproxil + emtricitabina, somministrati, però, in formulazioni orali distinte e che sono descritti nella Scientific Discussion (1). Ad oggi gli unici dati di efficacia disponibili per l'associazione emtricitabina + tenofovir sono relativi a pazienti non precedentemente trattati con altri farmaci antiretrovirali.

Il primo studio, di fase III, controllato, in aperto di 48 settimane (GS-01-934) ha confrontato in pazienti con HIV naïve a precedenti trattamenti antiretrovirali e valori di HIV-RNA al baseline > 10.000 copie/ml l'efficacia della terapia a base di tenofovir disoproxil fumarato 300 mg + emtricitabi-

na 200 mg assunti assieme 1 volta al giorno vs l'associazione fissa lamivudina/zidovudina 150 mg/300 mg assunta due volte al giorno (studio di non inferiorità). Entrambi i trattamenti erano associati ad efavirenz 600 mg/die. Al momento della valutazione della molecola da parte della CTR erano disponibili solo i risultati relativi alle prime 24 settimane.

I pazienti che mancavano ad una valutazione o interrompevano il trattamento per qualsiasi motivo sono stati considerati come fallimento terapeutico. Il trattamento con tenofovir + emtricitabina sembra superiore in termini di efficacia relativamente all'end point primario ovvero la percentuale di pazienti che ha raggiunto e mantenuto un valore di HIV-RNA < 400 copie/ml (88% gruppo emtricitabina+tenofovir vs 80% gruppo lamivudina/zidovudina - p=0.019). Anche la percentuale di pazienti con carica virale HIV RNA < 50 copie/ml è stata maggiore nel gruppo emtricitabina + tenofovir (74% vs 66%; p=0.075). Nel gruppo trattato con l'associazione emtricitabina + tenofovir è stato registrato un numero minore di abbandoni rispetto al gruppo lamivudina/zidovudina (12% vs 21%) principalmente dovuti ad eventi avversi (3% vs 9%). L'incidenza di eventi avversi con emtricitabina + tenofovir è stata minore rispetto al gruppo lamivudina/zidovudina (30% vs 45%). Tra gli eventi avversi più frequentemente riportati con l'associazione emtricitabina + tenofovir: nausea, diarrea, fatica, mal di testa, rash cutanei, vomito, iperpigmentazione della pelle. I risultati dello studio sulle 48 settimane, pubblicati a gennaio, confermano quanto già evidenziato dai dati precedenti.

Il secondo studio, in aperto (GS-02-982), aveva come obiettivo il confronto di due diversi schemi posologici dell'associazione lopinavir/ritonavir. A tutti i pazienti arruolati sono stati somministrati anche emtricitabina e tenofovir. Tale studio ha permesso di confermare l'efficacia di questo schema terapeutico antiretrovirale in pazienti naïve ad altri trattamenti.

Tollerabilità

I principali dati di sicurezza derivano dagli studi in cui

emtricitabina e tenofovir disoproxil sono stati somministrati assieme, mentre sono molto scarsi relativamente alla formulazione fissa Truvada®. Il CHMP riporta che il profilo di tollerabilità dell'associazione derivato dagli studi a disposizione non sembra differire da quello aspettato dai due principi attivi valutati singolarmente (1).

Resistenza

I casi di resistenza registrati sia in vitro e in vivo riguardano la mutazione M184V/I con emtricitabina e la mutazione K65R con il tenofovir. La mutazione con emtricitabina comporta una cross-resistenza alla lamivudina ma non a didanosina, stavudina, tenofovir, zalcitabina e zidovudina. La mutazione K65R può portare a una ridotta sensibilità anche ad abacavir, didanosina, zalcitabina (1).

Alla luce della dimostrata emergenza di resistenza e fallimento virologico in pazienti in cui tenofovir era stato associato a lamivudina e abacavir oppure a didanosina e lamivudina, il CHMP ha deciso, sulla base dell'alta similitudine tra la molecola di lamivudina e quella di emtricitabina, di inserire una specifica avvertenza nella scheda tecnica di Truvada® che sconsiglia di associarlo ad un altro NRTI (1).

Conclusioni

L'approvazione a livello europeo dell'associazione emtricitabina/tenofovir disoproxil si è basata sostanzialmente su dati di biodisponibilità e mancanza di interazioni tra i due principi attivi che, relativamente all'efficacia, erano già stati valutati dal CHMP.

L'efficacia, come sottolineato nella scheda tecnica del prodotto, è stata valutata solo in pazienti naïve ad altri trattamenti, mentre non ci sono dati in pazienti precedentemente trattati con altri regimi antiretrovirali (2).

L'unico vantaggio di questa associazione rispetto ai due farmaci singolarmente presi è relativa alla compliance del paziente; il costo non è diverso da quello dei due principi attivi assunti separatamente.

BIBLIOGRAFIA:

1. Emtricitabina/tenofovir disoproxil (Truvada®) European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/truvada/truvada.htm> (accesso il 26.04.06).
2. Truvada®. Scheda tecnica del prodotto.
3. Gallant J E, et al. *N Engl J Med* 2006; 354(3): 251-260.

COSTI COMPARATIVI:

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO/DIE AL PUBBLICO	COSTO/DIE ALL'OSPEDALE*	COSTO PER ANNO DI TERAPIA ALL'OSPEDALE*
Emtricitabina+ tenofovir	Emtriva® + Viread®	1 cpr/die 200 mg + 1 cpr/die 245 mg	€ 22,88 (€ 8,94 + € 13,94)	€ 13,36 (€ 4,92 + € 8,44)	€ 4.876,40
Emtricitabina/tenofovir	Truvada®	1 cpr/die da 200 mg + 245 mg	€ 23,93	€ 13,38	€ 4.883,70

Prezzi al pubblico da banca dati Farmadati - aprile 2006

* Prezzi massimi di cessione al SSN forniti dalla ditta - aprile 2006

ETANERCEPT

Specialità: Enbrel® (Wyeth Lederle).

Forma farmaceutica: 4 fl 25 mg
4 fl 50 mg

Prezzo € 805,08

€ 1.610,15

Prezzi da banca dati Farmadati aprile 2006

ATC: L04AA11

Categoria terapeutica: Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva.

Classe PTN: H - Osp 2

Indicazioni ministeriali:

- Etanercept può essere utilizzato da solo o in combinazione con metotrexato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotrexato incluso (a meno che controindicato), è risultata inadeguata.
- Etanercept è anche indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti precedentemente non trattati con metotrexato. Nei pazienti con artrite reumatoide etanercept utilizzato solo o in combinazione con metotrexato ha dimostrato di rallentare la progressione del danno strutturale correlato alla patologia come misurato ai raggi X.
- Trattamento dell'artrite cronica giovanile poliarticolare in fase attiva in bambini di età compresa tra i 4 e i 17 anni che hanno mostrato una risposta inadeguata o che sono risultati intolleranti al metotrexato. Etanercept non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 4 anni.
- Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata.
- Trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva negli adulti che hanno avuto risposta inadeguata alla terapia convenzionale.
- **Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che non hanno risposto o che presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o PUVA.**

Decisioni della CTR: Allargamento dell'indicazione con NOTA (data valutazione: 10.10.05).

Nota: Limitatamente ai centri del progetto PSOCARE individuati dalla Regione.

Commenti: Visti i dati di efficacia e l'inserimento del farmaco nel progetto Psocare, la Commissione ha stabilito di approvare l'allargamento di indicazione di etanercept al trattamento della psoriasi.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Etanercept, ormai noto inibitore del TNF alfa, è stato recentemente approvato dall'EMA e dall'FDA anche per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che non hanno risposto o presentano una controindicazione o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotrexato o PUVA. L'approvazione si basa sui risultati di **3 studi multicentri-**

ci, randomizzati, in doppio cieco, controllati vs placebo.

End point principale di tutti gli studi è stata la percentuale di pazienti che raggiungevano un miglioramento di almeno il 75% dell'indice Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75¹) alla 12^a settimana di trattamento. Tutti i dati sono stati analizzati secondo il criterio "modified intent to treat", ovvero considerando soltanto i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco (1).

¹ Il PASI è l'indice che valuta estensione e gravità della psoriasi. Si tratta di un punteggio composto che classifica la gravità della psoriasi in 6 aree corporee rispetto a eritema, desquamazione, spessore e area totale della cute colpita. Il punteggio può variare da un minimo di 0 (assenza di malattia) ad un massimo di 72 (malattia grave).

Il primo studio, di fase II, ha incluso 112 pazienti affetti da psoriasi a placche interessante almeno il 10% della superficie corporea e precedentemente trattati con terapia sistemica o fototerapia (1, 2). I soggetti sono stati trattati con etanercept 25 mg x 2/settimana o corrispondente placebo per 24 settimane. Il PASI 75 veniva valutato alla 12^a (end point primario) e 24^a settimana. Venivano inoltre valutati il PASI 50 e il PASI 90 e la qualità della vita utilizzando il Dermatology Life Quality Index.

Il PASI 75 alla 12^a settimana è stato raggiunto dal 30% dei pazienti del gruppo etanercept e dal 2% del gruppo placebo ($p < 0.001$); alla 24^a settimana questo risultato veniva raggiunto dal 56% e 5% dei pazienti rispettivamente ($p < 0.001$). Alla 24^a settimana, inoltre, il 21% dei pazienti del gruppo etanercept aveva raggiunto il PASI 90 vs lo 0% del gruppo placebo. Significativi risultati venivano ottenuti anche nella misurazione della qualità della vita.

Relativamente alla tollerabilità, infezioni del tratto respiratorio superiore (35% vs 20%), sinusite (14% e 4%) e reazioni al sito di iniezione (9% vs 0%) sono risultate più frequenti nel gruppo etanercept che nel gruppo placebo, in cui si sono invece riscontrati maggiori episodi di edema periferico (9% vs 0%).

Lo studio è stato completato dall'84% dei pazienti del gruppo etanercept e dal 22% del gruppo placebo.

I pazienti che avevano ricevuto etanercept sono stati seguiti fino a che non hanno raggiunto almeno il 75% del punteggio PASI di partenza o non hanno iniziato un altro trattamento sistemico: questa rilevazione ha riportato un tempo mediano di 26.4 settimane prima della ricaduta (1).

Il secondo studio, di fase III, ha incluso 652 pazienti affetti da psoriasi a placche cronica interessante almeno il 10% della superficie corporea e che presentavano un PASI di almeno 10 allo screening (1, 3, 4). I pazienti sono stati trattati con placebo o etanercept alla dose di 25 mg una volta a settimana, 25 mg due volte a settimana o 50 mg due volte a settimana per 6 mesi consecutivi. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti del gruppo trattato con placebo hanno iniziato il trattamento con etanercept in cieco (25 mg due volte a settimana); i pazienti dei gruppi in trattamento attivo hanno continuato fino alla 24^a settimana con il dosaggio iniziale. Oltre al PASI 75 venivano valutati il PASI 50 e il PASI 90, la gravità della malattia secondo il giudizio clinico, la qualità della vita utilizzando il Dermatology Life Quality Index e la valutazione della gravità della malattia secondo i pazienti. Alla 12^a settimana di trattamento hanno raggiunto un PASI 75 il 4% dei pazienti del gruppo placebo, il 14% dei pazienti del gruppo etanercept 25 mg una volta a settimana, il 34% dei pazienti del gruppo 25 mg due volte a settimana e il 49% dei pazienti del gruppo 50 mg due volte a settimana: la differenza verso placebo era statisticamente significativa per tutti i gruppi ($p < 0.001$). Queste percentuali aumentavano ulteriormente alla 24^a settimana: 25% dei pazienti del gruppo a bassa dose, 44% del gruppo a medio dosaggio e 59% del gruppo ad elevato dosaggio (significatività statistica non riportata).

I pazienti dell'originario gruppo placebo riportavano a questa data (dopo 12 settimane di trattamento attivo) un PASI 75 del 33%. Alla 12^a settimana risultavano statisticamente significativi per tutti i gruppi in trattamento attivo la percentuale di pazienti giudicati in remissione dai clinici, la valutazione della gravità della malattia e la qualità della vita secondo i pazienti ($p < 0.001$ per tutti i confronti). In questo studio etanercept è risultato generalmente ben tollerato, senza differenze significative nel numero di reazioni avverse tra placebo e i vari gruppi di trattamento. Alla 24^a settimana di trattamento i pazienti considerati responder (miglioramento del PASI $\geq 50\%$ rispetto al baseline) hanno sospeso il trattamento fino alla ricaduta (definita come perdita di più del 50% dei benefici ottenuti tra il baseline e la 24^a settimana) (1). Alla ricaduta, questi pazienti venivano nuovamente trattati con etanercept per 24 settimane ai dosaggi che avevano ricevuto nel corso della prima parte dello studio. Dopo questa fase, tutti i pazienti sono stati trattati per ulteriori 24 settimane con etanercept 25 mg in aperto due volte a settimana per ulteriori 24 settimane e sono stati successivamente invitati ad entrare in uno studio in aperto in cui venivano trattati con etanercept 50 mg/settimana (1). 409 pazienti sono stati considerati responder alla 24^a settimana di trattamento. Di essi, 62 hanno abbandonato lo studio prima della ricaduta, mentre 347 sono stati seguiti fino alla ricaduta (tempo mediano di 12 settimane) e ritrattati con etanercept; i 124 pazienti che hanno completato 24 settimane di ri-trattamento hanno ottenuto complessivamente una percentuale di risposta PASI 75 inferiore alla prima parte dello studio (3). Solo 3 pazienti hanno completato le 48 settimane di trattamento in aperto (1).

Il terzo studio, che non risulta pubblicato, ha valutato 583 pazienti con le medesime caratteristiche dello studio precedente (1, 3). I pazienti in questo studio hanno ricevuto una dose di 25 mg o 50 mg di etanercept o placebo due volte a settimana per 12 settimane; in questa fase i pazienti venivano stratificati a seconda che avessero precedentemente ricevuto terapia sistemica o fototerapia. Successivamente tutti i pazienti hanno ricevuto etanercept 25 mg x 2/settimana per ulteriori 36 settimane (1). Oltre al PASI 75 alla 12^a settimana venivano misurati anche il PASI 50 e 90 e la gravità della malattia secondo i pazienti. Il 96% dei pazienti ha concluso le 12 settimane di trattamento in doppio cieco. A questo punto il PASI 75 era stato raggiunto dal 3% dei pazienti del gruppo placebo, dal 34% del gruppo 25 mg x 2/settimana e dal 49% del gruppo 50 mg x 2/settimana (p significativo per entrambi i gruppi rispetto a placebo). Anche per tutti gli altri parametri considerati sono stati ottenuti risultati significativi. I risultati ottenuti sono risultati sovrapponibili indipendentemente dalla stratificazione.

Lo studio è stato interrotto nel corso della seconda parte per consentire l'arruolamento dei pazienti in uno studio in aperto tuttora in corso, per cui la maggior parte dei pazienti ha interrotto il trattamento tra la 36^a e la 48^a

settimana. I risultati fino alla 36^a settimana mostrano un mantenimento della risposta PASI 75 per i pazienti originariamente trattati con etanercept 50 mg x 2/settimana.

na ed un aumento della percentuale di risposta nei pazienti del gruppo placebo e etanercept 25 mg x 2/settimana.

BIBLIOGRAFIA:

1. ENBREL (Etanercept) European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/enbrel/enbrel.htm> (accesso il 26.04.2006)
2. Gottlieb AB, et al. *Arch Dermatol* 2003; 139:1627-1632.
3. Enbrel (Etanercept) Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 10 Marzo 2005.
4. Leonardi CL, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014-2022.

COSTI COMPARATIVI:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO SETTIMANALE ALL'OSPEDALE (per un uomo di 70 kg)
Etanercept	25 mg o 50 mg 2 volte/sett. per 12 sett. poi 25 mg x 2/sett. per max 24 sett.	240,92 - 481,84 €* (2-4 fiale)
Ciclosporina	2,5-5 mg/kg/die	24,92 - 48,72 €** (1 cps da 100mg + 1 cps da 50 mg + 1 cps da 25 mg/die o 3 cps da 100 mg + 1 cps da 50 mg/die)
Metotrexato	10-25 mg a settimana	2,45 - 6,23 €** (4-10 cpr da 2,5 mg)

* Prezzo ex-factory Iva esclusa fornito dalla ditta - febbraio 2006

** Prezzi 50% Iva esclusa Banca dati Farmadati aprile 2006

FENTANYL

Specialità: Actiq® (Cephalon).

Forma farmaceutica: 3 pastiglie per mucosa orale con applicatore incorporato da:

200 mcg
400 mcg
600 mcg
800 mcg
1200 mcg
1600 mcg

Prezzo € 30,76

Prezzi da banca dati Farmadati aprile 2006

ATC: N02AB03

Categoria terapeutica: Analgesici – derivati della fenilpiperidina.

Classe PTN: A

Indicazioni ministeriali: Actiq® è indicato per il trattamento dei picchi di dolore acuto in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro. Per picco di dolore acuto si intende una esacerbazione transitoria del dolore che si ha in aggiunta al dolore persistente controllato.

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV con NOTA (data valutazione 13/09/05).

Nota: Nel trattamento del dolore episodico intenso in pazienti già in trattamento con oppioidi per dolore di origine cancerosa. Sono inserite solo le formulazioni da 200 e 400 mcg.

Commenti: La nuova formulazione oromucosale di fentanyl può risultare utile nella gestione degli episodi di “breakthrough pain” vista la rapidità d’insorgenza dell’effetto analgesico. Per agevolare la gestione di questo farmaco stupefacente la Commissione ha stabilito d’inserire in Prontuario solo 2 delle formulazioni in commercio ovvero i dosaggi da 200 mcg e 400 mcg. La Commissione effettuerà una verifica dei consumi ad 1 anno dall’introduzione.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Almeno due terzi dei pazienti affetti da cancro in fase avanzata riportano dolore. Si distinguono due tipologie di dolore da cancro: dolore cronico e persistente che viene normalmente trattato con oppioidi a dosaggi fissi e una seconda tipologia caratterizzata da episodi di “emersione” del dolore dalla copertura antalgica di base, con puntate dolorose spesso di difficile controllo (“breakthrough pain”) che si manifesta come un dolore di intensità modesta/severa che si instaura rapidamente ed è di durata relativamente breve. La presenza di questo tipo di dolore è associato ad un peggioramento degli outcome psicologici e funzionali (1).

Il farmaco usualmente utilizzato per il dolore episodico acuto è la morfina per via orale in formulazione a pronto rilascio. L’effetto analgesico inizia dopo 20-30 minuti dall’assunzione e il picco si raggiunge dopo 40-60 minuti (1). Il fentanyl è un oppioide sintetico correlato alle fenilpiperidine. È un agonista dei recettori μ , con effetti analgesici simili rispetto alla morfina e circa 100 volte più potente. Il tempo per il raggiungimento del picco dell’effetto analgesico in seguito a somministrazione endovenosa di fentanyl è inferiore di quello impiegato dalla morfina, raggiungendo il picco di analgesia dopo circa 5 minuti, rispetto ai 15 della morfina. La formulazione ev di fentanyl è usata principal-

mente come anestetico mentre quella transdermica a rilascio prolungato (48 ore) per il dolore cronico (2).

È stato recentemente introdotto in commercio una formulazione in pastiglie di fentanyl oromucosale, con applicatore incorporato, indicato per i picchi di dolore acuto in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro (Actiq®). La cinetica di assorbimento di Actiq® è una combinazione dell’assorbimento rapido oromucosale (circa il 25% della dose totale) e del più lento assorbimento gastrointestinale del fentanyl ingerito (circa il 75% della dose totale); la comparsa dell’effetto analgesico inizia dopo 2-3 minuti e il picco plasmatico (Tmax) varia da 20 a 40 minuti dall’inizio dell’assunzione (3).

Efficacia Clinica

Gli studi condotti per valutare la dose ottimale del farmaco in pazienti affetti da cancro in terapia con dosi fisse di oppioidi e con episodi di *breakthrough pain* hanno concluso che la dose ottimale deve essere ricercata per ogni paziente in quanto non vi è relazione tra la dose efficace di fentanyl transmucosale e il dosaggio degli oppioidi che questi pazienti assumono quotidianamente per il dolore persistente (4, 5, 6).

Due studi randomizzati controllati in doppio cieco hanno

valutato l'efficacia del farmaco; il primo ha confrontato il farmaco vs placebo, il secondo, cross-over, vs il trattamento di riferimento morfina solfato a pronto rilascio (1, 7).

Il primo studio, condotto su 92 pazienti, ha dimostrato che il fentanyl transmucosale è significativamente migliore rispetto al placebo in tutti i parametri valutati (cambiamenti nell'intensità del dolore, sollievo dal dolore, performance complessiva del farmaco, episodi per i quali i pazienti fanno ricorso ad un ulteriore farmaco).

I pazienti arruolati nel **secondo studio** (N=134) presentavano dolore da cancro trattato con dosaggi fissi di morfina per os (40-1000 mg/die) o fentanyl transdermico (50-300 mcg/h) e avevano regolarmente da 1 a 4 episodi di dolore acuto trattati con successo con morfina a pronto rilascio alla dose di 15-60 mg. La prima fase dello studio, in aperto, aveva lo scopo di definire la dose ottimale di fentanyl transmucosale per ogni paziente, definita come l'unità posologica (200, 400, 600, 800, 1200 o 1600 mcg) che risolveva in modo ottimale l'episodio acuto con effetti collaterali accettabili. Ai pazienti per i quali era stata definita la dose ottimale (n=93, 69% dei pazienti arruolati), venivano fornite 10 confezioni, 5 contenenti fentanyl transmucosale più placebo e 5 contenenti morfina più placebo; l'ordine con cui i pazienti ricevevano i trattamenti era randomizzato. I pazienti rimanevano nella fase del doppio-cieco fino a quando non venivano esaurite le 10 confezioni, per un massimo di 14 giorni. I pazienti prima di assumere il farmaco e dopo 15, 30, 45, 60 minuti dalla somministrazione registravano, tramite apposite scale, l'intensità del dolore e il sollievo dal dolore e a 60 minuti valutavano la performance del farmaco. Ottantanove pazienti hanno assunto almeno una volta il farmaco in studio, mentre 75 pazienti hanno trattato almeno un episodio con entrambi i farmaci.

L'analisi di efficacia, condotta sui 75 pazienti, ha dimostrato che, ad ogni valutazione, il paziente quando assumeva fentanyl (dose media 811 mcg) aveva un punteggio migliore nella scala dell'intensità del dolore (scala da 0 a 10, $p < 0.033$), nella differenza dell'intensità del dolore (scala da 0 a 10, $p < 0.008$), del sollievo del dolore (scala da 0 a 4, $p < 0.009$) e della performance complessiva del farmaco (scala da 0 a 4, $p < 0.001$) rispetto al paziente che assumeva morfina (dose media 32 mg). Tuttavia va segnalato che la differenza in termini assoluti per la differenza dell'intensità del dolore e per il sollievo dal dolore, riportata graficamente, è sempre inferiore al mezzo punto delle scale e pertanto di modesta entità. Il giudizio complessivo del farmaco è 2.5 per il fentanyl e 2.1 per la morfina, dove 2 è il punteggio che corrisponde al giudizio buono. La significatività statisti-

ca viene confermata nell'analisi *intention to treat* effettuata sugli 89 pazienti. La percentuale di episodi per i quali i pazienti hanno fatto ricorso ad altri farmaci antidolorifici è stata simile ma a leggero vantaggio della morfina (1% morfina vs 2% fentanyl).

Uno studio in aperto non controllato di durata maggiore (in media 91 giorni) condotto su 155 pazienti ha dimostrato che il farmaco risolve il 92% degli episodi dolorosi e che il 49% dei pazienti ha dovuto aumentare la dose durante il trattamento (8).

Tollerabilità

Gli effetti indesiderati più comuni che si sono verificati durante il trattamento con fentanyl transmucosale sono quelli tipici degli oppioidi quali sedazione, nausea, costipazione e vertigini. Poiché tutti i pazienti ricevevano terapia con oppioidi per il trattamento del dolore cronico non è stato possibile attribuire inequivocabilmente gli effetti indesiderati alla terapia di mantenimento o al farmaco utilizzato per gli episodi acuti.

Si deve sottolineare che il fentanyl transmucosale è un farmaco sicuro in pazienti trattati con oppioidi, mentre i pazienti non trattati sono a rischio di depressione respiratoria; il trattamento va pertanto confinato a pazienti che assumono almeno 60 mg/die di morfina o analoghi o 50 mcg/h di fentanyl transdermico per una settimana o più.

Conclusioni

Il fentanyl oromucosale è una nuova formulazione per la quale, in base alle caratteristiche farmacocinetiche, si è ipotizzato un utile impiego nel trattamento dei picchi di dolore acuto in pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro.

Un unico studio randomizzato cross-over in doppio cieco ha confrontato fentanyl oromucosale vs morfina a pronto rilascio; il farmaco si è rivelato superiore nel diminuire l'intensità del dolore ma non è chiaro se questa superiorità sia clinicamente significativa.

La tollerabilità è paragonabile agli altri oppiacei e dagli studi non è stato possibile riconoscere gli effetti indesiderati dovuti al farmaco oggetto di studio o alla terapia oppiacea di mantenimento. La dose ottimale deve essere individuata per ogni paziente all'inizio della terapia secondo uno schema riportato in scheda tecnica.

Il farmaco è decisamente più costoso della morfina a pronto rilascio: indipendentemente dalla quantità di principio attivo un'unità posologica, necessaria per risolvere un episodio acuto, costa al pubblico 10,25 € per il fentanyl vs 0,20-2,10 € per la morfina sciroppo.

BIBLIOGRAFIA:

1. Coluzzi PH, et al. *Pain* 2001, 91: 123-130.
2. Goodman & Gilman. *Le Basi Farmacologiche della Terapia*, Decima Edizione.
3. Actiq® Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

4. Christie JM, et al. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3238-3245.
5. Portenoy RK, et al. *Pain* 1999; 79: 303-312.
6. Hanks GW, et al. *Palliative Med* 2004; 18:698-704.
7. Farrar JT, et al. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(8): 611-6.
8. Payne R, et al. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 575-583.

COSTI COMPARATIVI:

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO RACCOMANDATO PER LA RISOLUZIONE DI UN EPISODIO	COSTO PER LA RISOLUZIONE DI UN EPISODIO *	COSTO PER LA RISOLUZIONE DI UN EPISODIO (all'ospedale)**
Fentanil	Actiq®	200-1600 mcg	10,25 €	5,90 €
Morfina Solfato	Oramorph®	10-100 mg	0,21-2,12 €	0,07-0,72 €

* Prezzo al pubblico da *Informatore Farmaceutico*, aggiornamento aprile 2006

** prezzo massimo di cessione agli ospedali fornito da ditta - aprile 2006

FULVESTRANT

Specialità: Faslodex® (Astra Zeneca).

Forma farmaceutica: fl im da 250 mg

Prezzo € 631,11

Prezzi da banca dati Farmadati marzo 2006

ATC: L02BA03

Categoria terapeutica: Terapia endocrina - Antiestrogeni.

Classe PTN: H - Osp 2

Indicazioni ministeriali: Carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi in ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante o progressione di malattia durante terapia con un anti-estrogeno.

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV con NOTA (data valutazione 13/09/05).

Nota: Limitatamente alle pazienti resistenti o in progressione dopo trattamento con tamoxifene e inibitori dell'aromatasi. Per ciascun paziente e ciclo di terapia dovrà essere compilata la scheda di monitoraggio ministeriale da inviare al servizio di Farmacia interna che provvederà a trasmetterla trimestralmente all'AIFA.

Commenti: Considerati gli studi che hanno dimostrato una efficacia simile agli inibitori dell'aromatasi e il costo molto superiore, la Commissione ha deciso di considerare il farmaco solo per le pazienti che non rispondono né al tamoxifene né agli inibitori dell'aromatasi.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Fulvestrant è un nuovo antitumorale approvato con procedura centralizzata europea per il trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico. È un analogo dell'estradiolo che si lega ai recettori per gli estrogeni in modo competitivo con rapida degradazione e perdita dei recettori stessi. Si tratta di un antagonista del recettore senza alcuna attività agonista, a differenza del tamoxifene che presenta una parziale azione agonista e degli inibitori dell'aromatasi (anastrozolo e letrozolo) che, viceversa, inibiscono la sintesi degli estrogeni.

Il farmaco viene somministrato intramuscolo e le concentrazioni raggiungono il picco dopo circa sette giorni e rimangono a livelli terapeutici per circa un mese (1).

Efficacia Clinica

Terapia di II linea

L'efficacia e la tollerabilità di fulvestrant sono state valutate in **due studi clinici di fase III multicentrici, randomizzati a gruppi paralleli** condotti su un totale di 851 donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella in fase avanzata che presentavano una recidiva di malattia durante o dopo terapia adiuvante endocrina o progressione dopo terapia endocrina (principalmente con tamoxifene) per malattia avanzata. Una percentuale elevata delle pazienti arruolate negli studi presentava recettori per gli estrogeni positivi (87% e 76.7% rispettivamente); tutte le pazienti presentavano tumore sensibile alla terapia ormonale.

Il primo studio è stato condotto nel Nord America, in doppio cieco e double-dummy su 400 pazienti, il secondo, Europeo, è stato condotto in aperto su 451 pazienti (2, 3).

Questi studi hanno confrontato efficacia e sicurezza di fulvestrant 250 mg al mese somministrato per via intramuscolare verso anastrozolo, un inibitore dell'aromatasi di terza generazione, somministrato per via orale alla dose giornaliera di 1 mg.

End point primario di efficacia era il tempo alla progressione. End point secondari comprendevano la frequenza di risposte obiettive, il tempo al decesso, il tempo al fallimento terapeutico, la durata mediana di risposta, la qualità della vita e la tollerabilità. Non ci sono dati sulle differenze in termini di sopravvivenza, in quanto tale parametro doveva essere misurato, come specificato nei protocolli, quando più del 50% delle pazienti era deceduto; ma ciò non si era verificato al momento dell'analisi.

Entrambi gli studi sono stati inizialmente disegnati per valutare la potenziale superiorità di fulvestrant su anastrozolo ma i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica e quindi è stata condotta una analisi di non inferiorità (non prevista dal protocollo) definendo un margine di non inferiorità, assegnato retrospettivamente da un gruppo indipendente di esperti (4).

Nel primo studio le pazienti sono state randomizzate a fulvestrant (n = 206) e anastrozolo (n = 194) e sono state seguite per un periodo medio di 16.8 mesi. La maggior parte delle pazienti (il 95% nel gruppo fulvestrant e il

96% nel gruppo anastrozolo) erano state precedentemente trattate con tamoxifene come terapia adiuvante o terapia iniziale per il carcinoma avanzato.

Al momento dell'analisi, l'83.5% dei pazienti nel gruppo fulvestrant e l'86.1% nel gruppo anastrozolo aveva mostrato una progressione della patologia; non c'erano differenze significative tra i gruppi ($p=0.43$). Il tempo medio alla progressione (TTP) è stato 5.4 mesi per fulvestrant e 3.4 mesi per anastrozolo.

Il tempo al fallimento della terapia (TTF, che è stato calcolato come numero di giorni dalla randomizzazione al verificarsi di progressione della patologia, morte per qualsiasi causa o sospensione del trattamento in studio per qualsiasi causa) è risultato molto simile al TTP in quanto la maggior parte dei fallimenti erano dovuti a progressione della patologia.

Non si sono osservate differenze tra i due gruppi neppure in termini di percentuale di risposta obiettiva definita come risposta completa + risposta parziale.

Al momento dell'analisi il numero di morti in ciascun gruppo era simile, ma secondo quanto sopra specificato, non è stata effettuata un'analisi statistica formale.

Dal punto di vista della tollerabilità entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati, con un profilo di eventi avversi simile per i due farmaci. Tra gli effetti collaterali più comuni: astenia, nausea, dolore, dispnea, mal di schiena, mal di testa, faringite, vasodilatazione, male alle ossa e vomito. L'incidenza di aumento di peso corporeo, vaginiti e malattia tromboembolica era bassa in entrambi i gruppi. Gli effetti sulle articolazioni (artrite, artralgia e artrosi) era riportata nel 9.3% dei pazienti in trattamento con fulvestrant e nel 13.5% dei pazienti trattati con anastrozolo (2).

Nel secondo studio le pazienti randomizzate a ricevere fulvestrant ($n=222$) o anastrozolo ($n=229$) sono state seguite per un tempo medio di 14.4 mesi (3).

Anche in questo secondo studio la maggior parte delle pazienti (97% nel gruppo fulvestrant e 98% nel gruppo anastrozolo) erano state precedentemente trattate con tamoxifene. Anche in questo caso tra fulvestrant e anastrozolo non si sono evidenziate differenze significative in termini di TTP (5.5 mesi per fulvestrant e 5.1 mesi per anastrozolo; $p=0.84$), di TTF (4.6 mesi per fulvestrant vs 4.1 mesi per anastrozolo; $p=0.81$), di percentuale di risposta obiettiva. Non è stata effettuata una analisi statistica formale sulla sopravvivenza complessiva.

Relativamente alla tollerabilità, anche nel secondo studio è stato registrato una frequenza maggiore di problemi alle articolazioni nel gruppo anastrozolo vs fulvestrant.

Dalla Scientific Discussion emerge che, combinando i dati di entrambi gli studi, il 71.7% delle pazienti nel gruppo fulvestrant e il 70.9% delle pazienti randomizzate ad anastrozolo sono morte e che il tempo medio di sopravvivenza era simile (4).

Uno studio monocentrico ha incluso 42 pazienti pesantemente pretrattate (numero medio di terapie ricevute pari a 3,4) con terapia endocrina e chemioterapia, inclusi gli

inibitori dell'aromatasi (5). Le pazienti sono state trattate con fulvestrant 250 mg/mese per iniezione intramuscolo. La risposta al trattamento è stata valutata ogni 3 mesi secondo i criteri UICC (Unione Internazionale Contro il Cancro). In questo studio 8 pazienti (19%) hanno ottenuto stabilizzazione della malattia per un tempo pari o superiore a 24 settimane; per due di esse tale stabilizzazione è durata 2 anni, per una 14 mesi.

Terapia di I linea

Uno studio randomizzato in doppio cieco ha confrontato fulvestrant vs tamoxifene come trattamento di I linea nelle donne in post-menopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata (6). Lo studio aveva lo scopo di valutare se l'assenza della parziale attività agonista estrogeno-simile del fulvestrant avrebbe comportato dei benefici rispetto al tamoxifene in questa popolazione. Le pazienti erano positive per i recettori ER (ER+) e/o per il recettore per il progesterone (PgR+) oppure lo stato dei recettori non era conosciuto. Cinquecentoottantasette pazienti sono state randomizzate a ricevere fulvestrant 250 mg in una iniezione al mese ($n=313$) oppure tamoxifene 20 mg os die ($n=274$). L'endpoint primario scelto è stato il tempo alla progressione, gli endpoint secondari erano la percentuale di risposta obiettiva, la percentuale di beneficio clinico, la durata della risposta, il tempo al fallimento terapeutico e alla morte. L'analisi di efficacia è stata effettuata sulla popolazione *intention to treat*; un'analisi statistica secondaria è andata a valutare i parametri di efficacia in relazione allo stato dei recettori ER/PgR.

Ad un tempo mediano di follow up di 14.5 mesi non si è evidenziata una differenza significativa in termini di tempo alla progressione (TTP, $p=0.088$). Il tempo mediano alla progressione è stato 6.8 mesi per il gruppo fulvestrant e 8.3 mesi nel gruppo tamoxifene: non sono stati raggiunti i criteri statistici predefiniti per poter concludere per la non inferiorità di fulvestrant vs tamoxifene (4, 6). La risposta obiettiva al trattamento non è stata statisticamente differente tra i due gruppi (31.6% e 33.9% per fulvestrant e tamoxifene rispettivamente). Nel sottogruppo di pazienti ER+ e/o PgR+, la percentuale di risposta obiettiva è stata 33.2% con fulvestrant e 31.1% con tamoxifene.

Il tempo al fallimento della terapia è risultato significativamente a favore del tamoxifene così come il beneficio clinico ($p=0.026$ per entrambi), mentre tali differenze non si sono evidenziate nel sottogruppo ER+ e/o PgR+. La sopravvivenza mediana stimata è risultata significativamente a favore del tamoxifene ($p=0.04$).

Dal punto di vista della tollerabilità, non si sono evidenziate differenze relativamente a problemi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, costipazione), vaginiti, malattia tromboembolica, vampate di calore. L'incidenza di queste ultime ha mostrato un trend verso la significatività a favore di fulvestrant. Sette pazienti nel gruppo fulvestrant (2.3%) e 13 nel gruppo tamoxifene (4.8%) sono morte a causa di una reazione avversa: una sola morte è considera-

ta possibilmente correlata al trattamento (una paziente nel gruppo fulvestrant morta per embolia polmonare) (6). **Uno studio** che confrontava fulvestrant vs tamoxifene come trattamento neoadiuvante nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella primario è stato interrotto precocemente (dopo aver arruolato 3 pazienti) per motivi etici, in quanto i risultati del precedente studio (5) non erano riusciti a dimostrarne l'equivalenza al tamoxifene (4).

Tollerabilità

La durata media dell'esposizione al farmaco in studio, considerata la popolazione trattata, è circa 6 mesi. Il profilo di tollerabilità del farmaco rispetto ad anastrozolo non sembra differire ad eccezione di una significativa minor incidenza di affezioni articolari per il fulvestrant. È risaputo che l'uso degli inibitori dell'aromatasi è associato a problemi articolari.

Gli effetti collaterali più frequenti sono stati disturbi gastrointestinali, vampate di calore, problemi tromboembolici. Relativamente a questi ultimi è stato richiesto un programma di monitoraggio post-marketing (4).

Monitoraggio

Il farmaco, secondo quanto pubblicato nella GU 140 del 18.06.05, è sottoposto ad un monitoraggio a livello nazionale: per ciascun paziente e per ciascun ciclo di terapia, l'unità operativa ospedaliera è tenuta a compilare la scheda di rilevazione dati ed inviarla al servizio di farmacia interna che la trasmette trimestralmente all'AIFA (7).

Conclusioni

Fulvestrant è un nuovo farmaco per la terapia ormonale

del tumore della mammella con attività antagonista dei recettori per gli estrogeni e attività di degradazione di tali recettori, a differenza di tamoxifene che mantiene una parziale azione agonista e degli inibitori dell'aromatasi che invece inibiscono la sintesi di estrogeni. Viene somministrato per via intramuscolare una volta al mese.

L'efficacia e la sicurezza del farmaco è stata studiata in due studi di fase III in donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella in fase avanzata con recettori per gli estrogeni positivi, che presentavano una recidiva di malattia durante o dopo terapia adiuvante endocrina o progressione dopo terapia endocrina per malattia avanzata (principalmente con tamoxifene).

Entrambi gli studi hanno dimostrato una non inferiorità del fulvestrant rispetto ad anastrozolo relativamente al tempo alla progressione e alla percentuale di risposta (risposta totale, parziale, malattia stabile \geq 24 settimane). Bisogna segnalare però che entrambi gli studi erano stati inizialmente disegnati per dimostrare la superiorità del farmaco, ma non avendola raggiunta il programma di analisi statistico è stato modificato a posteriori per valutarne la non inferiorità.

Uno studio su 42 pazienti pretrattate con tamoxifene ed inibitori dell'aromatasi ha dimostrato una stabilizzazione della malattia \geq 24 settimane nel 19% dei casi.

L'unico studio effettuato in prima linea non è riuscito a dimostrare l'equivalenza di fulvestrant vs tamoxifene.

Entrambi i trattamenti sono risultati ben tollerati, con una minor incidenza di affezioni articolari a favore di fulvestrant. Gli eventi tromboembolici, peraltro, devono essere attentamente monitorati.

Il farmaco è 4 volte più costoso rispetto agli inibitori dell'aromatasi.

BIBLIOGRAFIA:

1. Anonimus. *Med Lett* 2002; 31 (17): 75-76.
 2. Osborne CK, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3386-3395.
 3. Howell A, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3396-3403.
 4. Fulvestrant (Faslodex®). European Public Assessment Report - Scientific Discussion 2005.
 5. Franco S, et al. *Breast Cancer Research and Treatment* 2004; 88: 103-108.
 6. Howell A, et al. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9) 1605-1613.
 7. GU n. 140 del 18.06.2005.
-

COSTI COMPARATIVI:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO (scheda tecnica)	COSTO AL PUBBLICO PER 30 GIORNI DI TRATTAMENTO	COSTO ALL'OSPEDALE PER 30 GIORNI DI TRATTAMENTO
Fulvestrant	1 fl da 250 mg ogni mese	€ 631,11	€ 400,00*
Anastrozolo	1 cpr da 1 mg/die	€ 169,75	€ 109,65**
Letrozolo	1 cpr da 2.5 mg/die	€ 174,96	€ 112,01 §
Tamoxifene	1-2 cpr da 20 mg mg/die	€ 13,33 - 26,67	€ 6,06 - 12,12^

* prezzo ex factory IVA esclusa da GU 140 del 18.06.05

** prezzo ex factory IVA esclusa - dato fornito dalla ditta aggiornato al 31.08.05

§ prezzo ex factory IVA esclusa - dato fornito dalla ditta aggiornato a febbraio 2006

^ 50% del prezzo al pubblico IVA esclusa - Banca dati Farmadati - aprile 2006

Nella tabella per ogni principio attivo è stato indicato il prezzo massimo di cessione al SSN; il prezzo praticato ai singoli ospedali può differenziarsi da quello riportato, ma non può superarlo.

INFLIXIMAB

Specialità: Remicade® (Schering Plough).

Forma farmaceutica: fl polvere da ricostituire per iniezione ev 100 mg Prezzo € 900,41

Prezzi da banca dati Farmadati aprile 2006

ATC: L04AA12

Categoria terapeutica: Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva

Classe PTN: H - Osp 2

Indicazioni ministeriali:

- Artrite reumatoide: Infliximab in associazione con metotrexato è indicato per: la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzionalità in: pazienti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci che modificano la malattia, incluso il metotrexato, sia stata inadeguata; pazienti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o altri DMARDs. In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, un rallentamento della progressione del danno articolare.
- Malattia di Crohn: Infliximab è indicato per: il trattamento della Malattia di Crohn in fase attiva, in grado grave, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie; il trattamento della Malattia di Crohn fistolizzante, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un corso di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).
- Spondilite anchilosante: Infliximab è indicato per: trattamento della spondilite anchilosante in pazienti che presentano gravi sintomi assiali, elevate concentrazioni sieriche dei marker dell'attività infiammatoria e che non hanno risposto in modo adeguato a farmaci anti-reumatici.
- **Artrite psoriasica: Infliximab, in associazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti che non hanno risposto in modo adeguato a farmaci anti-reumatici.**

Decisioni della CTR: Allargamento dell'indicazione con NOTA (data valutazione: 10/10/05).

Nota: La prescrizione del farmaco per l'artrite psoriasica dovrà avvenire previa compilazione della scheda di monitoraggio regionale da parte dei Centri autorizzati individuati dalla Regione ovvero i Centri già individuati dal progetto Antares e le U.O. di Dermatologia. La scheda di monitoraggio è scaricabile dal sito www.uvef.it.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una patologia infiammatoria cronica che viene classificata tra le spondiloartriti sieronegative (per l'assenza del fattore reumatoide) e presenta caratteristica eterogeneità del tipo di articolazioni interessate, da una forma con poliartrite periferica a una forma con prevalente coinvolgimento della colonna vertebrale. Lo sviluppo di artrite psoriasica è preceduto dalla manifestazione di psoriasi in circa l'80% dei pazienti, ma è possibile diagnosticare artrite psoriasica anche in assenza di psoriasi manifesta. La terapia della artrite psoriasica dovrebbe alleviare il dolore articolare, prevenire il danno articolare e prevedere anche il trattamento delle lesioni cutanee.

Se l'artrite psoriasica è di grado lieve, viene normalmente

trattata con antinfiammatori non steroidei. Nei casi in cui ci sia un coinvolgimento grave sia della pelle che delle articolazioni si ricorre alla terapia sistemica con DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs): ciclosporina, metotrexato e sulfasalazina, oppure con cloroquina, penicillamina o sali d'oro (1). Metotrexato, sulfasalazina e ciclosporina sono i DMARDs maggiormente utilizzati nel trattamento della artrite psoriasica, ma nessuno studio ha al momento valutato la loro efficacia nella progressione del danno radiologico.

Efficacia clinica

Uno studio multicentrico (IMPACT - Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial), in doppio cieco, controllato verso placebo, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di infliximab, in associazione ad un farmaco DMARD (metotrexato, leflunomide, sulfasalazina

ecc.) nelle manifestazioni articolari e dermatologiche dell'artrite psoriasica attiva, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata (2). Questo studio, condotto su 104 pazienti con artrite psoriasica poliarticolare periferica attiva, che non avevano risposto in maniera adeguata ad almeno un farmaco DMARD, è stato articolato in due fasi. Nella prima fase in doppio cieco della durata di 16 settimane, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere infliximab 5 mg/kg oppure placebo alle settimane 0, 2, 6 e 14. Nella seconda fase, alle settimane 16 e 18 i pazienti del gruppo infliximab hanno ricevuto infusioni di placebo mentre i pazienti del gruppo placebo hanno ricevuto infusioni di infliximab e successivamente tutti i pazienti hanno ricevuto infliximab alla dose di 5 mg/kg ogni 8 settimane fino alla settimana 46.

End point primario di efficacia misurato è stato il raggiungimento della risposta ACR20 (miglioramento del 20% secondo i criteri dell'American College of Rheumatology per l'artrite reumatoide) alla 16^a settimana. Gli end point di efficacia secondari includevano le percentuali di risposta ACR50 e ACR70, il punteggio PASI (specifico per la valutazione della gravità della psoriasi), l'indice di risposta per l'artrite psoriasica (PsARC), il punteggio di attività della malattia ristretto a 28 articolazioni (DAS28), la determinazione della disabilità funzionale mediante l'impiego dell'"Health Assessment Questionnaire" (HAQ), la percentuali di entesiti e dattiliti.

In questo studio la percentuale dei pazienti che hanno raggiunto l'end point primario è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con infliximab rispetto al gruppo trattato con placebo (65% vs 10%, $p < 0.001$). Alla 16^a settimana nel gruppo infliximab il 46% dei pazienti ha raggiunto una risposta ACR50 e il 29% dei pazienti ha raggiunto una risposta ACR70, mentre nessun paziente nel gruppo placebo ha raggiunto tali obiettivi ($p < 0.001$). Tra i pazienti trattati con infliximab è stato osservato un miglioramento significativo dal basale alla 16^a settimana anche relativamente alle singole componenti della risposta ACR20. In particolare, il punteggio medio HAQ è migliorato in maniera significativa da 1.2 al basale a 0.6 alla 16^a settimana mentre non si è riscontrata alcuna variazione nel gruppo trattato con placebo ($p < 0.001$). Per quanto riguarda il punteggio PASI, tra i pazienti che al basale avevano punteggi PASI ≥ 2.5 , alla 16^a settimana il 68% dei pazienti trattati con infliximab ha raggiunto un miglioramento $\geq 75\%$ mentre nessuno dei pazienti trattati con placebo ha raggiunto tale miglioramento ($p < 0.001$). Miglioramenti significativi nel gruppo infliximab sono stati registrati anche relativamente al parametro PsARC e percentuale di entesiti e dattiliti.

Il trattamento continuativo con infliximab ha determinato un miglioramento sostenuto nelle manifestazioni articolari e dermatologiche dell'artrite psoriasica a 50 settimane. L'incidenza di reazioni avverse è risultata simile tra i gruppi di trattamento.

Un secondo studio (IMPACT 2), in doppio cieco, con-

trollato verso placebo, è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di infliximab in un numero più elevato di pazienti con artrite psoriasica attiva associata a psoriasi non rispondenti alla terapia convenzionale (3). In questo studio 200 pazienti con artrite psoriasica attiva che non rispondevano in maniera adeguata alla terapia con DMARDs o con FANS, sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere infliximab 5 mg/kg oppure placebo, alle settimane 0, 2, 6 seguite da una dose di mantenimento alle settimane 14 e 22. (3)

Misura primaria di efficacia era il raggiungimento della risposta ACR 20 alla 14^a settimana. Sono stati valutati, inoltre, l'indice PsARC, il punteggio PASI, percentuale di dattiliti ed entesopatie e la qualità della vita mediante due questionari (HAQ, SF-36).

In questo studio una percentuale significativamente superiore di pazienti nel gruppo trattato con infliximab rispetto al gruppo placebo ha raggiunto una risposta ACR20 alle settimane 14 (58% vs 11%) e 24 (54% vs 16%).

Per quanto riguarda gli end point secondari, alla settimana 14 il 77% dei pazienti trattati con infliximab ha raggiunto un miglioramento secondo i criteri PsARC, rispetto al 27% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0.001$) e risultati simili si sono riscontrati alla settimana 24 (70% vs 32%; $p < 0.001$). Inoltre, tra i 170 pazienti (85%) con un coinvolgimento di psoriasi di almeno 3% dell'area di superficie corporea al basale, 53/83 pazienti (64%) trattati con infliximab ha raggiunto un miglioramento $\geq 75\%$ nel punteggio PASI rispetto ai 2/87 pazienti (2%) trattati con placebo ($p < 0.001$); questi effetti terapeutici sono stati mantenuti fino alla settimana 24.

Un numero minore di pazienti nel gruppo infliximab rispetto al gruppo placebo presentava, infine, dattilite alle settimane 14 (18% vs 30%; $p = 0.025$) e 24 (12% vs 34%; $p < 0.001$) e/o entesopatia attiva alle settimane 14 (22% vs 34%; $p = 0.016$) e 24 (20% vs 37%; $p = 0.002$).

L'effetto di infliximab sulla qualità della vita e sulle funzioni fisiche dei pazienti (HRQL) (4) è stato valutato utilizzando il questionario SF-36 (36-Items Short Form Healthy Survey) alle settimane 0, 14 e 24 mentre per la determinazione del grado di disabilità è stato utilizzato il questionario HAQ ad ogni visita fino alla settimana 24. Alla settimana 14 il miglioramento medio percentuale nel punteggio HAQ è stato di 48.6% nel gruppo infliximab rispetto al peggioramento del 18.4% nel gruppo placebo ($p < 0.001$). Inoltre, 58.6% e 19.4% dei pazienti trattati rispettivamente con infliximab e con placebo ha raggiunto un miglioramento clinicamente significativo nel punteggio HAQ alla settimana 14 ($p < 0.001$).

Anche in questo studio infliximab è risultato generalmente ben tollerato, con una incidenza simile di eventi avversi in ogni gruppo.

Tollerabilità

Negli studi sopra descritti il farmaco si è dimostrato generalmente ben tollerato. Tuttavia, si segnala che nel 2002 il Ministero della Salute ha diffuso una Dear Doctor Letter

relativamente alla sicurezza del farmaco (5). La segnalazione era relativa al rischio associato all'uso di infliximab in pazienti con tubercolosi o infezioni gravi. Alcuni dei casi hanno avuto esito fatale.

La dear doctor letter riporta la controindicazione all'uso di Remicade® anche in pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA, New York Heart Association).

Altre problematiche relative alla sicurezza comprendono reazioni da ipersensibilità incluso lo shock anafilattico, eventi di tipo neurologico e neoplasie maligne.

Conclusioni

Nella terapia dell'artrite psoriasica infliximab si è rivelato efficace nel ridurre i sintomi specifici della patologia, sia per quanto riguarda i danni articolari che dermatologici. Tuttavia, ad oggi, non sono stati condotti studi di confronto con farmaci che presentano la stessa indicazione (ad es: etanercept).

Il costo del trattamento è superiore alle alternative terapeutiche esistenti (vd tabella costi comparativi). Va, inoltre, considerata l'importanza di selezionare i pazienti da mettere in trattamento anche sulla base della Dear Doctor Letter del Ministero della Salute.

BIBLIOGRAFIA:

1. AAVV Skin Therapy Letter. 2003; 8 (1).
2. Antoni CE, et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227-1236.
3. Antoni CE, et al. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-1157.
4. Kavanaugh, et al. *Ann Rheum Dis* 2005; <http://ard.bmjournals.com> (accesso il 31.08.05).
5. Dear Doctor Letter 01.02.2002 <http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/notainfo.jsp> (accesso il 31.08.05).

COSTI COMPARATIVI:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO* PER ANNO (all'ospedale)
Infliximab [#]	5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 quindi 5 mg/kg ogni 8 settimane (8 somministrazioni in totale; per un uomo di 70 kg: 32 fl/anno)	€ 15.188,80
Etanercept	25 mg per 2 volte alla settimana (104 fl/anno)	€ 12.527,84
Leflunomide	100 mg/die per 3 giorni (dose d'attacco) quindi 20 mg/die	€ 639,87
Metotrexato	7.5-20 mg/settimana (3-8 cpr/settimana)	€ 14,15 - 37,73

*Prezzi forniti dalle ditte- febbraio 2006

[#] La somministrazione di infliximab necessita di accesso ospedaliero e va associata a metotrexato

INTRACONAZOLO (EV)

Specialità: Sporanox® (Janssen-Cilag).

Forma farmaceutica: fl ev 250 mg

Prezzo € 197,22

Prezzi da banca dati Farmadati aprile 2006

ATC: J02AC02

Categoria terapeutica: Antimicotici per uso sistemico – derivati triazolici.

Classe PTN: H - Osp 1

Indicazioni ministeriali: Itraconazolo ev è utilizzato nel trattamento di alcune infezioni micotiche degli organi interni quali: istoplasmosi (trattamento di prima scelta), aspergilloso, candidosi e criptococcosi, inclusa la meningite criptococcica (trattamento di seconda scelta).

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV con NOTA (data valutazione 10/10/05).

Nota: La formulazione endovenosa di itraconazolo va utilizzata limitatamente al trattamento delle candidosi fluconazolo-resistenti o nelle forme di aspergilloso itraconazolo-sensibili.

Commenti: La Commissione, considerati i dati di letteratura limitati, ha limitato l'uso di itraconazolo ev alle candidosi fluconazolo-resistenti o aspergilloso itraconazolo-sensibili.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Itraconazolo è un triazolo sintetico da tempo disponibile in formulazione orale, ora disponibile nella formulazione endovenosa grazie alla veicolazione in soluzione acquosa tramite idrossipropil- β -ciclodestrina. La concentrazione plasmatica minima efficace di itraconazolo è 250 ng/ml; con la somministrazione ev di 200 mg b.i.d si ottiene già dal secondo giorno una concentrazione plasmatica maggiore di 500 ng/ml (1). Itraconazolo viene metabolizzato dal fegato; i metaboliti vengono principalmente eliminati con le feci attraverso il tratto biliare. L'escrezione renale è inferiore allo 0.03% della dose somministrata. L'idrossipropil- β -ciclodestrina è escreta immodificata nelle urine entro 12 ore dalla somministrazione (2).

Itraconazolo è un antifungino ad ampio spettro che mostra attività in vitro nei confronti di lieviti quali *Candida Albicans*, *Cryptococcus Neoformans* e funghi diformici quali *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paraccoccidioides brasiliensis*. Inoltre itraconazolo ha attività nei confronti di muffe clinicamente rilevanti quali *Aspergillus spp.* e varie muffe dematiacee oltre che specie di *Candida non albicans spp* e *Sporothrix schenckii*. Manca di attività nei confronti di *Fusarium spp.* e degli *Zigomiceti* (2). Il farmaco è indicato nel trattamento dell'istoplasmosi e in seconda linea nel trattamento di aspergilloso, candidosi e criptococcosi (inclusa la meningite criptococcica) (1).

Rispetto a itraconazolo, il fluconazolo, un altro triazolo disponibile nella forma ev, presenta uno spettro meno

ampio e non mostra attività nei confronti di *Aspergillus spp* (3).

Efficacia clinica

Trattamento dell'aspergilloso

L'aspergilloso invasiva è l'infezione invasiva da lieviti più comune ed è la maggior causa di morbidità e mortalità in pazienti immunocompromessi, con una mortalità che si aggira attorno all'88% (3). La terapia iniziale di prima scelta comprende amfotericina B, voriconazolo e caspofungin (7).

L'unico trial reperito sull'uso di itraconazolo ev nel trattamento dell'aspergilloso polmonare invasiva è uno studio di ridotte dimensioni (n=31), in aperto, non controllato, che valutava l'efficacia e la sicurezza di itraconazolo ev, seguito da itraconazolo os (200 mg itraconazolo ev b.i.d per i primi due giorni seguiti da 200 mg/die itraconazolo ev per ulteriori 12 giorni e quindi lo *switch* alla terapia orale 200 mg b.i.d per le settimane 3-14), in pazienti immunocompromessi (la maggior parte, n=27, presentavano patologie ematologiche maligne), con diagnosi di aspergilloso polmonare invasiva (4). L'outcome primario era la risposta complessiva (la somma delle risposte parziali e totali) nella popolazione *intention to treat* alla fine del trattamento ev e alla fine del *follow-up*. La risposta veniva considerata completa quando tutti i sintomi e le anomalie radiografiche o broncoscopiche presenti al momento dell'arruolamento erano risolti e veniva definita parziale quando vi era un miglioramento maggiore (risposta quasi completa). Al termine della terapia ev 10 dei

31 pazienti avevano registrato una risposta complessiva (non viene specificato quanti una risposta parziale e quanti una risposta completa); al termine del follow-up (end-point dello studio) 8 pazienti hanno registrato una risposta completa, 7 parziale (15/31, 48%). Il tempo mediano stimato per ottenere una risposta parziale o completa è stata di 55 giorni (4). È stata inoltre effettuata un'analisi circostanziata ai pazienti arruolati che in precedenza erano risultati refrattari al trattamento con amfotericina B (5, reperito solo l'abstract). Dei 21 pazienti, 11 hanno registrato all'ultima valutazione una risposta parziale o completa (52%). È difficile trarre conclusioni sull'efficacia del farmaco da questi dati essendo il trial di ridotte dimensioni e in aperto e non è possibile di conseguenza fare paragoni con le risposte ottenute dagli altri antifungini in altri trial.

Neutropenia Febrile (indicazione non esplicitata in scheda tecnica)

Il rischio di infezioni fungine è proporzionale alla durata e al grado di neutropenia. I pazienti sottoposti a trapianto di midollo o con patologie ematologiche maligne possono manifestare periodi prolungati di neutropenia e sono quindi a rischio di sviluppo di infezioni fungine, oltre che di infezioni batteriche e virali. In questi pazienti i patogeni fungini maggiormente associati sono *Candida* spp e *Aspergillus* spp. Stanno inoltre aumentando anche infezioni causate da *Zygomyceti*, *Fusarium* e *Dematiaceous* (3). La terapia antifungina sistemica è raccomandata per il trattamento empirico dei pazienti con persistente neutropenia febbrile nonostante un'appropriate terapia antibatterica. La terapia di prima scelta è l'amfotericina-B ma questa è gravata da effetti collaterali importanti, soprattutto a livello renale, accentuati dalla concomitante terapia nefrotossica (amminoglicosidi, ciclosporina) (3). Pertanto in seconda linea vanno utilizzati antifungini con un'incidenza minore di nefrotossicità.

Itraconazolo è stato confrontato con Amfotericina B in uno studio randomizzato in aperto in pazienti neutropenici con neoplasie ematologiche con febbre persistente (6). I pazienti al momento dell'arruolamento erano ospedalizzati per la somministrazione di chemioterapia citotossica mielosoppressiva per la loro neoplasia ematologica, presentavano una conta di neutrofili $\leq 0.5 \times 10^9$ cellule/l con aspettativa di neutropenia di 7 o più giorni ed erano febbrili ($T > 38^\circ\text{C}$) nonostante la terapia antibiotica parenterale ad ampio spettro. Dei 394 pazienti arruolati, 384 hanno ricevuto almeno una dose di farmaco e 360 sono stati inclusi nell'analisi *intention to treat* (pazienti randomizzati e che rispondevano ai criteri dell'arruolamento). Ai pazienti del braccio itraconazolo venivano somministrati 200 mg di itraconazolo ev b.i.d per i primi due giorni seguiti da 12 giorni di itraconazolo ev 200 mg una volta/die. Dal giorno 15 venivano somministrati 400 mg/die di itraconazolo per os (soluzione orale). Il passaggio alla terapia orale, poteva essere effettuato anche dal giorno 7. Ai pazienti del braccio amfotericina B venivano sommini-

strati 0.7-1 mg/kg di amfotericina B desossicolato fino al giorno 28. La misura di efficacia primaria era una risposta positiva alla fine del trattamento, definito come paziente privo di picchi febbrili ($T < 38^\circ\text{C}$) e con conta di neutrofili $> 0.5 \times 10^9$ cellule/l per più di due giorni consecutivi (6). Questa definizione d'efficacia potrebbe però non essere necessariamente correlata alla terapia fungina in atto, anche se è difficile determinare una misura d'efficacia diversa in quanto al momento del trattamento si ha solo il sospetto dell'infezione fungina (2). L'efficacia di itraconazolo veniva considerata equivalente a quella di amfotericina B se la differenza delle percentuali di risposta non era superiore al 15%. La durata mediana di neutropenia è stata rispettivamente di 10 e 8 giorni per itraconazolo e amfotericina B; la durata mediana del trattamento farmacologico di 8.5 e 7 giorni rispettivamente. La percentuale complessiva di risposta è stata del 47% (84/179) nel gruppo itraconazolo e del 38% nel gruppo amfotericina B (68/181) con una differenza assoluta del 9%, compatibile con l'ipotesi di equivalenza (95% CI, -0.8-19.5%). Le ragioni per il fallimento della terapia sono stati rispettivamente per il gruppo itraconazolo (95/179, 53%) e amfotericina B (113/181, 62%): scarsa tolleranza (12 vs 38 pazienti $p=0.001$), febbre persistente dopo la risoluzione della neutropenia (20 vs 10; $p=0.06$), febbre che richiede un cambiamento nel regime antifungino (19 vs 1; $p=0.001$); infezione fungina severa (5 vs 5) e morte dopo 3 o più giorni di terapia con il farmaco (15 vs 15).

Tollerabilità

Nel trial di confronto con amfotericina B itraconazolo è stato significativamente meglio tollerato rispetto ad amfotericina B (6). Il gruppo itraconazolo ha registrato un numero significativamente minore di eventi avversi correlati al farmaco, di sospensioni del farmaco per tossicità ed eventi avversi seri ($p=0.001$). I motivi più comuni della sospensione di amfotericina B sono stati la nefrotossicità (21% vs 0.5%; $p<0.001$) e brividi (4% vs 0%; $p=0.004$) mentre quelli di itraconazolo nausea e vomito (5% vs 0.5%, $p=0.01$), rash (3% vs 0% $p=0.03$) iperbilirubinemia o ipertransaminemia (3% vs 0%; $p=0.014$). Iperbilirubinemia s'è verificata nel 10% dei pazienti trattati con itraconazolo vs 5% di quelli trattati con amfotericina B ($p=0.01$), tossicità epatica nel 11% vs 8%, brividi e rigidità nel 10% vs 40% ($p<0.001$), nefrotossicità nel 5% vs 24% ($p<0.001$).

Inoltre si deve tenere presente che itraconazolo, per permettere la somministrazione ev, è complessato con idrossipropil- β -ciclodestrina e che le ciclodestrine sono notoriamente nefrotossiche (2). L'idrossipropil- β -ciclodestrina sembra essere gravata da questo effetto collaterale in misura minore, ma in pazienti con funzionalità renale compromessa è bene usare cautela nella somministrazione del farmaco (è controindicato in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min)(1). Sintomi gastrointestinali quali diarrea potrebbero essere causati dall'incremento di motilità e secrezione intestinale dovuti a idrossipropil- β -ciclodestrina (2).

Conclusioni

Itraconazolo è un antifungino triazolico ad ampio spettro ora disponibile, grazie alla complessazione con idrossipropil-β-ciclodestrina, nella formulazione ev. È indicato nel trattamento dell'istoplasmosi e in seconda linea nel trattamento di aspergilloso, candidosi e criptococcosi. I risultati di un trial non controllato sembrano dimostrare l'efficacia di itraconazolo ev nel trattamento dell'aspergilloso invasiva, ma non permettono di trarre conclusioni definitive a causa del disegno e dalla bassa numerosità dello studio.

Uno studio randomizzato in aperto vs amfotericina B, seppur con tutte le limitazioni di uno studio non in cieco, suggerisce un'attività comparabile tra i due farmaci nel trattamento empirico della neutropenia febbrile (risposta complessiva 47% itraconazolo vs 38% amfotericina B) con una migliore tollerabilità a favore di itraconazolo, soprattutto in merito alla nefrotossicità.

Si sottolinea che l'indicazione "trattamento empirico della neutropenia febbrile" non è specificata in scheda tecnica.

La presenza di idrossipropil-β-ciclodestrina, che viene eliminata mediante filtrazione glomerulare, rende il farmaco controindicato in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min, pertanto i pazienti che sospendono la terapia con amfotericina B a causa della nefrotossicità verosimilmente non possono passare a itraconazolo ev.

La mancanza di studi che valutano l'efficacia di itraconazolo rispetto agli altri antifungini, indicati nelle infezioni sistemiche in pazienti refrattari alla terapia con amfotericina B, rendono difficile individuare una sua collocazione d'uso.

Il farmaco è più costoso rispetto ad amfotericina B desossicolato e fluconazolo ma meno rispetto ad amfotericina B liposomiale e in complessi lipidici, voriconazolo e caspofungin. Presenta il vantaggio di poter effettuare il passaggio alla forma orale.

BIBLIOGRAFIA:

1. Sporanox® IV. Riassunto Caratteristiche del prodotto.
2. Slain D, et al. *Ann Pharmacoter* 2001; 35: 720-9.
3. Wong-Beringer A, et al. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (11): 1441-1462.
4. Caillot D, et al. *Clinical Infectious Disease* 2001; 33 e83-e90.
5. Caillot D, *Acta Haematol.* 2003; 109(3):111-8.
6. Boogaerts MD, et al. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 412-422.
7. Gilbert D, et al. Guida Stanford alla terapia antimicrobica 2004.

COSTI COMPARATIVI:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO (per un uomo di 70 kg)	COSTO/DIE ALL'OSPEDALE (dosaggio di mantenimento)
Itraconazolo fl	1° e 2° giorno di trattamento: 200 mg b.i.d.; dal 3° giorno 200 mg/die	90,00 €* (1 fl da 250 mg)
Amfotericina B desossicolato fl	0,25-1,5 mg/kg/die	5,79 - 11,58 € [§] (1-2 fl da 50 mg)
Fluconazolo fl	1° giorno di trattamento: 400 mg; dal 2° giorno 200-400 mg una volta/die	16,99 - 33,98 € [§] (1-2fl da 200 mg)
Amfotericina B liposomiale fl	3mg/kg/die	593,12 € (4 fl da 50 mg) [§]
Amfotericina B complessi lip. fl	5mg/kg/die	381,84 € (4 fl da 100 mg) [§]
Caspofungin fl	1° giorno di trattamento 70 mg, dal 2° giorno 50 mg/die	444,54 € (1 fl da 50 mg) [§]

[§] Prezzi da banca dati AIFA - accesso aprile 2006.

*prezzi ex-factory IVA esclusa, per itraconazolo ev da GU n.176 del 29/7/2004 con ulteriore sconto 28% praticato dalla ditta per il SSN

OSSICODONE

Specialità: Oxycontin® (Mundipharma)

Forma farmaceutica: 28 cpr 10 mg	Prezzo € 16,57
28 cpr 20 mg	€ 32,68
28 cpr 40 mg	€ 58,32
28 cpr 80 mg	€ 104,14

Prezzi da banca dati Farmadati aprile 2006

ATC: N02AA05

Categoria terapeutica: Analgesici – Alcaloidi naturali dell'oppio.

Classe PTN: A

Indicazioni ministeriali: Trattamento del dolore intenso.

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV (data valutazione: 13/09/05)

Commenti: Gli studi condotti per valutare l'efficacia di ossicodone nel dolore da cancro hanno confermato la sostanziale sovrapposibilità con gli oppiacei di confronto, morfina e idromorfone a lento rilascio, sia per l'attività analgesica che per la tollerabilità. Considerata l'importanza di un trattamento adeguato per il dolore intenso oncologico e il costo comparabile a quello della morfina la Commissione ha deciso di inserire il farmaco in PTORV.

ANALISI DELLA LETTERATURA

L'ossicodone è un analgesico narcotico semi-sintetico con proprietà farmacologiche simili alla morfina. È un agonista puro la cui azione si esplica tramite interazione con i recettori oppiacei K, μ e δ del sistema nervoso centrale situati nel cervello e nel midollo spinale (1). Da lungo tempo disponibile negli Stati Uniti e in Europa, ossicodone è stato recentemente commercializzato in Italia in formulazione per os a rilascio prolungato per il trattamento del dolore intenso (Oxycontin®). L'ossicodone ha un'elevata biodisponibilità assoluta che arriva all'87% dopo una somministrazione orale ed un'emivita di eliminazione di circa tre ore. Il rilascio dell'ossicodone dalle compresse di Oxycontin® avviene in due fasi con un rilascio iniziale relativamente veloce che produce un'insorgenza di effetto analgesico precoce, seguito da un rilascio più controllato che determina la durata d'azione di 12 ore. Il picco plasmatico si raggiunge dopo 3 ore dall'assunzione, lo stato stazionario nel tempo di circa un giorno. A differenza delle preparazioni di morfina, la somministrazione di Oxycontin® non produce livelli significativi di metaboliti attivi; nei pazienti con insufficienza renale o epatica va comunque scelta con cautela la dose iniziale e cioè da un terzo alla metà della dose usuale (2). Il dosaggio dipende dall'intensità del dolore, dal bisogno di analgesici manifestato in passato dal paziente, dal peso corporeo e dal sesso del paziente (nelle donne si producono concentrazioni plasmatiche più elevate) (2).

Efficacia nel dolore oncologico

Il dolore di origine oncologica viene usualmente trattato secondo la scala del dolore definita dalla World Health Organisation (WHO); quando il dolore raggiunge lo step 3 della scala (dolore da moderato a severo) l'oppioide debole deve essere sostituito con uno più forte (morfina, fentanil, idromorfone, ossicodone). In questa fase la morfina è considerata il farmaco di prima linea (3). L'efficacia dell'ossicodone nel dolore da cancro è stata confrontata **in 4 RCT (4, 5, 6, 7) con la morfina a lento rilascio e in un quinto studio con idromorfone**, un oppiaceo non in commercio in Italia 7.5 volte circa più potente della morfina (8). Questi studi hanno confermato la sostanziale sovrapposibilità dei due farmaci per quanto riguarda l'efficacia ed hanno permesso di determinare le dosi equianalgesiche per i diversi oppiacei. **Nel primo studio, in doppio cieco, cross-over**, 46 pazienti (27 risultati valutabili) sono stati randomizzati, dopo la prima fase di ottimizzazione della dose, a ricevere 3-6 giorni di trattamento per ciascun farmaco; al termine dei 3 giorni venivano valutati i parametri d'efficacia (end point principale era il controllo del dolore). Combinando i risultati dei due bracci di trattamento (ossicodone somministrato nei primi tre giorni e negli ultimi tre) il controllo del dolore, misurato attraverso la scala VRS¹ da 0 a 4 punti, è risultato superiore quando i pazienti venivano trattati con morfina (0.77 vs 0.99 p<0.05). La dose

¹ Scala VRS da 0 a 4 punti (0=nessun dolore, 4=dolore severo).

equianalgessica ossicodone/morfina è risultata da 1:1.33 a 1:1.50.

Nel secondo studio (5), randomizzato, doppio cieco, cross-over 32 pazienti (23 i pazienti che hanno completato il trattamento) sono stati randomizzati a ricevere ossicodone o morfina a rilascio controllato ogni 12 ore per 7 giorni per ciascun farmaco. Non vi sono state differenze significative nelle misure di efficacia primaria (intensità del dolore misurato tramite la scala visiva VAS² e la scala CAT³). Le dosi medie utilizzate sono state 46.5 ± 57 mg per ossicodone e 72.6 ± 102 mg per morfina con un rapporto mediano di 1:1.5 (1 mg di ossicodone corrisponde ad un range di 1-2.3 mg di morfina).

In entrambi gli studi quando i pazienti venivano trattati con ossicodone facevano maggiormente ricorso ad ulteriori analgesici (numero di dosi giornaliere: 1.26 vs 0.79 (4) e 2.3 vs 1.7 (5))

Nel terzo studio, a gruppi paralleli, della durata di 12 giorni, 101 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ossicodone o morfina a lento rilascio; di questi 79 sono stati inclusi nell'analisi d'efficacia che è risultata sovrapponibile nei 2 gruppi per tutti gli indicatori esaminati (intensità del dolore, accettabilità della terapia, qualità della vita, numero di dosi di oppioidi di supporto). La dose giornaliera è stata 101 mg per ossicodone e 140 per morfina, con un rapporto di 1:1.4 (6).

Il quarto studio, cross-over e in doppio cieco, prevedeva che i pazienti (n=26, 22 risultati valutabili) fossero randomizzati a ricevere, dopo che il dolore era stato stabilizzato, 14 giorni di morfina a lento rilascio seguiti da 14 giorni di ossicodone a lento rilascio o la stessa terapia ma nell'ordine inverso. La morfina a rilascio immediato veniva assunta, al bisogno, come terapia di supporto in entrambi i gruppi. Il farmaco è stato consumato il 38% in più nel gruppo trattato con morfina (p<0.05), ma non vi sono state differenze significative relativa all'intensità del dolore misurata attraverso la scala VAS (7).

Nel quinto studio (8), randomizzato, in doppio cieco, cross-over della durata di 14 giorni sono stati arruolati 44 pazienti a ricevere, dopo che il loro fabbisogno di analgesici era stato stabilizzato per tre giorni, idromorfone oppure ossicodone a rilascio controllato ogni 12 ore. Al termine della prima fase i pazienti passavano all'altro trattamento per ulteriori 7 giorni senza un periodo di wash-out; 31 pazienti hanno completato il trial. L'efficacia dei due farmaci, valutata in primo luogo tramite l'intensità del dolore misurato tramite la scala visiva VAS e la scala CAT, è risultata sovrapponibile; le dosi medie somministrate alla fine del trattamento erano 124 ± 22 mg per ossicodone e 30 ± 6 mg per idromorfone con un rapporto 1:0.25.

Efficacia nel dolore cronico non oncologico

Tre RCT hanno valutato l'efficacia di ossicodone nel dolore neuropatico (2 nella neuropatia diabetica, 1 nella neuralgia post-erpetica) vs placebo (9, 10, 11). Attualmente i farmaci più utilizzati per questo stato doloroso sono gli antidepressivi triciclici e gli antiepilettici, mentre gli oppioidi vengono considerati dopo il fallimento di queste terapie e degli altri analgesici (9).

Il primo studio (9) randomizzato, in doppio cieco, cross-over della durata di 4 settimane per ogni fase, ha dimostrato che nei 36 pazienti valutabili (46 pazienti inizialmente arruolati) ossicodone a rilascio controllato, somministrato ogni 12 ore alla dose media di 40 mg, ha portato a risultati significativamente migliori nell'intensità del dolore (misurato tramite la scala VAS) e nel sollievo dal dolore. Il "number need to treat" per ottenere almeno un sollievo dal dolore "moderato" è stato 2.6.

Il secondo studio (10) nella neuropatia diabetica, multicentrico, randomizzato, controllato vs placebo a gruppi paralleli, di numerosità maggiore (n=159), della durata di 6 settimane, aveva come obiettivo primario valutare quotidianamente l'intensità del dolore dal giorno 28 al giorno 42. Centoquindici pazienti (72%) hanno completato il trattamento, i pazienti che hanno ricevuto ossicodone (n=82) hanno ricevuto una dose media di 37 mg/die (range 10-99 mg/die). Ossicodone ha avuto un punteggio significativamente migliore nell'end-point primario (4.1 vs 5.3 in una scala da 0 a 10, analisi "intention to treat").

Nello studio randomizzato, in doppio cieco controllato vs placebo di disegno cross-over, che valutava l'efficacia del farmaco nel dolore post-erpetico per un periodo di 4 settimane per ogni trattamento, ossicodone, somministrato ogni 12 ore alla dose media di 45 ± 17 mg durante l'ultima settimana, nei 38 pazienti valutabili (50 pazienti inizialmente arruolati) è stato significativamente superiore al placebo nel sollievo dal dolore (11).

Due studi (12, 13) hanno valutato l'efficacia del farmaco nel dolore da osteoartrite. Nel primo, dopo una fase iniziale di ottimizzazione della dose, 167 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo oppure ossicodone a rilascio prolungato oppure ossicodone a rilascio immediato + paracetamolo per 30 giorni. I due gruppi in trattamento con ossicodone hanno registrato una diminuzione significativa dell'intensità del dolore rispetto a placebo, mentre non vi è stata differenza tra i due gruppi trattati con il farmaco attivo (11).

Il secondo studio prevedeva una prima fase in doppio cieco che confrontava ossicodone alla dose di 10 o 20 mg vs placebo per 14 giorni e poi un'estensione in aperto della durata di 6 mesi. Nella prima fase sono stati arruolati 133 pazienti e hanno completato il trial 63; in questi pazienti ossicodone alla dose di 20 mg è stato significativamente

² Scala VAS = scala orizzontale visiva analogica da 0 a 100 mm dove il punteggio 0 = no dolore e 100 = massimo dolore.

³ Scala CAT = scala usata per misurare l'intensità del dolore (0 = no dolore, 4 = il peggiore dolore possibile).

superiore nel migliorare l'intensità del dolore rispetto a ossicodone 10 mg e placebo. I sei mesi di trattamento, nella fase in aperto, sono stati completati da 58 pazienti, il dolore è stato controllato per tutto il periodo ad un livello inferiore al "moderato" (scala da 0 = nessun dolore a 4 = severo) assumendo una dose media stabilizzata intorno ai 40 mg/die (13).

Tollerabilità

Negli studi esaminati l'ossicodone è accompagnato dai tipici effetti indesiderati degli oppioidi (nausea e stipsi tra gli effetti indesiderati più comuni) di entità paragonabile a quelli dei trattamenti di confronto. In alcuni studi ossicodone è stato associato a stipsi significativamente più frequente (4) ma nausea e vomito in misura minore (7); incubi notturni si sono verificati solo nel gruppo trattato con morfina (4) e 2 pazienti, trattati in uno studio con morfina e in uno studio con idromorfone, hanno avuto allucinazioni (6, 8). Una analisi retrospettiva ha valutato questo aspetto su 1.694 pazienti trattati con ossicodone e

morfina: l'incidenza di allucinazioni è stata rispettivamente dello 0.4% e 1.3%, mentre per gli incubi del 1.7% e 2.0%, differenze non statisticamente significative (14).

Conclusioni

Gli studi condotti per valutare l'efficacia di ossicodone nel dolore da cancro hanno confermato la sostanziale sovrapposibilità con gli oppiacei di confronto morfina e idromorfone a lento rilascio sia per l'attività analgesica che per la tollerabilità. Gli studi esaminati hanno determinato che l'equianalgesia si ottiene con un rapporto ossicodone/morfina 1: 1.5 mentre in scheda tecnica viene indicato che il rapporto è 1:2. Calcolando il costo del farmaco con il rapporto di 1:1.5 ossicodone costa circa il doppio della morfina. Il farmaco potrebbe avere un ruolo in pazienti non responsivi o intolleranti alla morfina, ma non sono stati individuati studi che abbiano valutato l'efficacia del farmaco in questo sottogruppo di pazienti. Nel dolore di origine non oncologica il farmaco è stato confrontato solo con placebo.

BIBLIOGRAFIA:

1. Drugdex Micromedex vol.125 III trimestre 2005.
2. Oxycontin® Riassunto Caratteristiche del prodotto.
3. DTB Vol 43 N 2 February 2005.
4. Heiskanen T, et al. *Pain* 1997; 73:37-45.
5. Bruera E, et al. *J Clin Oncol* 1998; 16:3222-9.
6. Mucci LoRusso P, et al. *Eur Jour Pain* 1998; 2:239-49.
7. Lauretti GR, et al. *Br Jour Cancer* 2003; 89: 2027-2030.
8. Hagen AN, et al. *Am Cancer Soc* 1997; 79: 1428-37.
9. Watson CP, et al. *Pain* 1998; 50: 1837-41.
10. Gimbel JS, et al. *Neurology* 2003; 60: 927-34.
11. Watson C, et al. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
12. Caldwell JR, et al. *J rheumatol* 1999; 26: 862-9.
13. Roth SH, et al. *Arch Intern Med* 2000; 160: 853-60.
14. Anon. *Prescrire International* 2003; 12 (65): 83-84.

COSTI COMPARATIVI:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO (equivalenza 1:1,5)	COSTO/DIE AL PUBBLICO* (equivalenza 1:1,5)	DOSAGGIO (equivalenza 1:2)	COSTO/DIE AL PUBBLICO* (equivalenza 1:2)
Ossicodone 20 mg ril mod	20 mg ogni 12 h	2,33 €	20 mg ogni 12 h	2,33 €
Morfina 30 mg ril mod	30 mg ogni 12 h	1,13 €	40 mg ogni 12 h	1,75 €

* Prezzi al pubblico da Banca dati Farmadati - aprile 2006

OSSICODONE/PARACETAMOLO

Specialità: Depalgos® (Molteni farmaceutici)

Forma farmaceutica: 28 cpr 5 mg + 325 mg
28 cpr 10 mg + 325 mg
28 cpr 20 mg + 325 mg

Prezzo € 15,40

€ 15,40

€ 15,40

Prezzi da banca dati Farmadati marzo 2006

ATC: N02AA

Categoria terapeutica: Alcaloidi dell'oppio naturali.

Classe PTN: A

Indicazioni ministeriali: trattamento del dolore di origine oncologica da moderato a grave.

Decisioni della CTR: farmaco inserito in PTORV (data valutazione 23/02/05).

Commenti: l'associazione ossicodone/paracetamolo costituisce una opzione terapeutica in più per la terapia del dolore; per questo motivo la Commissione ne approva l'inserimento in PTORV.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Ossicodone è un agonista oppioide completo con azione simile a quella della morfina; il rapporto equi - analgesico con la morfina è di circa 1:2. Paracetamolo ha notevoli proprietà analgesiche ed antipiretiche. La nuova associazione, presente in tre diversi dosaggi di ossicodone (5, 10, 20 mg) associati al medesimo dosaggio di paracetamolo (325 mg) è indicata per il trattamento del dolore oncologico da moderato a grave, collocandosi ai livelli 2 e 3 della scala del dolore dell'OMS¹.

Sia ossicodone che paracetamolo hanno un'ampia biodisponibilità ed un'emivita di 3,5 e 1-4 ore rispettivamente (1).

Il dosaggio è dipendente da un precedente pretrattamento con altri oppioidi; per i pazienti precedentemente non trattati o con dolore non controllato da altri oppiacei deboli, la dose/die è di una compressa 5/325 mg ogni 6 ore (1).

Efficacia clinica

Uno studio randomizzato e in doppio cieco ha confrontato l'efficacia di ossicodone 30 mg ogni 12 ore con ossicodone 15 mg a rilascio immediato per 4 volte/die per 5 giorni su 111 pazienti affetti da dolore oncologico e che stavano precedentemente assumendo 6 - 12 compresse/die di analgesici in combinazione fissa (2). Misure pri-

marie di efficacia erano l'intensità media del dolore giornaliero e l'accettabilità media del dolore su base giornaliera. Lo studio è stato concluso dal 59% dei pazienti; il restante 41% ha abbandonato, in percentuale sovrapponibile, per inefficacia del trattamento, eventi avversi, violazioni del protocollo. Nel corso dello studio i due parametri di efficacia non si sono sostanzialmente differenziati nei due gruppi.

Uno studio prospettico non randomizzato ha valutato l'efficacia di codeina, oxicodone, destropropossifene, buprenorfina e pentazocina associati a paracetamolo 325 mg per 3 volte/die su 994 pazienti affetti da dolore oncologico (3). Dopo 4 settimane il dolore risultava ridotto del 42-50% in tutti i bracci di trattamento a parte quello con pentazocina. A questo tempo risultava drop out il 76% dei pazienti, per impossibilità a proseguire la somministrazione per os.

Tollerabilità

Gli effetti indesiderati più frequentemente registrati sono stipsi, confusione, nausea, vomito e sonnolenza.

Conclusioni

Ossicodone + paracetamolo rappresenta un'associazione di un oppioide forte con un buon analgesico e si va a collocare a livello della scala 2 e 3 della classificazione OMS. Il farmaco deve essere somministrato 4 volte al giorno a

¹ L'OMS nel 1996 ha proposto una **scala di valutazione** del dolore che è stata adottata come linea-guida per il trattamento del dolore muscoloscheletrico. Questa scala consta di tre livelli:

1. Dolore lieve: FANS o paracetamolo ± adiuvanti
2. Dolore di grado lieve-moderato: trattamento con oppioidi di deboli ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
3. Dolore grave o da moderato a grave: trattamento con oppioidi forti ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti

dosaggi variabili a seconda di una precedente terapia con oppioidi o meno.

Gli studi a supporto dell'efficacia sono però molto limitati e l'azione deve più che altro essere traslata. Il valore

principale del farmaco è da attribuire alla disponibilità di una nuova opzione da inserire nell'ambito della rotazione dei farmaci analgesici consigliata dall'OMS.

BIBLIOGRAFIA:

1. Depalgos®. RCP. Giugno 2005.

2. Parris W.C. et al., J Pain Sympt Manag 1998; 16: 205-211.

3. De Conno F. et al., J Pain Sympt Manag 1991; 6: 423-27.

COSTI COMPARATIVI:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO	COSTO/DIE AL PUBBLICO	COSTO/DIE ALL'OSPEDALE
Ossicodone + paracetamolo	4 cpr al giorno	2,20 €	0,99 €

Prezzo al pubblico da Banca dati Farmadati - aprile 2006

Prezzo all'ospedale pari al 50% del prezzo al pubblico IVA esclusa - dato fornito dalla ditta - aprile 2006

La classificazione nazionale dei dispositivi medici CND 1° aggiornamento (1ª parte)

Con il decreto del Ministro della Salute del 22 settembre 2005, pubblicato sul supplemento della Gazzetta Ufficiale n. 286 del 9 dicembre 2005, è stata approvata la Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici CND, elaborata dalla CUD, Commissione Unica sui Dispositivi, riferita ai dispositivi medici disciplinati dai decreti legislativi 507/92 e 46/97.

Una seconda parte della CND, riferita ai dispositivi medico-diagnostici in vitro, sarà approvata con successivo provvedimento.

Le principali finalità della CND sono:

- la realizzazione di un repertorio che consenta di raggruppare i dispositivi in categorie omogenee di prodotti, ovvero in categorie di dispositivi destinati ad effettuare un intervento diagnostico o terapeutico simile;
- l'attivazione di un Osservatorio dei consumi e della spesa regionale e nazionale, in analogia all'OSMed per i farmaci;
- la realizzazione di confronti epidemiologici dei consumi con i dati di attività degli Ospedali (DRG, SDO*) sulla base di una codifica unica a livello nazionale.

La CND è quindi destinata ad essere utilizzata in tutte le attività attinenti la commercializzazione dei dispositivi sul territorio nazionale e nelle attività di sorveglianza, vigilanza e certificazione da parte delle autorità competenti e degli organismi notificati.

La Classificazione CND presenta una struttura di tipo alfa numerico che, seguendo il criterio della differenziazione dei prodotti per destinazione d'uso e/o per collocazione anatomico-funzionale, si sviluppa ad albero gerarchico multilivello, e aggrega i dispositivi medici (dm) in categorie, gruppi e tipologie.

Con la **categoria**, prima stratificazione gerarchica contraddistinta da una lettera dell'alfabeto, vengono identificati:

- dispositivi utilizzati su uno stesso specifico apparato, distretto od organo anatomico o in sostituzione di essi (**8 categorie anatomiche**),
- dispositivi caratterizzati da una affinità di utilizzo, destinazione d'uso o di metodica clinica (**9 categorie funzionali**), oppure
- dm regolamentati da una specifica direttiva europea diversa dalla 93/42/CE (categoria J) o gestiti in modo particolare dalle ASL/Aziende ospedaliere (categoria P e Z) o dispositivi che seguono delle regole specifiche per la prescrizione o il rimborso (categoria Y).

Rispetto alla prima stesura dell'ottobre 2004, pubblicata sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministero-salute.it>), oggetto del bollettino UVEF del 3 novembre 2004, nella versione ufficiale del Decreto le categorie anatomico/funzionali sono state ridotte a 21. In particolare,

la classe E, relativa a dispositivi per endoscopia, è stata scorporata e le singole voci ridistribuite in altre classi.

I criteri metodologici da seguire per attribuire la categoria sono in primis l'identificazione dell'uso selettivo del dm su un apparato o distretto anatomico, quindi la metodica clinica di utilizzo e la funzione generale. In nessun caso deve essere utilizzato il criterio della patologia.

Per quanto riguarda le 4 categorie speciali, la J raccoglie tut-

8 Categorie anatomiche per distretto anatomico di utilizzo

B	Dispositivi emotrasfusione ed ematologia
C	Dispositivi per apparato cardiocircolatorio
F	Dispositivi per dialisi, emo ed emodiafiltrazione
G	Dispositivi per apparato gastrointestinale
N	Dispositivi per il sistema nervoso e midollare
Q	Dispositivi per odontoiatria, oftalmologia e orl
R	Dispositivi per apparato respiratorio e anestesia
U	Dispositivi per apparato urogenitale

* DRG: Diagnosis Related Groups

* SDO: Scheda di dimissione ospedaliera

9 categorie funzionali per metodica clinica di utilizzo

A	Dispositivi da somministrazione, prelievo e raccolta
D	Disinfettanti, antisettici e proteolitici (d.l.vo46/97)
H	Dispositivi da sutura
K	Dispositivi chirur. mini-invasiva ed elettrochirurgia
L	Strumentario chirurgico pluriuso
M	Dispositivi per medicazione generali e speciali
S	Prodotti per sterilizzazione
T	Dispositivi medici di protezione e ausili per incontinenza
V	Dispositivi vari

4 categorie speciali per criteri specifici

J	Dispositivi impiantabili attivi
P	Dispositivi protesici e prodotti per osteosintesi
Y	Supporti o ausili tecnici per disabili
Z	Apparecchiature sanitarie

ti i dm **impiantabili attivi**, regolamentati da direttive diverse dalla Direttiva CE 42/93 e dal D.Lgs.46/97, quale la Direttiva CE 385/90 e il D.Lgs. 507/92.

La **categoria P** comprende i dm **impiantabili non attivi** e la sua specificità è motivata da esigenze gestionali e di vigilanza delle Aziende Sanitarie.

La **categoria Y** raccoglie i **dm contenuti nel Nomenclatore Tariffario**, mantenendo la codifica internazionale, il codice ISO, secondo la scelta condivisa con i rappresentanti istituzionali che gestiscono il Nomenclatore e, quindi, trova la sua giustificazione da esigenze gestionali particolari. Nella **categoria Z** saranno comprese tutte le **apparecchiature sanitarie** con i principali componenti delle stesse, già codificate secondo il codice CIVAB.

Per apparecchiatura sanitaria si intende un dispositivo medico attivo utilizzato, da solo o in combinazione con altri dispositivi, nei processi terapeutici, diagnostici, riabilitativi, avente caratteristiche di bene durevole. Tale caratteristica, non presente nella Direttiva europea, individua i dispositivi che devono rientrare tra i beni inventariali secondo l'articolo 2424 bis del Codice Civile.

La 2^a stratificazione gerarchica è il **gruppo**, contraddistinto da un numero a due cifre, da 01 a 99, per ciascuna delle categorie. Nell'attuale CND sono presenti 123 gruppi anatomico/funzionali di dispositivi medici che rappresentano le varie differenziazioni in cui si distinguono i dispositivi contenuti nelle categorie.

Il **codice 90** individua i gruppi contenenti dispositivi con caratteristiche varie, mentre il **codice 99** viene riservato ai generici "**Altri**" e deve essere utilizzato esclusivamente

per i casi in cui il dm non sia definito e collocabile nei gruppi già esistenti. Il codice 99 deve essere considerato come un codice di parcheggio e i dispositivi qui collocati saranno oggetto di classificazione nei successivi aggiornamenti.

Le **tipologie** rappresentano la 3^a stratificazione gerarchica e, ove necessario, si espandono in più livelli di dettaglio (1°, 2°, 3°, 4° e 5°). Nell'ambito del gruppo di appartenenza, ogni tipologia contiene dispositivi caratterizzati da una ulteriore specificità di utilizzo, destinazione d'uso o di metodica clinica. Attualmente sono presenti nella CND **568 tipologie al I° livello**.

Per una corretta collocazione o ricerca di un prodotto, in caso di dubbio, si dovranno considerare sempre le caratteristiche peculiari del dispositivo medico preso in esame, e più esattamente la destinazione d'uso attribuita dal fabbricante e rilevabile da scheda tecnica, o meglio dichiarata nel certificato ai fini della certificazione CE, o nella dichiarazione di conformità per i dm di classe I non sterili e non aventi funzioni di misura.

Va sottolineato che ogni accessorio segue la codifica di classificazione CND del dispositivo con il quale è collegato, secondo la destinazione data dal fabbricante. Nel caso in cui un accessorio possa essere utilizzato con dm appartenenti a più raggruppamenti, dovrà essere collocato nella tipologia prevalente.

Il codice prodotto

Nel campo farmaceutico, ogni farmaco è riconoscibile attraverso il codice Minsan attribuito dall'autorità sanitaria italiana che individua con precisione la specialità medicinale, e dalla classificazione anatomica terapeutica ATC, che descrive il principio attivo e la categoria farmacologica.

Questo rende possibile per i farmaci raccogliere dati epidemiologici di consumo, confrontare i consumi con le patologie sottese, confrontare i prezzi pagati dai diversi ospedali.

Diversamente dai farmaci, i dm non possiedono un codice identificativo nazionale e ogni ospedale o ASL codifica i prodotti con propri codici interni.

Nell'operazione di codifica dei dispositivi medici secondo la classificazione CND, applicando i criteri metodologici suddetti, ad ogni dispositivo verrà assegnato un solo codice CND che garantisce un'unica collocazione del dispositivo nella classificazione.

L'assegnazione della sola codifica CND, comunque non ci permette di identificare il singolo prodotto e la confezione, esattamente come avviene per i farmaci codificati al quinto livello dell'ATC.

In attesa che il sistema di codifica si armonizzi a quello dei farmaci, provvedendo al rilascio di un codice ministeriale analogo all'AIC che identifica ogni singola confezione in commercio, è opportuno che ogni ospedale e Azienda Sanitaria identifichi ogni singolo prodotto utilizzato con un codice di riconoscimento.

L'unico codice che ci permette di individuare con certez-

za il dispositivo medico è il codice prodotto attribuito dal fabbricante e dal distributore (codice REF).

Una volta acquisiti i dati identificativi del singolo dm ed assegnata una codifica secondo la classificazione nazionale dei dispositivi medici CND, ogni singola anagrafica ospedaliera risulterà codificata e collegata univocamente ad un preciso prodotto, sia esso commercializzato dal fabbricante o dal fornitore.

L'abbinamento del codice REF, e del codice CND consentirà agli utilizzatori di diversi Ospedali e Regioni di riconoscere sul territorio nazionale ogni confezione e ogni singolo dispositivo in modo univoco e questo risulterà fondamentale sia per rintracciare i prodotti in caso di segnalazioni di incidenti, che per attivare i flussi informativi della spesa.

A scopo esemplificativo prendiamo in considerazione la codifica del **PACEMAKER PULSAR MAX II SR** della ditta Guidant.

Dalle informazioni riportate nella scheda tecnica viene identificato il codice del prodotto *Guidant 1180* che consente di risalire esattamente al dispositivo.

Questo pacemaker andrà classificato nella categoria J dei "Dispositivi impiantabili attivi", in particolare rientrerà

nel gruppo J01 "DISPOSITIVI PER FUNZIONALITÀ CARDIACA".

Dalle informazioni riportate nella scheda tecnica si deduce che a questo pacemaker, essendo monocamerale, va attribuito il codice J010101 che definisce la tipologia monocamerale. Il pacemaker è dotato di accelerometro e ventilazione-minuto entrambi regolati da un sensore fisiologico, quindi risulterà codificabile al quinto livello CND J0101010202.

Risulta quindi fondamentale per ogni ospedale iniziare il processo di codifica dei dm utilizzati, inserendo nell'anagrafica di ogni prodotto acquistato il nome del produttore e/o fornitore con il rispettivo codice prodotto/REF da questo attribuito. Per agevolare il reperimento di questi dati andrà prevista una richiesta di integrazione dei capitoli tecnici con una scheda, simile a quelle riportata di seguito, che dovrà essere compilata dal fornitore e dovrà contenere tutti i dati utili e necessari per completare l'anagrafica.

La classificazione CND sarà oggetto anche del prossimo numero del bollettino UVEF, e in particolare il progetto regionale di classificazione dei dispositivi medici, recentemente presentato a tutte le Aziende Sanitarie e Ospedaliere del Veneto, nella riunione dello scorso 1° marzo.

Categoria J DISPOSITIVI IMPIANTABILI ATTIVI

J01	Dispositivi per funzionalità cardiaca
J0101	Pace maker
J010101	Pace maker monocamerale
J01010101	Pace maker monocamerale (sc)
J01010102	Pace maker monocamerale con sensore (sr)
J0101010201	Pace maker monocamerale sr monosensore
J0101010202	Pace maker monocamerale sr bisensore
J010102	Pace maker monocamerale
J010103	Pace maker bicamerale
J010104	Pace maker tricamerale
J0102	Dispositivi impiantabili diagnostici
J0103	Sistemi di assistenza ventricolare e kit
J0104	Cuore artificiale e kit
J0105	Defibrillatori impiantabili
J0190	Dispositivi vari per funzionalità cardiaca
J0199	Altri*
J02	Neurostimolatori
J03	Impianti auricolari attivi
J04	Pompe impiantabili

Tracciato dati per l'identificazione dm prodotto commerciale

DATI RICHIESTI	SPIEGAZIONE
Codice del dispositivo secondo CND	codice della classificazione nazionale dei dispositivi medici
Codice del dispositivo attribuito dalla AS	codice interno di anagrafica attribuito dalla Azienda Sanitaria
Descrizione identificativa del DM	Adottare nella descrizione del DM la denominazione dell'ultimo livello della CND disponibile, aggiungendo qualsiasi caratteristica atta a individuare il DM, nel seguente ordine: forma, mono-pluriuso, sterile e non sterile, materiale e dimensione.... Se trattasi di DM su misura specificarlo. Se trattasi di Kit o Sistemi, specificare i componenti principali.
Nome commerciale e modello	Attribuito dal fabbricante, generalmente presente in etichetta.
Codice DM fabbricante	Attribuito dal fabbricante, generalmente presente in etichetta
Nome commerciale e modello	Attribuito dal Fornitore (può coincidere con il fabbricante: ripetere)
Codice DM fornitore	Attribuito dal Fornitore (può coincidere con il fabbricante: ripetere)
Unità di misura minima	Si intende il DM minimo utilizzabile

AS: Azienda Sanitaria Ospedaliera, DM: dispositivo medico

La sperimentazione clinica con radioterapia¹

Introduzione

In Italia l'area terapeutica in cui viene svolto il maggior numero di sperimentazioni cliniche è l'oncologia. In molte patologie neoplastiche oggetto di sperimentazione la radioterapia rappresenta un mezzo terapeutico da considerare, come collaterale rispetto a quello in studio, come alternativa alla terapia sperimentale o come trattamento fondamentale per i soggetti che partecipano alla ricerca. Si stima che il 10-20% delle sperimentazioni in campo oncologico comporti l'uso della radioterapia, da sola o in associazione ad altri trattamenti. Nonostante questo, non viene generalmente dedicata la dovuta attenzione al ruolo della radioterapia nella ricerca: questo fatto può diventare un problema rilevante, dal momento che gli effetti di questa pratica possono influire pesantemente sul risultato dello studio sia positivamente che negativamente. Valutando la situazione attuale si osserva che:

- è raro il coinvolgimento diretto del radioterapista (come sperimentatore principale o come co-sperimentatore) nei protocolli che coinvolgono la sperimentazione in radioterapia;
- spesso nei protocolli sperimentali le informazioni sulla parte relativa alla radioterapia sono eccessivamente sintetiche: non vengono definite indicazioni precise sulle modalità di irradiazione oppure queste sono addirittura antiquate, se non sbagliate;
- molte sperimentazioni farmacologiche, pur prevedendo l'uso integrato della radioterapia (che potrebbe interferire o meno con i farmaci sperimentali), non la considerano con la dovuta attenzione, ritenendola un fattore invariante e quindi non oggetto della sperimentazione;
- in alcuni protocolli in cui è prevista la radioterapia, il centro coordinatore è in una struttura sprovvista dell'unità operativa di radioterapia;
- in alcuni studi la radioterapia è considerata un trattamento non ammesso per i pazienti arruolati, pur trattandosi di un trattamento consolidato per la patologia in esame: questo comportamento, pur potendo essere corretto dal punto di vista metodologico (perché si evita l'introduzione di bias nella ricerca) non è accettabile dal punto di vista etico perché sottrae al paziente un trattamento ritenuto efficace;
- nella maggior parte dei protocolli non sono ben defini-

ti i requisiti minimi di qualità che devono essere garantiti per la partecipazione dei centri ed i controlli di qualità indispensabili nell'erogazione del trattamento radiante;

- può accadere che un paziente, arruolato in uno studio clinico condotto presso un determinato ospedale, venga inviato in un'altra sede per essere sottoposto alle cure radioterapiche; in questa situazione può accadere che le richieste del protocollo in merito alla radioterapia siano disattese, per una delle seguenti ragioni: i radioterapisti del Centro ricevente sono all'oscuro della partecipazione del paziente allo studio; il paziente giunge con richieste radioterapiche da effettuare con modalità difformi dalla normale pratica corrente del Centro; il paziente giunge senza precise indicazioni sui requisiti radioterapici che lo studio richiede. Come conseguenza di questa situazione il paziente potrebbe non essere sufficientemente garantito dal punto di vista etico, legale e assicurativo, ed inoltre potrebbero essere introdotti bias grossolani nella sperimentazione, con conseguenze negative sulla corretta interpretazione dei risultati.

I principali obiettivi della ricerca in radioterapia consistono soprattutto nel miglioramento del tasso di sopravvivenza e della qualità della vita dei pazienti, mediante approcci che preservino la funzione d'organo e l'anatomia funzionale, oppure nello sviluppo di nuove tecnologie, integrazioni terapeutiche e ricerche traslazionali che portino ad un migliore beneficio terapeutico.

Trattando di sperimentazioni in radioterapia è opportuno chiarire alcune definizioni:

- "ricerca medica e biomedica con radiazioni": ogni indagine sistematica nel campo della salute volta a sviluppare ed a contribuire alla conoscenza ed alla pratica medica che comporta esposizione a radiazioni ionizzanti di volontari (in analogia con le sperimentazioni farmacologiche, si può assimilare alla sperimentazione clinica vera e propria, *ndr*);
- "pratica medica sperimentale": ogni procedura diagnostica o terapeutica innovativa e/o sperimentale effettuata da un medico specialista sotto la sua diretta e personale responsabilità e alla quale il malato liberamente consente nell'attesa di un beneficio non altrimenti conseguibile (in analogia con le sperimentazioni farmacologiche, si può assimilare all'uso compassionevole, *ndr*).

¹ Questo articolo rappresenta la sintesi del rapporto "Sperimentazione clinica con radioterapia: profilo etico, radioprotezionistico e specialistico" dell'Istituto Superiore di Sanità - ISTISAN 05/19 (1)

Gli studi effettuati con radioterapia si devono considerare sperimentali quando vengono utilizzate: nuove tecniche, nuove dosi, nuovi volumi, nuovi frazionamenti, nuove modalità di erogazione o nuove indicazioni del trattamento radiante. Per poter capire quando, in radioterapia, si può parlare di sperimentazione, sono importanti alcune considerazioni:

- Quando la nuova tecnologia è finalizzata ad ottenere miglioramenti nell'erogazione del trattamento per dosi, volumi e indicazioni convenzionali e rappresenta l'evoluzione di una tecnica già ampiamente utilizzata in quel contesto clinico, la stessa può non essere considerata formalmente "sperimentale". Se la nuova tecnica non interviene a modificare qualche parametro del contesto clinico (dosi totali, frazionamenti, volumi bersaglio, indicazioni, associazioni terapeutiche) in cui quella tecnica viene applicata, la ricerca non viene considerata "clinica" e gli esperimenti possono essere condotti a livello tecnico-industriale; quando invece qualcuno dei parametri sopra citati viene modificato, la nuova tecnica dovrà essere valutata attraverso una sperimentazione clinica su pazienti. Nonostante queste distinzioni, poiché il confine tra sperimentazione e semplice innovazione tecnologica può a volte risultare sfumato, risulta necessaria un'attenta valutazione caso per caso.
- Quando si deve valutare se una pratica radioterapica possa essere considerata di uso corrente o se debba invece essere considerata sperimentale, non esistendo una discriminazione chiara e definita, applicabile a tutte le situazioni, si deve fare riferimento al miglior livello di evidenza scientifica pubblicato a livello internazionale, che, pur potendo risultare inferiore al desiderabile, rappresenta un riferimento accettato.

Le fasi degli studi in radioterapia

Nonostante sussistano analogie tra le sperimentazioni con farmaci e le sperimentazioni in radioterapia, esistono anche differenze tali per cui non è possibile applicare completamente la classificazione comunemente utilizzata per l'identificazione delle varie fasi della ricerca. Considerando le definizioni formali e la realtà peculiare della radioterapia, si sono comunque potute definire quattro fasi anche per la ricerca in radioterapia:

- Fase I: poiché le radiazioni "convenzionali" sono agenti i cui effetti biologici sono noti, attualmente potrebbero essere considerati di fase I gli studi di radiobiologia per definire l'efficacia biologica relativa di un fascio di radiazioni non convenzionali, ad esempio adroni; (in realtà in radioterapia si osservano studi che utilizzano radiazioni convenzionali e vengono definiti come di fase I, in quanto prevedono l'utilizzo di una certa tecnica, di una certa dose o di un frazionamento non convenzionale in un numero limitato di pazienti: questa classificazione è però imprecisa, in quanto, come detto, l'agente "radiazione convenzionale" di per sé è un agente conosciuto e quindi non può essere considerato in analogia ad un nuovo farmaco che viene

utilizzato per la prima volta nell'uomo: si tratterà quindi in questi casi di studi di fase IIa, vedi).

- Fase IIa: si classificano in questa fase le sperimentazioni che utilizzano fasci di radiazioni convenzionali, volte a saggiare sicurezza e tollerabilità di nuove dosi, frazionamenti, tecniche di erogazione e nuove indicazioni, che per la prima volta sono provate sull'essere umano;
- Fase IIb: sono classificabili in questa fase gli studi che prevedono la combinazione della radioterapia con agenti farmacologici già noti e di dimostrata efficacia, quando la combinazione stessa è studiata per la prima volta;
- Fase III: gli studi appartenenti a questa fase dovrebbero fornire ai medici indicazioni utili per le decisioni sui loro pazienti; a questo scopo, gli obiettivi del protocollo dovrebbero essere una misura diretta del benessere del paziente: obiettivi di questo tipo sono ad esempio la sopravvivenza e il controllo dei sintomi (anche se quest'ultimo non è facilmente rilevabile e potrebbe essere influenzato anche da eventuali trattamenti concomitanti); non è invece un end point adeguato la riduzione volumetrica della neoplasia, in quanto questa potrebbe non essere correlata al beneficio per il paziente; anche l'uso della percentuale di risposta come end point non è corretto, in quanto potrebbe portare alla somministrazione di terapie molto più aggressive, con beneficio scarso o addirittura nullo per il paziente.
- Fase IV: in radioterapia potrebbero essere classificati come di fase IV studi di confronto randomizzati per confrontare diverse metodiche radioterapiche, tutte ugualmente convalidate, o comunque tra le quali nessuna abbia dimostrato una netta superiorità rispetto alle altre in termini di efficacia o tollerabilità, nelle situazioni in cui una forma tumorale può essere trattata indifferentemente secondo diverse modalità radioterapiche. In radioterapia, infatti, benché le radiazioni ionizzanti siano un agente conosciuto da tempo, gli effetti collaterali acuti e tardivi risultano ancora oggetto di studio.

Peculiarità dei protocolli di sperimentazione in radioterapia

In un protocollo sperimentale che preveda l'utilizzo di radioterapia, in aggiunta a tutte le informazioni che devono essere presenti in ogni protocollo di ricerca, è necessario che vengano riportati alcuni requisiti di minima richiesti per la radioterapia; in particolare devono essere indicati con sufficiente dettaglio:

- la posizione che il paziente deve assumere;
- i sistemi di immobilizzazione del paziente da utilizzare;
- la modalità di acquisizione dei dati anatomici del paziente;
- i volumi di interesse;
- le modalità di definizione del GTV (Gross Tumour Volume), del CTV (Clinical Target Volume), del PTV (Treatment Planning Volume) e degli organi a rischio (OAR, Organs at Risk);
- la tecnica di radioterapia utilizzata;

- la prescrizione di dose totale, del sistema di riferimento della prescrizione della dose utilizzato e della sua omogeneità di distribuzione del frazionamento;
- le modalità di compensazione delle eventuali pause (soprattutto nello studio di frazionamenti non convenzionali);
- i controlli fisico-dosimetrici effettuati nell'ambito di un programma di qualità.

Nel documento potrebbero poi essere riportate ulteriori informazioni complementari, quali:

- i presupposti radiobiologici considerati per la scelta del frazionamento ("Biological Effective Dose" tumorale e dei tessuti a risposta acuta e tardiva in base al modello Lineare-Quadratico, dosi di tolleranza dei tessuti sani);
- le modalità di gestione degli scostamenti dal protocollo per quanto concerne la scelta della tecnica, l'omogeneità della dose nel PTV e la dose agli organi a rischio;
- la classificazione di tali scostamenti (violazioni maggiori e minori);
- la compatibilità della sperimentazione con le liste di attesa esistenti nel/nei centro/i di radioterapia.

L'informazione al paziente

I trattamenti radioterapici, prevedendo l'uso di tecnologie altamente sofisticate, sono caratterizzati da modalità operative, strumentazioni e linguaggi spesso poco comprensibili per il paziente e potenzialmente ansiogeni; poiché nell'ambito delle sperimentazioni i protocolli sono ancora più specifici, i problemi appena elencati possono diventare ancora più evidenti. Per facilitare la compliance del paziente nei confronti della cura e della sperimentazione è importante tenere in considerazione alcune problematiche peculiari a questo ambito:

- Fantasie e paure relative alle radiazioni: esistono nel senso comune alcune false credenze relative alle radiazioni (l'irradiazione brucia ed è dolorosa, la persona rimane radioattiva, le radiazioni creano danni alle persone con cui il paziente trattato entra in contatto, ecc.);
- Valore simbolico della terminologia utilizzata in radioterapia: la terminologia radioterapica ("tutti i giorni andrà nel bunker", "colpiremo il bersaglio attraversando il suo corpo", "utilizzeremo l'arma radioterapica", "verrà immobilizzato in un guscio di contenimento", ecc.) può richiamare nel paziente fantasie "di morte", più che "di cura";
- Invisibilità della cura: il paziente non percepisce il "raggio" che lo cura, ma ha esperienza solo degli effetti collaterali che questo provoca;
- Aspetto altamente tecnologico ed "estraneo" della terapia: il paziente viene posto in contatto con una serie di elementi che gli sono estranei (stanza della simulazione, stanza di terapia chiusa ermeticamente, acceleratore lineare, assenza di segnali che indichino l'inizio o la fine dell'irradiazione) e che quindi possono aumentare in lui il senso di perdita di controllo.

La gestione di queste problematiche può essere realizzata attraverso l'attuazione delle seguenti azioni:

- Spiegare con parole semplici come la terapia agisce e cosa potrebbe "vedere" il paziente;
- Indagare e sfatare i preconcetti che il paziente ha sulla terapia;
- Mostrare al paziente prima della terapia le stanze dove questa verrà effettuata;
- Mantenere il contatto con il paziente durante la terapia attraverso l'interfono.

Nel modulo per il consenso informato, deve inoltre essere indicato il consenso a che:

- Vengano effettuati tutti gli esami clinico-strumentali, eventualmente anche con l'uso di mezzi di contrasto, che il radioterapista riterrà necessari;
- Vengano praticati sulla cute tatuaggi o segni con inchiostro indelebile, necessari per riprodurre quotidianamente la regione da irradiare;
- Vengano eseguite fotografie di documentazione.

Infine, deve essere dichiarato che il radioterapista ha illustrato al paziente il ruolo della radioterapia e le modalità del trattamento radiante, ha discusso con lui i benefici ed i rischi relativi, gli effetti collaterali e gli eventuali danni tardivi, ed ha evidenziato i rischi derivanti dall'eventuale rifiuto della radioterapia.

I principi di giustificazione e di ottimizzazione

Alla base del settore della radioprotezione vi sono due principi: il principio di giustificazione, secondo cui, in ambito radiologico, una pratica è giustificata nella misura in cui produce un beneficio all'individuo esposto ed alla società sufficiente a compensare/superare il "detrimento" che la stessa pratica può/potrebbe causare; il principio di ottimizzazione, il cui obiettivo, in radioterapia, è che le dosi che raggiungono i tessuti normali siano mantenute al livello più basso possibile, compatibilmente con il rilascio della dose richiesta al volume di trattamento pianificato. Per quanto riguarda nello specifico la ricerca medica e biomedica con radiazioni ionizzanti su persone, questa deve essere giustificata dal beneficio diretto che può derivarne per le persone esposte o, quando questo non sia ipotizzabile, sulla base dell'utilità sociale dei risultati conseguibili attraverso la ricerca. L'assenza di un beneficio diretto, che si può riscontrare nelle ricerche che prevedono il coinvolgimento di volontari sani o di pazienti che presentano una patologia non coerente con la sperimentazione stessa, dev'essere considerato con attenzione: secondo quanto previsto dalla normativa (D.L.vo 187 del 26/05/00 (2)), infatti, "allorché non è ipotizzabile beneficio diretto, la giustificazione deve essere particolarmente accurata e tenere conto dell'utilità sociale attesa. Oltre al rischio da radiazioni va considerato anche ogni altro rischio associato od aggiuntivo che la ricerca possa comportare". Anche le pratiche mediche sperimentali devono essere giustificate sulla base di dati reperibili nella letteratura scientifica internazionale, che permettono di ipotizzarne l'utilità.

Il principio di ottimizzazione, per quanto riguarda le pratiche sperimentali, comporta la ricerca dell'ottenimento del risultato migliore in termini di controllo loco-regionale

della malattia tumorale, con il minimo possibile di effetti collaterali a carico dei tessuti normali. La dose efficace somministrata ai partecipanti deve quindi essere contenuta nel livello minimo compatibile con l'ottenimento del fine della ricerca, e deve essere obbligatoriamente dichiarata nel progetto di ricerca. La normativa non precisa i livelli di dose analoghi ai Livelli Diagnostici di Riferimento, tuttavia, considerando la categoria di grado più elevato, che prevede dosi efficaci superiori a 10 mSv per gli adulti, si deve ritenere che la sperimentazione in questo ambito di dose sia giustificata solo nei casi in cui il beneficio per il paziente sia sostanziale e correlato direttamente a salvare la vita al paziente, oppure a portare sollievo ad una malattia grave. Questo principio deve essere tenuto in adeguata considerazione già nella progettazione della ricerca e nella stesura del protocollo, dal momento che devono essere dichiarate le procedure adottate per aderire a questo principio. A questo scopo si dovrà fare riferimento a standard adeguati alle finalità della ricerca e, nel caso in cui lo studio preveda la sostituzione degli standard correnti, la scelta dovrà ricadere necessariamente su standard più alti, che comprendano ad esempio controlli di qualità intracentro ed intercentro, peer-review, ecc. Tutte le procedure e le apparecchiature devono rispondere ad accurati requisiti di assicurazione di qualità, la cui permanenza nel corso della ricerca deve essere verificata con una periodicità definita e dichiarata nel protocollo. Rispetto al principio di ottimizzazione anche le considerazioni statistiche risultano rilevanti: il numero degli individui reclutati per la ricerca dovrebbe infatti essere il più basso possibile, compatibilmente con la possibilità di ottenere una risposta non equivoca all'ipotesi testata, al fine di ridurre il numero degli esposti.

Per tutelare la salute dei soggetti esposti, la ricerca con radiazioni ionizzanti a scopo terapeutico è sottoposta a divieti e limiti, in caso di gravidanza, allattamento e minore età:

- Le donne con gravidanza accertata o sospetta sono escluse dalla partecipazione a ricerche con radiazioni ionizzanti;
- Le donne che allattano sono escluse da ricerche che comportino la somministrazione di radionuclidi o radiofarmaci;
- I soggetti in età infantile possono essere arruolati solo in ricerche che abbiano per oggetto patologie proprie

dell'età infantile di cui siano affetti, e nell'ipotesi di un beneficio diretto.

Riferimenti normativi

In tutta la normativa relativa alle radiazioni (D.L.vo 230 del 17/03/95 (3), D.L.vo 187 del 26/05/00 (2) e Legge 39 del 01/03/02 (4), che modifica i due precedenti decreti, per quanto riguarda la sperimentazione con le radiazioni) il testo degli articoli risulta impreciso, soprattutto se confrontato alla normativa che regola la sperimentazione con farmaci. Le norme sopra citate prevedono comunque che prima di avviare un programma di ricerca medica o biomedica che comporti l'uso di radiazioni ionizzanti debba essere acquisito il parere favorevole del Comitato Etico competente. Questo parere deve essere espresso tenendo conto dei principi della pubblicazione 62 dell'International Commission on Radiological Protection (5) e delle indicazioni della Commissione Europea "Radiation Protection 99 – Guidance on medical exposure in medical and biomedical research" (6). La documentazione relativa a queste sperimentazioni, compresa la valutazione del Comitato Etico competente, deve essere trasmessa al Ministero della Salute almeno trenta giorni prima dell'avvio dello studio. La normativa non specifica chi debba effettuare questa notifica, e non essendo mai citato lo sponsor dello studio, si presume che l'obbligo di comunicazione sia per lo sperimentatore.

Per quanto riguarda queste sperimentazioni, la legge non definisce obblighi riguardo la segnalazione di eventi e reazioni avverse, si ritiene comunque corretto che lo sperimentatore registri queste situazioni e ne dia comunicazione al Comitato Etico ed agli eventuali altri centri coinvolti nella ricerca.

Per quanto riguarda le pratiche sperimentali diagnostico-terapeutiche (ossia le procedure innovative e/o sperimentali effettuate da un medico specialista sotto la propria diretta e personale responsabilità, e alle quali il paziente acconsente liberamente nell'attesa di un beneficio non altrimenti conseguibile) la situazione è diversa: in questa situazione infatti il clinico può impiegare procedure, apparecchiature o radiofarmaci per un'indicazione o una via di somministrazione diversa da quella autorizzata per l'immissione in commercio sotto la propria diretta responsabilità, senza necessità del parere favorevole del Comitato Etico.

BIBLIOGRAFIA:

1. Gruppo di Studio Istituto di Sanità "Problematiche etiche della sperimentazione clinica in radioterapia" 2005, vii, p.90 Rapporti ISTISAN 05/19.
2. D.L.vo n.187 del 26/05/00 "Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche" – G.U. n.157 del 07/07/00.
3. D.L.vo n.230 del 17/03/95: "Attuazione delle direttive EURATOM 80/836, 84/467, 84/466, 89/618, 90/641 e 92/3 in materia di radiazioni ionizzanti" – G.U. n.136 del 13/06/95.
4. Legge 1 marzo 2002, n.39: "Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2001" – G.U. n.72 del 26/03/02 Supplemento ordinario n.54/L.
5. ICRP Publication 62: "Radiological Protection in Biomedical Research" - Annals of the ICRP Vol. 22/3.
6. Comunità Europea. Commissione europea "Protezione dalle radiazioni 99". Linee guida per le esposizioni a scopo medico nella ricerca medica e biomedica. "Radiation Protection 99 – Guidance on medical exposure in medical and biomedical research". 2000.

Frodi scientifiche: quali contromisure?

“È uno studio veramente ben riuscito: sarebbe da pubblicare sul BMJ! Il dato è certo, viene da Lancet! È un trial pubblicato su Nature, inutile stare qui a discutere!”.

Alzi la mano chi, nel corso della propria vita professionale non abbia espresso almeno una volta questi pensieri reverenti nei confronti di queste od altre autorevoli riviste scientifiche. Parole e pensieri rispettosi, che sottintendono se non un “ipse dixit” almeno qualcosa di molto simile. Nulla di strano, considerate la fama delle riviste in oggetto, il loro elevato impact factor e la selezione sempre più rigida operata da questi giornali per la pubblicazione.

Eppure negli ultimi mesi i casi di pubblicazione di vere e proprie frodi scientifiche e di studi dai risultati addomesticati si sono moltiplicati nelle redazioni di alcune fra le riviste più prestigiose del mondo. In luglio, il British Medical Journal ha espresso preoccupazione sulla validità di uno studio pubblicato dallo scienziato indiano R. Singh nel 1992 (1). Lo studio, controllato e randomizzato, dimostrava gli effetti cardioprotettivi di un'alimentazione povera di grassi e ricca di fibre in prevenzione secondaria ed era diventato quasi un classico, estesamente citato ed incluso in linee guida. Ma i dubbi sollevati da una serie di revisori ed esperti sulle conclusioni e su articoli successivamente pubblicati avevano indotto il direttore della rivista dapprima a chiedere senza successo chiarimenti a Singh, e, successivamente, a tentare di trovare un'istituzione indiana che si assumesse il compito di indagare, anche in questo caso senza riuscirvi. Al termine di questo lungo ed infruttuoso processo, nel corso del quale Singh era nel frattempo riuscito a pubblicare lavori su altre prestigiose riviste, il BMJ ha deciso di non avere altra scelta che quella di pubblicare nei dettagli l'intera storia, sottolineando le difficoltà incontrate nel tentativo di fare chiarezza. (2). Nel dicembre del 2005 esplose un'eclatante vicenda: il genetista sudcoreano Hwang Woo-Suk, divenuto famoso per aver pubblicato su Science uno studio sulla clonazione del primo embrione umano a scopo terapeutico ed uno sulla produzione di cellule staminali embrionali “su misura”(3,4) è stato smentito da una commissione d'inchiesta dell'Università di Seul, che ha stabilito come gran parte dei dati presentati fossero fittizi.

Non trascorre neppure un mese ed un secco comunicato di Lancet informa i lettori di un altro falso. Si tratta questa volta di uno studio sulla correlazione tra utilizzo a lungo termine dei FANS e rischio di cancro orale pubblicato nell'ottobre del 2005 (5). Lo studio riportava i dati relativi a ben 900 pazienti inseriti in un database nazionale norvegese: peccato che, come ha rivelato la ricercatrice che ha scoperto la truffa, quel database non sia ancora entrato in funzione. Totalmente inventati i dati, quindi, come naturalmente le conclusioni della ricerca.

I casi appena citati non sono sicuramente i primi, la manipolazione dei dati “ad hoc” o la creazione ex novo di osservazioni costituiscono eventi tristemente noti. Si aggiunga che nell'era del digitale, è divenuto semplice anche ritoccare le immagini. La pressione sempre maggiore della competitività, del pubblicare per primi, della corsa ai finanziamenti di industrie e governi costituisce un incentivo notevole ad addomesticare i dati. E la preoccupazione dell'estendersi di questi fenomeni è sempre maggiore. La frode scientifica rappresenta uno dei maggiori ostacoli al progresso scientifico, perché induce ad abbandonare vie alternative a quelle dell'esperimento “riuscito” e fa confluire risorse nella direzione sbagliata, sottraendole ad altri campi. Un dibattito in tal senso era già vivo nel mondo scientifico: la vicinanza temporale dei casi e l'importanza delle ricerche falsificate hanno contribuito a ravvivare la discussione sull'esistenza e l'efficienza di organismi preposti ad arginare e controllare tali fenomeni.

I direttori delle riviste, il cui arbitrio relativamente alla pubblicazione di un certo articolo è decisivo, sono consci da tempo delle proprie responsabilità. Proprio in seguito all'emersione di una serie di frodi scientifiche ed in risposta ad esse, nel 1997, in Inghilterra i direttori delle principali riviste hanno fondato il comitato sull'etica della pubblicazione (COPE). Tale Comitato ha in primo luogo l'obiettivo di costituire un supporto per i direttori in caso di sospetti relativi a ricerche sottoposte per la pubblicazione (6). Relativamente a ciò, il COPE ha ricevuto dai propri associati numerose segnalazioni per cui sono disponibili nel sito i report relativi a 6 anni (1998 – 2003). I casi più frequentemente registrati sono risultati quelli di vero e proprio plagio, doppia presentazione di dati già pubblicati, mancata dichiarazione di conflitto di interessi, studi condotti senza il consenso di un comitato etico, problematiche relative all'inclusione o esclusione degli autori, falsificazione o fabbricazione dei dati.

Ma il lavoro del COPE non si ferma qui. Il Comitato ha messo a punto delle linee guida di buona pratica nella pubblicazione, che prevedono verifiche puntuali su molteplici aspetti delle pubblicazioni proposte e fanno divenire gli editori veri e propri garanti della qualità intrinseca e non solo formale di quanto viene pubblicato. Un paio di anni fa ha inoltre visto la luce un vero e proprio codice di comportamento per i direttori di riviste biomediche (7). In caso di sospetta frode relativa a studi presentati (siano essi o meno già stati pubblicati) vengono previste rigorose procedure di verifica dapprima con l'autore e successivamente anche con l'ente (ospedale, università, ditta) in cui il medesimo lavora. È garantita la più assoluta trasparenza nei confronti dei lettori, con la pubblicazione di tutte le lettere di critica, purché fondate, e la ri-

trattazione in casi estremi. Questa misura è effettivamente stata utilizzata nei casi inizialmente citati.

L'impegno dei direttori è fondamentale, poiché essi si trovano nella posizione privilegiata di poter disporre di revisori esperti e in grado di rilevare incongruenze, possono chiedere di poter disporre dei dati "grezzi" e di chiarire eventuali discrepanze. Le riviste scientifiche possono però costituire soltanto uno dei baluardi, importanti nell'impedire la diffusione di ricerche sospette o nell'allertare i lettori, ma prive di risorse ed autorità per riuscire ad arrivare alla radice del problema (8).

Serve la collaborazione di qualcuno "più in alto", di organismi istituzionali in grado di svolgere indagini a tutto campo e comminare sanzioni.

In effetti molti Paesi hanno istituito comitati per verificare la correttezza della ricerca che si svolge sul proprio territorio. Nel 1989, in seguito allo scandalo che aveva coinvolto il premio Nobel David Baltimore, fu fondato negli Stati Uniti l'Office of Scientific Integrity, divenuto nel 1992 Office of Research Integrity (ORI). L'ORI si occupa dell'accertamento di comportamenti scorretti degli scienziati in ambito biomedico nel corso di ricerche finanziate con fondi statali (9). Dal 1992 al 2005 l'ORI ha individuato ben 162 scienziati che hanno tenuto una condotta in qualche modo negligente. Ben 19 di essi sono stati indagati per plagio e/o falsificazione dei dati; a queste indagini sono conseguite interdizioni dall'attività

e proibizioni ad accedere a fondi pubblici anche per lunghi periodi di tempo (10).

La situazione europea è frammentaria. Un Comitato sulla disonestà in ambito scientifico esiste in Danimarca dal 1992 (11). Analoghe istituzioni sono seguite in Finlandia, Norvegia e Svezia (8,12). In Francia l'Istituto Nazionale della sanità e ricerca medica ha un proprio comitato specificamente deputato a scoprire le frodi scientifiche (13). In Inghilterra, le università, il dipartimento della Salute e l'NHS stanno lavorando alla messa a punto di un istituto per l'integrità della ricerca, mentre in Germania il Max Planck Institute, uno dei maggiori istituti di ricerca, ha delle proprie linee guida nel caso si sospetti una frode scientifica.

E in Italia? Allo stato attuale delle cose non sembra esistere alcun organismo centralizzato, anche se l'Osservatorio del Ministero sulle sperimentazioni cliniche esercita una funzione di controllo sugli studi in corso.

Stupisce un po' che una struttura antifrode centralizzata non sia ancora stata pensata dall'agenzia Europea dei medicinali.

Come in molte altre situazioni, non si può che concludere che l'attività di monitoraggio della ricerca scientifica e la scoperta di possibili frodi non possono essere attribuite ad un unico soggetto, ma deve invece risultare dalla onesta cooperazione di più attori: finanziatori delle ricerche, istituzioni, riviste scientifiche ed organismi di controllo governativi.

BIBLIOGRAFIA:

1. Expression of concern. *BMJ* 2005; 331: 266.
 2. White C. *BMJ* 2005; 331: 281-288.
 3. Hwang WS, et al. *Science*. 2005 Jun 17;308(5729): 1777-83. *Epub* 2005 May 19.
 4. Hwang WS, et al. *Science*. 2004 Mar 12;303(5664): 1669-74. *Epub* 2004 Feb 12.
 5. Sudbø J, et al. *Lancet* 2005; 366: 1359-1366.
 6. <http://www.publicationethics.org.uk>.
 7. <http://www.publicationethics.org.uk/guidelines/code>.
 8. White C. *BMJ* 2005; 331: 245-246.
 9. <http://ori.dbhs.gov>.
 10. <http://www.plagiarism.org/about.htm>.
 11. http://forsk.dk/portal/page?_pageid=407,862625&_dad=portal&_schema=PORTAL.
 12. <http://www.tempomedico.it/news99/650labor.htm>.
 13. <http://www.inserm.fr/fr/inserm/organisation/comites/dis/>.
 14. <http://www.mpg.de/pdf/procedScientMisconduct.pdf>.
-

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

REGIONE del VENETO Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona **UVEF** UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

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

CORSO DI AGGIORNAMENTO IN FARMACOECONOMIA

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

Verona, 6-7 Settembre 2006
Sala Convegni - Centro Medico Culturale "G. Marani"

Mercoledì 6 settembre 2006

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

Giovedì 7 settembre 2006

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

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

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

Segretaria Organizzativa:
COGESTM & C. srl
 Via G. Galvani 6 - 37122 Verona
 Tel. 045 377940 - Fax 045 502280 - E-mail: cgestm@cogestm.it

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

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

Note del corso:
 Sala Convegni del Centro Medico Culturale "G. Marani", Via De Lella, 94 - Verona
 Sull'orario: Al Duplicato Maggiore di Borgo Trento; pernottare e pagamento nelle segretarie.

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

www.uvef.it