



INFORMAZIONE

BOLLETTINO DI

UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

anno III - n. 3 novembre 2004

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

PEGFILGRASTIM 15

Farmaci inseriti con nota

LEVETIRACETAM 6
VALGANCICLOVIR 21

Farmaci non inseriti

CELECOXIB 2
METILAMINOLEVULINATO 9
PARECOXIB 12
RASBURICASE 18

Dispositivi medici

LA CLASSIFICAZIONE NAZIONALE
DEI DISPOSITIVI MEDICI 24

Primo piano sui comitati etici

LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE
CON DISPOSITIVI MEDICI: COSA C'È DA SAPERE 26

La redazione ha scelto per voi

L'USO DELL'ALBUMINA IN TERAPIA INTENSIVA:
NUOVE EVIDENZE 30



Remo Brindisi.
Venezia Bacino di San Marco, 1990.

CELECOXIBdata valutazione **21.09.04**

Specialità: Artilog® (Pharmacia Italia)
Celebrex® (Pharmacia Italia)
Solexa® (Pfizer Italia)

Forma farmaceutica: 20 cps 200mg

Prezzo € 25,60

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

ATC: M01AH01

Categoria terapeutica: farmaci antinfiammatori e antireumatici - coxib

Fascia di rimborsabilità: A nota CUF 66

Nota CUF 66: limitatamente alle seguenti indicazioni: osteoartrosi in fase algica, artrite reumatoide.

Indicazioni ministeriali: trattamento sintomatico dell'osteartrosi e dell'artrite reumatoide.

Decisioni della CTR: farmaco NON INSERITO in PTORV

Commenti: i vantaggi derivanti da una minor gastrolesività dei coxib dimostrata da ampi studi clinici (CLASS per il celecoxib) sono ancora oggetto di discussione soprattutto alla luce del profilo di rischio di eventi cardiovascolari che per il farmaco rofecoxib ha portato al ritiro volontario dal mercato da parte della ditta.

È stato recentemente riportato (Fitzgerald, N Eng J Med 2004) che il motivo degli eventi cardiovascolari sia la stessa selettività d'azione e come quindi l'aumentato rischio cardiovascolare sia un effetto "di classe". L'inibizione selettiva della COX-2 comporterebbe un effetto farmacologico di tipo protrombotico, in quanto causerebbe una riduzione nella sintesi endoteliale di prostaciclina, che inibisce l'aggregazione piastrinica e promuove la vasodilatazione, mentre non avrebbe effetto sulla produzione di trombossano, potente attivatore dell'aggregazione piastrinica. L'EMEA ha annunciato una nuova revisione della sicurezza cardiovascolare per i COX-2 inibitori in commercio, al fine di verificare se l'aumentato rischio protrombotico sia o meno un effetto "di classe".

Alla luce di tali motivazioni, la Commissione non ha ritenuto di inserire il farmaco nel Prontuario Regionale.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono i farmaci generalmente più usati in prima istanza per alleviare il dolore e ridurre la tumefazione articolare nelle affezioni muscolo-scheletriche croniche (artrite reumatoide, artrosi, etc.). Questi agenti, pur non essendo capaci di alterare il decorso della patologia, hanno buone proprietà analgesiche e antinfiammatorie e risultano perciò presidi sintomatici molto utili.

L'utilizzo di composti è generalmente sicuro sul breve termine, ma è associato a lungo termine a tossicità gastrointestinale, che include anche perforazioni gastroduodenali, ulcere e sanguinamenti a rischio di vita per il paziente.

La ricerca di composti ad azione antinfiammatoria specifica e privi di effetti collaterali gastrointestinali è nata dall'evidenza che esistono due isoforme della ciclossigenasi. Mentre l'enzima COX-1, costitutivamente presente nell'organismo, è fondamentalmente finalizzato alla regolazione di funzioni omeostatiche dell'organismo (protezione della mucosa gastrointestinale, processi di aggregazione piastrinica, funzione renale) e sembra poco influenzato

dagli stimoli infiammatori, l'enzima COX-2 è espresso per induzione nel corso di processi flogistici e sembrerebbe rappresentare il vero sito d'azione del trattamento farmacologico delle patologie infiammatorie croniche (1).

Celecoxib è uno degli inibitori selettivi della COX-2 in commercio in Italia (gli altri sono etoricoxib, valdecoxib, parecoxib; rofecoxib è stato di recente ritirato dal commercio). Negli ultimi due anni le prescrizioni di celecoxib hanno subito un notevolissimo aumento, dovuto al minor rischio ad esso attribuito di eventi avversi gastrointestinali rispetto ai FANS non selettivi a fronte di una efficacia comparabile, definita dai numerosi studi preregistrativi. I reali vantaggi in termini di sicurezza ed i possibili rischi connessi all'utilizzo di questi farmaci sono in realtà poco chiari e hanno fin dall'inizio suscitato un ampio dibattito internazionale, sfociato nell'attivazione di una procedura di arbitrato da parte dell'EMEA relativamente a sicurezza gastrointestinale, cardiovascolare e alle possibili reazioni di ipersensibilità. Nel novembre 2003 tale procedura si è conclusa con il mantenimento in commercio di tutti i composti della categoria, associata però ad una serie di

precisazioni riguardo la sicurezza e l'efficacia da includere nel foglietto illustrativo (2).

Il 30.9.2004 la ditta produttrice di rofecoxib, entrato in commercio nello stesso periodo di celecoxib, ne ha disposto un immediato ritiro a livello mondiale sulla base dei risultati dello studio APPROVe, che dimostra un aumento del rischio di eventi tromboembolici rispetto al placebo in pazienti trattati per più di 18 mesi (3).

L'azione protrombotica sembrerebbe attribuibile alla mancata produzione di prostaglandina I₂, che presenta attività antiaggregante piastrinica, vasodilatatoria ed inibisce in vitro la proliferazione della muscolatura liscia vascolare. La convinzione iniziale che questa prostaglandina fosse essenzialmente prodotta dalla COX-1 è successivamente stata sovvertita dall'evidenza sperimentale che la COX-2 ne rappresenta una fonte di grande importanza. L'azione della prostaglandina I₂ è contrastata dal trombossano A₂ prodotto invece per azione della COX-1, che presenta attività vasocostrittiva, aggregante piastrinica e proliferativa.

In conseguenza di questo ritiro, l'EMA ha annunciato una nuova revisione della sicurezza cardiovascolare per i COX-2 inibitori tuttora in commercio (4). Tale revisione è fondamentalmente volta ad accertare se l'aumentato rischio protrombotico sia da attribuirsi al solo rofecoxib o se si tratti invece di un effetto "di classe".

In attesa delle conclusioni di questa nuova revisione, vengono riportati per celecoxib le evidenze ad oggi disponibili unitamente alle conclusioni EMA del novembre 2003.

Analisi degli studi principali

Lo studio principale di valutazione della sicurezza di Celecoxib è il CLASS. Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, controllato e in doppio cieco (5,6), che ha confrontato la tossicità gastrointestinale di celecoxib vs ibuprofene e diclofenac (due tra i FANS considerati meno gastrolesivi) in 8059 pazienti per un periodo di 6 mesi.

Lo studio CLASS ha arruolato pazienti con diagnosi di artrosi o artrite reumatoide di almeno 18 anni di età che non presentavano disturbi attivi gastrointestinali, renali, epatici o della coagulazione. Anche i pazienti con forme tumorali maligne, ulcera esofagea o gastrointestinale nei precedenti 30 giorni o altri interventi chirurgici gastrici o duodenali venivano esclusi. Infine non era permesso l'uso concomitante di antiulcera, antineoplastici e altri FANS eccetto l'acido acetilsalicilico a bassi dosaggi.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere celecoxib 400 mg/die (n=3987), ibuprofene 800 mg/3die (n=1985), diclofenac 75 mg/2die (n=1996). Il 20.6% di tali pazienti era in trattamento concomitante con acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Il 57% della popolazione arruolata ha concluso i sei mesi di trattamento; la restante parte ha abbandonato per eventi avversi, mancanza di efficacia o non compliance. End point primario è stato l'incidenza per anno di complicanze di ulcere (perforazione, ostruzione, sanguinamento) a carico del tratto GI superiore; end point secondario era l'end point combinato costituito da

incidenza per anno di complicazioni ulcerose a carico del tratto GI superiore e ulcere sintomatiche, valutato sia complessivamente sia nei 2 sottogruppi di pazienti trattati e non trattati con acido acetilsalicilico.

I risultati pubblicati sul JAMA (5) mostrano una percentuale di incidenza per l'end point primario per celecoxib e FANS tradizionali rispettivamente pari a 0.76% e 1.45%, con un trend a favore del celecoxib che però non ha raggiunto la significatività statistica. Nel sottogruppo di pazienti che non assumevano acido acetilsalicilico, invece, tale differenza raggiunge la significatività statistica (p=0.04). Relativamente all'end point secondario composto, la tollerabilità di celecoxib è risultata significativamente superiore rispetto a quella dei FANS tradizionali (incidenza eventi 2.08% vs 3.54%). Tossicità renale ed epatica sono state significativamente minori nel gruppo celecoxib, mentre gli eventi avversi cardiovascolari sono stati comparabili nei due gruppi.

Lo studio sopra descritto mostra diverse criticità e discrepanze rispetto alla revisione completa della sperimentazione consultabile sul sito FDA (7).

Innanzitutto i dati riportati nell'articolo si riferiscono ai primi 6 mesi di trattamento, mentre lo studio è proseguito per una durata di 12 mesi vs il diclofenac e 15 mesi vs ibuprofene. Valutando l'intera durata del follow up, la revisione della FDA dimostra che l'incidenza di eventi avversi non differisce tra celecoxib e FANS non selettivi. Risulta inoltre paradossale che gli autori del lavoro riportino, come base della valutazione favorevole al celecoxib, la *proiezione* a 1 anno dei dati a 6 mesi anziché citare i dati reali osservati, che azzerano tale valutazione favorevole. La giustificazione degli autori, relativa al numero di abbandoni durante la seconda parte dello studio per eventi GI non risulta accettabile essendo simile nei due gruppi e costante nel periodo di studio. In secondo luogo, la differenza assoluta tra le percentuali di incidenza per anno di perforazione, ostruzione, sanguinamento è risultata di modesta entità.

Queste moderate riduzioni del rischio assoluto di eventi ulcerosi gravi si traducono in valori molto elevati di riduzioni del rischio relativo (ARR=0.69% – RRR=47%). Tale fenomeno si verifica quando nei trial l'incidenza assoluta di eventi è molto bassa sia con il farmaco sperimentale che con il controllo (8).

Nello studio CLASS, in cui i pazienti potevano assumere acido acetilsalicilico come antiaggregante, non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di episodi cardiovascolari tra gli inibitori della COX-2 e i FANS. L'analisi effettuata dall'FDA, tuttavia, ha raggiunto conclusioni differenti, suggerendo un aumento degli effetti indesiderati cardiaci con il celecoxib. Le ragioni di queste incongruenze non sono chiare e richiederebbero una verifica indipendente sui singoli pazienti.

I dati relativi allo studio CLASS sono quindi non definitivi e lasciano aperte una serie di questioni così sintetizzabili:

1. Il celecoxib è realmente meno gastrolesivo rispetto ai FANS tradizionali? L'eventuale minor tossicità gastrointestinale è clinicamente significativa? L'utilizzo di acido acetilsalicilico a fini cardioprotettivi ne modifica il profilo di sicurezza gastrointestinale?
2. Celecoxib esplica un'azione negativa a livello cardiovascolare?
3. La sicurezza complessiva del composto è diversa rispetto a quella dei FANS?

Una serie di studi svolta successivamente al principale ha cercato una risposta a questi non semplici quesiti.

Sicurezza gastrointestinale

Una rassegna sistematica con metanalisi ha preso in esame gli studi randomizzati di confronto di celecoxib verso placebo o FANS tradizionali che avessero una durata di almeno 12 settimane (9).

I 9 studi che soddisfacevano i criteri di inclusione comprendevano un totale di 15.187 pazienti. Dopo 12 settimane di terapia, celecoxib aveva prodotto un minor numero di abbandoni per effetti avversi gastrointestinali e di ulcere rilevate endoscopicamente rispetto ai FANS tradizionali (3.2% e 6.2% vs 6.2% e 23.4% rispettivamente). Nei pazienti che assumevano acido acetilsalicilico fino a 325 mg/die a scopo profilattico i vantaggi di celecoxib diminuivano: l'endoscopia rilevava infatti un'ulcera nel 12.0% dei pazienti vs il 26.4% dei pazienti trattati con FANS tradizionali.

L'incidenza di ulcere complicate (sanguinamenti, perforazioni, ostruzioni) non differiva in maniera significativa tra i due gruppi. Il basso numero di tali eventi non può far considerare il dato significativo: è vero però che non tutte le ulcere rilevate all'endoscopia provocano poi eventi gravi, che sono l'unico parametro da considerare clinicamente significativo (10).

Uno studio osservazionale retrospettivo è stato svolto in una popolazione di anziani trattata con COX-2 inibitori o FANS tradizionali (11). In un periodo di circa un anno questo studio, svolto nell'Ontario (Canada), ha incluso pazienti di età superiore ai 66 anni cui fossero stati per la prima volta prescritti FANS non selettivi, diclofenac + misoprostolo, rofecoxib o celecoxib per un periodo di almeno 30 giorni. Centomila pazienti con analoghe caratteristiche, ma non trattati con FANS, sono stati selezionati quale gruppo di controllo. Il parametro investigato era, dopo aggiustamento di eventuali fattori di confondimento, la percentuale di ricoveri ospedalieri attribuibile ad emorragia del tratto GI superiore. La popolazione selezionata comprendeva, oltre ai controlli, 5.391 utilizzatori di FANS non selettivi (soprattutto naprossene, ibuprofene e diclofenac), 5.087 utilizzatori di diclofenac + misoprostolo, 14.583 utilizzatori di rofecoxib e 18.908 utilizzatori di celecoxib. Il follow up ha incluso più di 55.000 persone/anno e ha visto il verificarsi di 187 ospedalizzazioni per emorragie del tratto gastrointestinale superiore. Rispetto ai controlli che non assumevano FANS, mostrava-

no un aumento significativo del rischio di emorragie i pazienti trattati con FANS non selettivi (ARR – rischio relativo aggiustato per fattori di confondimento – 4.0; IC 2.3-6.9), con diclofenac + misoprostolo (ARR 3.0; IC 1.7- 5.6) e con rofecoxib (ARR 1.9; IC 1.3-2.6), ma non quelli in trattamento con celecoxib (ARR 1.0; IC 0.7-1.6).

Tutti i gruppi di trattamento, compreso quello con rofecoxib, mostravano un aumento significativo del rischio di emorragie gastrointestinali rispetto a celecoxib.

Questo studio fornisce ulteriori indicazioni in merito alla sicurezza gastrointestinale dei COX-2 inibitori, ma presenta importanti limitazioni:

1. il disegno non prospettico impedisce di valutare l'aderenza dei pazienti al trattamento e l'utilizzo di FANS da banco;
2. per il medesimo motivo, risulta impossibile determinare la gravità dei sanguinamenti che hanno provocato l'ospedalizzazione;
3. il basso numero assoluto di eventi esclude la possibilità di effettuare affidabili analisi per sottogruppi.

Uno studio randomizzato ha comparato la sicurezza gastrointestinale di celecoxib o diclofenac + omeprazolo in una popolazione ad alto rischio di sanguinamento (12).

Lo studio ha coinvolto 287 pazienti ad elevato rischio di sanguinamento, trattati con celecoxib 200 mg/2die o diclofenac 75 mg/2die + omeprazolo 20 mg/die per un periodo di 6 mesi. Nel periodo considerato 7/144 pazienti trattati con celecoxib (4.9%) e 9/143 pazienti trattati con diclofenac (6.4%) hanno sperimentato un nuovo sanguinamento. Queste differenze non sono significative.

A conclusione della propria valutazione nel Novembre 2003, l'EMEA ha rilevato la mancanza di dimostrazioni di un significativo e consistente beneficio gastrointestinale dei COX-2 (e quindi di celecoxib) rispetto ai FANS tradizionali. Non risulta inoltre noto che la tossicità gastrointestinale dei COX-2 inibitori sia inferiore a quella dell'associazione ASA+FANS tradizionali; manca d'altro canto anche qualsiasi evidenza che essa sia maggiore. Nel foglietto illustrativo di tutti i COX-2 è quindi stata inserita una informazione generale relativa a questi punti.

Sicurezza cardiovascolare

Considerati i risultati dello studio VIGOR, gli studi sulla sicurezza cardiovascolare sono quasi interamente stati focalizzati su rofecoxib, recentemente ritirato proprio per problemi relativi a questa sfera.

I dati relativi a celecoxib riguardano una review che ha indagato il rischio di eventi cardiovascolari associati all'utilizzo di COX-2 inibitori (13). Questa review ha comparato il rischio annualizzato di infarti miocardici nei pazienti trattati con COX-2 negli studi VIGOR e CLASS rispetto al gruppo placebo di una metanalisi sulla prevenzione primaria con acido acetilsalicilico. I risultati mostrano un rischio di infarto miocardico dello 0.52% per il gruppo placebo, dello 0.73% con rofecoxib e dello 0.80% con celecoxib. Entrambi i dati relativi ai COX-2

inibitori sono statisticamente significativi. La review ha il limite di comparare retrospettivamente popolazioni non omogenee, ma il potenziale protrombotico anche di celecoxib sembra dimostrato.

L'EMEA ha concluso per una possibile rilevanza clinica dell'attività antiaggregante piastrinica dei FANS rispetto ai COX-2 inibitori nei pazienti a rischio di reazioni tromboemboliche. È stato rilevato un leggero svantaggio dei COX-2 inibitori nei confronti dei FANS tradizionali rispetto al rischio cardiovascolare.

Nel foglietto illustrativo è pertanto stato inserita un'avvertenza per i pazienti con anamnesi di malattie cardiovascolari o per i soggetti in terapia con acido acetilsalicilico a dosaggi minimi per la profilassi di malattie tromboemboliche e cardiovascolari.

Conclusioni

Gli studi endoscopici a breve termine hanno effettivamente dimostrato una riduzione anche consistente della tossicità gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi, ma non è chiaro se tale beneficio si traduca poi in un reale vantaggio clinico, legato alla riduzione di sanguinamenti importanti. Non risulta neppure chiarito se il beneficio legato all'utilizzo di COX-2 inibitori sia sovrapponibile,

maggiore o inferiore all'utilizzo di FANS tradizionali associati a gastroprotettori quali gli inibitori della pompa.

Anche il profilo di sicurezza cardiovascolare non sembra chiarito: rofecoxib mostra un rischio protrombotico a dosaggi superiori ai 25 mg (il suo ritiro dal commercio per questi motivi è recente) mentre il rischio conseguente all'utilizzo di dosi < 25 mg o di celecoxib è ancora indeterminato.

In conclusione, l'utilizzo indiscriminato di COX-2 inibitori non sembra giustificato; essi possono invece essere consigliabili in una popolazione selezionata di pazienti ad alto rischio di tossicità gastrica e priva di patologie cardiovascolari.

Almeno parzialmente condivisibili sembrano essere le linee guida (10) formulate dal NICE (organo tecnico consultivo del Ministero della Salute inglese), che individua, nei pazienti da trattare con COX-2 inibitori le seguenti categorie di pazienti: anziani sopra i 65 anni (almeno portatori di un altro fattore di rischio, ndr), pazienti in trattamento prolungato con elevate dosi di FANS non selettivi, pazienti con storia di ulcera peptica complicata, soggetti in trattamento concomitante con corticosteroidi o anticoagulanti o con grave comorbidità non legata al cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA:

1. Anonimus. *Bollettino d'informazione sui farmaci* 2000; 4: 12-27.
2. Anonimus. *Bollettino d'informazione sui farmaci* 2004; 1: 9-10.
3. <http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdfocus.jsp?area=medicinali-farmaci&colore=3&id=199> (accesso il 03.01.2005).
4. www.emea.eu.int/htms/hotpress/h11790804.htm (accesso il 03.01.2005).
5. Silverstein FE, et al. *JAMA* 2000; 284(10): 1247-1255.
6. Anonimus. *Bollettino d'informazione sui farmaci* 2001; 2 (74-77).
7. US FDA review.2000. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.doc (accesso il 01.10.04)
8. Anonimus. *Bollettino d'informazione sui farmaci* 2001; 4-5 (171-175).
9. Deeks JJ et al. *BMJ* 2002;325:619-623.
10. Del Favero A. *Informazioni sui farmaci* 2003;27(4): 105-110.
11. Mamdani M. et al. *BMJ* 2002; 325:624-627.
12. Chan FKL, et al. *New Engl J Med* 2002; 347:2104-2110.
13. Mukherjee D. et al. *JAMA* 2001;286:954-959.

COSTI COMPARATIVI PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE CON GLI ALTRI FANS PRESENTI IN PTORV (PREZZO DI RIMBORSO DEL SSN – FORMULAZIONE: CPR/CPS):

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE (SCHEDE TECNICHE)	COSTO/DIE	DDD	COSTO PER DDD
Celecoxib	200-400 mg/die	€ 1,28-2,56	200 mg	€ 1,28
Indometacina	75-200 mg/die	€ 0,17-0,43	100 mg	€ 0,22
Ibuprofene	600-1800 mg/die	€ 0,25-0,75	1.200 mg	€ 0,50
ketoprofene	100-200 mg/die	€ 0,19-0,46	150 mg	€ 0,28
Naproxene	500-1000 mg/die	€ 0,21-0,42	500 mg	€ 0,21
Meloxicam	7,5-15mg	€ 0,40-0,54	15 mg	€ 0,54
Piroxicam	20 mg/die	€ 0,13	20 mg	€ 0,13
Nimesulide	200-400 mg/die	€ 0,19-0,39	200 mg	€ 0,19

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

LEVETIRACETAMdata valutazione **23.03.04****Specialità:** Keppra® (Ucb Pharma)**Forma farmaceutica:** 30 cpr riv 1000 mg
60 cpr riv 500 mg

Prezzo € 98,94

€ 103,07

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

ATC: N03AX14**Categoria terapeutica:** neurologici: antiepilettici**Fascia di rimborsabilità:** A**Indicazioni ministeriali:** quale terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione in pazienti con epilessia.**Decisioni della CTR:** Farmaco INSERITO in PTORV con NOTA.**Nota:** antiepilettico di seconda scelta, da usare esclusivamente in associazione, nelle epilessie parziali refrattarie in pazienti non responders alle sole terapie tradizionali. La prescrizione è ristretta ai soli reparti di neurologia.**Commenti:** la Commissione, visti i dati di efficacia disponibili solo per l'uso del farmaco in associazione alla terapia standard in pazienti con epilessia parziale refrattaria, decide di limitarne l'inserimento come seconda scelta in questa tipologia di pazienti. Non sono stati, infatti, finora pubblicati studi di confronto diretto con altri antiepilettici e pertanto non esistono dati a supporto dell'uso in monoterapia; mancano infine dati pubblicati sull'uso nel lungo periodo.**ANALISI DELLA LETTERATURA**

L'obiettivo della terapia farmacologica per l'epilessia è quello di prevenire o ridurre al minimo l'incidenza di attacchi con l'utilizzo di uno o più farmaci antiepilettici. Quando la monoterapia con differenti principi attivi risulta inefficace, può essere necessaria la combinazione di due o più antiepilettici per ottenere un buon controllo delle crisi. Circa il 30-40% dei pazienti (adulti e bambini) con epilessia parziale risulta refrattaria alla monoterapia (1).

Levetiracetam è un nuovo farmaco antiepilettico, derivato pirrolidinico analogo al piracetam, registrato con procedura centralizzata europea come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria. La maggior parte degli antiepilettici normalmente utilizzati riduce l'eccitabilità della membrana neuronale. I farmaci di più recente commercializzazione aumentano l'inibizione GABAergica, riducendo gli effetti degli aminoacidi eccitatori o modulando i canali ionici coinvolti nella genesi dell'epilessia (1).

Il meccanismo d'azione preciso attraverso il quale levetiracetam manifesta il suo effetto protettivo dalle crisi è sconosciuto, ma sembra non essere correlato a quello gli altri antiepilettici.

Dal punto di vista farmacocinetico il farmaco dopo assunzione orale viene assorbito rapidamente e completamente.

La biodisponibilità raggiunge quasi il 100%. Il T_{max} viene raggiunto dopo circa 1 ora. Il farmaco si lega scarsamente alle proteine plasmatiche e viene eliminato con le urine in gran parte immodificato o sotto forma di un metabolita inattivo. Non subisce metabolizzazione epatica e pertanto non interagisce con altri farmaci antiepilettici quali fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, acido valproico, lamotrigina, gabapentin e primidone e neppure con altri importanti farmaci come warfarin o contraccettivi orali di cui è nota la metabolizzazione mediante enzimi epatici (2,3).

Efficacia clinica e tollerabilità

Tutti gli studi effettuati hanno valutato l'efficacia del farmaco solo come terapia aggiuntiva a quella standard in confronto a placebo.

I tre principali studi descritti nel dossier registrativo dell'EMA hanno randomizzato un totale di 904 pazienti adulti e adolescenti di età >16 anni; tutti i pazienti, prima della randomizzazione, erano stati trattati con dosaggi stabili di un solo antiepilettico classico (6) o massimo due (4,5).

Tutte le analisi di efficacia sono state effettuate sulla popolazione "intention to treat". Il parametro di efficacia primario utilizzato è stata la frequenza delle crisi parziali settimanali calcolata nell'intero periodo di trattamento. Tra i parametri di efficacia secondari sono stati valutati: la percentuale di re-

sponders (percentuale di pazienti che ha avuto una riduzione del 50% delle crisi parziali); la percentuale di pazienti completamente liberi da crisi; la risposta al trattamento (percentuale di riduzione della frequenza delle crisi parziali durante il periodo di valutazione confrontato con il baseline classificata in sei classi di miglioramento); percentuale di riduzione della frequenza di attacchi rispetto al baseline.

Il primo studio randomizzato in doppio cieco, controllato vs placebo ha valutato l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi di levetiracetam (1000 mg/die e 3000 mg/die, suddivisi in due somministrazioni) (4).

I pazienti, dopo una fase in singolo cieco con terapia standard e placebo di 12 settimane, sono stati randomizzati a levetiracetam 1000 mg/die (n=98) o 3000 mg/die (n=101) o placebo (n=95); nelle prime quattro settimane c'è stato il periodo di titolazione seguito da 14 settimane di trattamento con dosaggio fisso.

La percentuale media di riduzione della frequenza di crisi settimanali rispetto al placebo nelle 14 settimane di valutazione (misura di efficacia primaria) è stata del 20.9% per il dosaggio 1000 mg/die e del 27.7% per il dosaggio 3000 mg/die (per entrambi i gruppi $p < 0.001$). Benché fosse stato osservato un trend a favore del dosaggio maggiore, tra i due gruppi non sono state osservate differenze statisticamente significative (1).

Tra le misure di efficacia secondarie, la percentuale media di riduzione rispetto al baseline nelle 14 settimane di valutazione è stata 32.5% per levetiracetam 1000 mg/die, 37.1% per il dosaggio 3000 mg/die e 6.8% per il placebo ($p < 0.001$ per entrambi i dosaggi). Anche la percentuale di pazienti *responders* (riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi parziali) è stata significativamente maggiore nei due gruppi levetiracetam rispetto al placebo (33.0% per i 1000 mg/die, 39.8% per i 3000 mg/die e 10.8% per il placebo). Dei 199 pazienti in trattamento attivo, 11 sono risultati completamente liberi da crisi, viceversa nessuno dei 95 pazienti in trattamento con placebo.

Per quanto riguarda la sicurezza, alcuni tra gli eventi avversi più frequenti (incidenza $\geq 10\%$) si sono verificati nei gruppi levetiracetam più frequentemente che nel gruppo placebo: astenia, sonnolenza, vertigini, infezioni, sindrome influenzale. Nella pubblicazione non era però indicato se la differenza fosse statisticamente significativa.

Nel secondo studio (5), multicentrico, randomizzato in doppio cieco, levetiracetam ai dosaggi di 1000 mg/die e 2000 mg/die in due somministrazioni, è stato confrontato con placebo come terapia aggiuntiva in 324 pazienti con epilessia parziale refrattaria semplice o complessa, o entrambe, con o senza generalizzazione secondaria. Lo studio ha previsto un periodo di baseline da 8 a 12 settimane; successivamente, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati a levetiracetam o placebo con una fase di titolazione di 4 settimane e un periodo di valutazione di 14 settimane a dosaggio fisso.

Per quanto riguarda la variabile di efficacia primaria (riduzione della frequenza degli attacchi parziali per settimana misurati nel periodo di valutazione), è stata significativamente superiore per levetiracetam rispetto al placebo (16.4% nel

gruppo 1000 mg/die, $p=0.006$ e 17.7% nel gruppo 2000 mg/die, $p=0.003$). Non si sono evidenziate differenze significative tra i due diversi dosaggi. La riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi parziali si è verificata nel 22.8% dei pazienti nel gruppo 1000 mg, nel 31.6% dei pazienti nel gruppo 2000 mg rispetto al 10.4% dei pazienti nel gruppo placebo.

Per quanto riguarda la tollerabilità, non si sono verificate differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi avversi tra i due gruppi, anche se alcuni eventi sono stati riportati più frequentemente per levetiracetam: astenia, mal di testa e sonnolenza.

Il terzo studio (6) ha valutato l'efficacia e sicurezza del levetiracetam in monoterapia nei pazienti con epilessia parziale refrattaria selezionati come *responders* al farmaco.

Dopo la fase di baseline di 12 settimane e la successiva randomizzazione, è iniziato il periodo in doppio cieco costituito di diverse fasi (vedi fig. 1):

- Titolazione di 4 settimane.
- Fase di 12 settimane di confronto della terapia levetiracetam 3000 mg/die + antiepilettico tradizionale vs placebo + antiepilettico tradizionale.
- Selezione dei pazienti che potevano entrare nella fase di monoterapia, ossia quei pazienti *responders* al levetiracetam o al placebo (n=86).
- Fase di riduzione graduale del dosaggio dell'antiepilettico standard e in cui il dosaggio del levetiracetam è rimasto costante.
- Fase di confronto in monoterapia di levetiracetam vs placebo.

Lo studio era stato disegnato secondo l'assunzione che non più del 10% dei pazienti trattati con placebo avrebbe soddisfatto i criteri di inclusione come *responder* (ad es. 9/86) e pertanto, per motivi etici, quando si sono raggiunti 9 pazienti placebo-*responders*, i successivi hanno ricevuto levetiracetam per la fase in monoterapia senza "rompere il cieco". Questi pazienti sono stati analizzati come se avessero continuato ad assumere placebo.

Il parametro di efficacia primario dello studio è stato la percentuale di pazienti che ha completato la fase in monoterapia, rispetto al numero di pazienti randomizzati. Il numero di crisi parziali per settimana e il numero di *responders* (percentuale di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$ della frequenza di crisi parziali) rispetto al baseline sono stati considerati parametri di efficacia per la prima fase dello studio (levetiracetam come terapia aggiuntiva).

Il 19.9% dei pazienti (36/181) randomizzati a levetiracetam hanno completato lo studio viceversa solo il 9.5% dei pazienti (10/105) nel gruppo placebo ($p=0.029$) (si segnala che 4 dei 10 pazienti che hanno completato lo studio nel gruppo placebo sono stati passati a levetiracetam all'inizio della fase in monoterapia per motivi etici). Nella prima parte dello studio (levetiracetam come terapia aggiuntiva), la frequenza di crisi parziali settimanali si è ridotta significativamente dal baseline nel gruppo levetiracetam rispetto al placebo ($p < 0.001$) e anche la percentuale dei *responders* è stata significativamente maggiore per levetiracetam ($p < 0.001$).

Per quanto riguarda la tollerabilità, l'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo è stata riportata solo nella prima fase dello studio. L'incidenza complessiva è risultata comparabile tra i gruppi in trattamento. Astenia, sonnolenza e infezioni si sono verificate più frequentemente del placebo (anche se non in maniera statisticamente significativa).

Un quarto studio randomizzato in doppio cieco, che ha confrontato placebo vs levetiracetam (2000 mg/die e 4000 mg/die), ha in parte confermato i dati di efficacia dei precedenti studi come terapia aggiuntiva dell'epilessia parziale refrattaria: il dosaggio 2000 mg/die è risultato significativamente superiore al placebo, non così il 4000 mg/die, che ha ottenuto una percentuale di risposta inferiore al dosaggio 2000 mg. Lo studio, a differenza dei precedenti, è proseguito per un periodo di follow up di 24 settimane in aperto (i pazienti liberi da crisi hanno continuato il proprio trattamento, gli altri sono stati assegnati a levetiracetam 4000 mg). La pubblicazione non adduce nessuna motivazione per spiegare questa differenza tra i due gruppi levetiracetam (peraltro non significativa). La percentuale di responders nella fase in aperto è stata complessivamente del 43% (7).

Alcuni studi post-marketing in aperto hanno valutato l'efficacia e tollerabilità a lungo termine del farmaco. In particolare lo studio **KEPPER** si è proposto di raccogliere dati aggiuntivi di sicurezza ed efficacia dell'uso del farmaco nel setting reale ossia nella comunità. Lo studio, non controllato, ha arruolato 1030 pazienti con crisi parziali non adeguatamente controllate con la terapia standard, cui è stato somministrato levetiracetam come terapia aggiuntiva.

Il dosaggio variava da 1000 mg/die a 3000/mg die. Dei 1030 pazienti, 747 (72.5%) hanno completato le 16 settimane di studio. Il 12.9% dei pazienti ha interrotto la terapia per effetti collaterali, il 2.8% per mancanza di efficacia. Al termine delle 16 settimane, il 57.9% dei pazienti ha presentato una riduzione di più del 50% della frequenza media di crisi parziali. Dal punto di vista della sicurezza, complessivamente, il 38.3% dei pazienti ha riportato almeno un evento avverso. I più comuni effetti collaterali verificatisi sono stati: sonnolenza, astenia, mal di testa, vertigini (8).

Conclusioni

Levetiracetam è un nuovo antiepilettico, dal meccanismo d'azione non ancora noto, che presenta caratteristiche farmacocinetiche tali da permettere una rapida titolazione e l'uso concomitante con gli altri antiepilettici, in quanto non subisce metabolismo epatico ad opera del citocromo P450. Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza delle crisi come terapia aggiuntiva alla terapia standard nei pazienti con epilessia parziale refrattaria. I dosaggi efficaci variano da 1 a 3 g/die. Dosaggi superiori non hanno evidenziato vantaggi in termini di efficacia.

Non sono stati ad oggi svolti studi di confronto diretto con gli altri farmaci antiepilettici e pertanto non esistono dati a supporto dell'uso in monoterapia. Il farmaco presenta un buon profilo di tollerabilità: tra gli effetti collaterali più frequenti si segnalano la sonnolenza, l'astenia, il mal di testa. Nonostante siano stati pubblicati alcuni studi in aperto post-marketing, rimangono, comunque, da confermare con ulteriori studi l'efficacia e la sicurezza del farmaco a lungo termine.

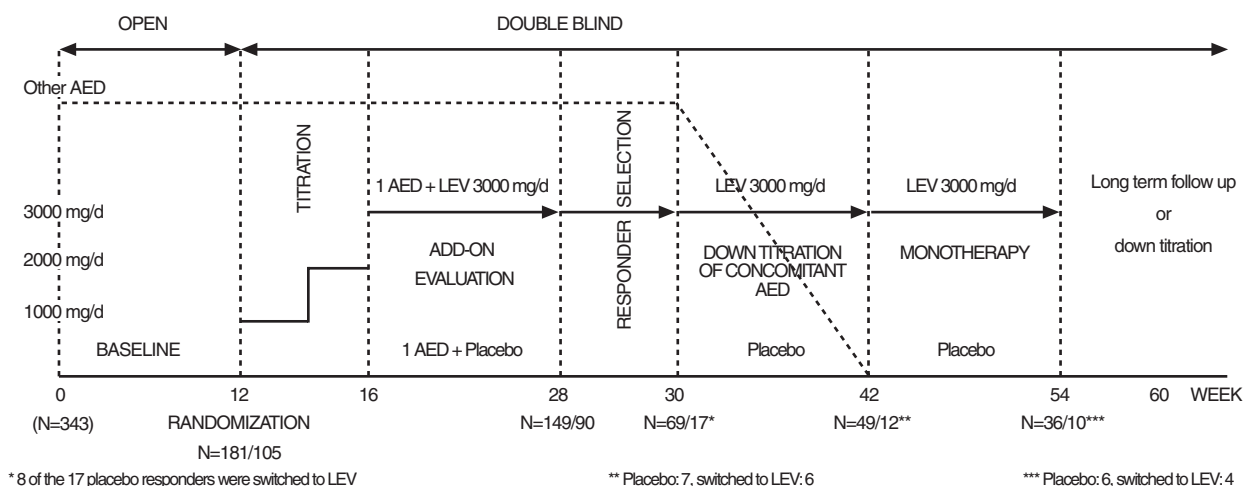


FIG. 1. Study design illustrating time line and components for each segment of the study.

BIBLIOGRAFIA:

1. EMEA Scientific Discussion. KEPPRA (levetiracetam) 2003; CPMP/1986/00.
2. Drugdex Micromedex 2004; vol 119.
3. Anonimus, *Informazione sui farmaci* 2001; 5:119-120.
4. Cereghino JJ, et al. *Neurology* 2000; 55:236-242.
5. Shorvon SD, et al. *Epilepsia* 2000; 41 (9):1179-1186.
6. Ben-Menachem E. et al, *Epilepsia* 2000; 41 (10): 1276-1283.
7. Betts T, et al. *Seizure* 2000; 9:80-87.
8. Morrell MJ, et al. *Epilepsy Research* 2003; 54: 153-161.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO/DIE	COSTO ANNUO
Levetiracetam [^]	500-1500 mg/2die	3,43-10,01 €	1.254,01-3.649,50 €
Vigabatrin [^]	2-3 g/die dose giornaliera usuale	3,11-4,67 €	1.132,77-1.699,15 €
Topiramato*	200-400 mg dose giornaliera usuale	3,95-7,90 €	1.437,80-2.877,10 €
Lamotrigina*	100-200 mg dose giornaliera usuale	1,65-2,88 €	602,00 -1.049,30 €

Prezzo da banca dati Farmadati novembre 2004

[^] Farmaci la cui indicazione terapeutica prevede solo l'associazione ad altri antiepilettici

* Dosaggio per la terapia aggiuntiva

METILAMINOLEVULINATO

data valutazione 22.06.04

Specialità: Metvix[®] (Galderma Italia)

Forma farmaceutica: crema in tubo da 2 g (160 mg/g)

Prezzo € 484,00

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

ATC: L01XD03

Categoria terapeutica: sostanze usate nella terapia fotodinamica

Fascia di rimborsabilità: C

Indicazioni ministeriali: trattamento di cheratosi attiniche di lieve spessore o non ipercheratosiche e non pigmentate del viso e del cuoio capelluto, nei casi in cui le altre terapie si considerano meno appropriate. Esclusivamente per il trattamento di carcinoma basocellulare superficiale e/o nodulare per il quale non sono indicate le altre terapie disponibili, a causa di possibile morbilità associata al trattamento e scarso esito cosmetico, quali lesioni sulla parte centrale del viso o sulle orecchie, lesioni su cute gravemente danneggiata dal sole, lesioni estese o ricorrenti.

Decisioni della CTR: farmaco NON INSERITO in PTORV

Commenti: la Commissione ritiene che il ruolo del farmaco debba essere ulteriormente studiato e sottolinea altresì la complessità e l'elevato costo della terapia fotodinamica. Il farmaco potrà essere fornito su richiesta motivata per singolo paziente limitatamente al trattamento delle cheratosi attiniche di lieve spessore o non ipercheratosiche e non pigmentate del viso e del cuoio capelluto, nei casi in cui le altre terapie non siano considerate appropriate.

ANALISI DELLA LETTERATURA

La cheratosi attinica rappresenta il più comune precursore del carcinoma spinocellulare cutaneo. Si manifesta come una

lesione circoscritta, spesso arrossata, talora pigmentata, secca e ruvida al tatto. Le lesioni sono spesso multiple. Le zone più colpite sono quelle maggiormente esposte al sole: dorso

delle mani, guance, padiglioni auricolari, fronte e cuoio capelluto. L'inquadramento delle cheratosi attiniche come lesione pre-cancerosa o come carcinoma in situ è controverso. Di fatto, si tratta di lesioni che possono regredire spontaneamente e per le quali il rischio di evoluzione in carcinoma invasivo è nell'ordine di una lesione su svariate centinaia. La distruzione delle lesioni previene in ogni caso l'evoluzione a tumore invasivo. I trattamenti comunemente effettuati utilizzano farmaci topici come il 5-fluorouracile e la crioterapia con azoto liquido applicato sulle singole lesioni; altre opzioni sono rappresentate da radioterapia, dalla chirurgia al laser e dalla diatermocoagulazione (1).

Il carcinoma basocellulare o basalioma origina dalle cellule dello strato basale dell'epidermide, è composto da cellule che somigliano a quelle dello strato basale normale e rappresenta la forma più comune di tumore della pelle. Si localizza prevalentemente al volto, tronco e cuoio capelluto. Si distinguono tre forme: nodulare, superficiale, sclerosante. Il carcinoma basocellulare ha crescita invasiva locale e solo eccezionalmente può dar luogo a metastasi. Il trattamento di scelta è quello chirurgico, che mira ad asportare completamente la lesione tumorale. In base al tipo, alla dimensione, alla posizione e alla profondità del tumore possono essere in alcuni casi utilizzati anche la crioterapia con azoto liquido, la diatermocoagulazione e la radioterapia (2).

Il principale fattore di rischio ambientale per cheratosi attinica e carcinoma basocellulare è rappresentato dall'effetto cumulativo dei raggi solari ricevuti nel corso della vita. Le esposizioni intermittenti intense che portano a ustioni solari, specie nel periodo infantile, risultano particolarmente importanti. Altri fattori di rischio, meno importanti, sono il contatto con sostanze chimiche, l'esposizione a radiazioni ionizzanti, la luce UV artificiale.

I soggetti maggiormente predisposti a sviluppare cheratosi attinica e carcinoma basocellulare sono quelli con carnagione chiara, capelli biondi o rossi, occhi azzurri, verdi o grigi. Anche l'immunodepressione legata all'assunzione di antitumorali, agenti immunosoppressivi o l'AIDS può risultare un fattore predisponente.

Metilaminolevulinato è un agente fotosensibilizzante topico che si propone come alternativa alle terapie di uso corrente sopra menzionate (1, 2). Induce un accumulo selettivo di porfirine fotoattive intracellulari, composti fotoattivi e fluorescenti, a livello delle lesioni trattate. Attivate con opportune sorgenti luminose in presenza di ossigeno, le porfirine inducono la produzione di ossigeno singoletto, un composto altamente reattivo che danneggia vari compartimenti cellulari e in maniera particolare i mitocondri (3).

La crema, al 16% in principio attivo, viene applicata in uno strato di circa un millimetro sulle lesioni da trattare, da cui viene precedentemente asportato lo strato squamoso superficiale, e sulle zone circostanti; la superficie viene poi coperta con bendaggio occlusivo per circa 3 ore. Dopo detersione con soluzione fisiologica, la superficie da trattare viene esposta a una sorgente luminosa di luce rossa con spettro continuo di 570-670 nm e dose complessiva di luce pari a 75 J/cm²

(terapia fotodinamica). Il trattamento viene ripetuto dopo una settimana e la risposta della lesione alla terapia valutata dopo 3 mesi mediante esame clinico ed esame istologico (solo nel caso del carcinoma basocellulare); le sedi che mostrano una risposta incompleta possono essere sottoposte a un nuovo ciclo di trattamento.

Efficacia

Cheratosi attinica

L'efficacia della terapia fotodinamica con metilaminolevulinato (MAL PDT) nella cheratosi attinica è stata valutata in tre studi multicentrici, controllati, randomizzati, che hanno utilizzato come trattamento di confronto placebo o crioterapia. In tutti gli studi i pazienti reclutati erano affetti da cheratosi attinica di grado medio o moderato al viso e al cuoio capelluto. I parametri di efficacia primari erano due: la percentuale di lesioni guarite completamente e la risposta cosmetica complessiva. Quest'ultimo parametro veniva valutato sia dagli sperimentatori che dai pazienti esclusivamente nei casi di risposta completa utilizzando i seguenti livelli di giudizio: ottimo, buono, discreto, scarso. Tutti i risultati sono stati valutati dopo tre mesi di follow up seguendo il criterio "per protocol" ai fini dell'analisi principale.

Un primo studio in doppio cieco, condotto negli USA, ha incluso 80 pazienti trattati con MAL PDT o una crema del tutto simile contenente placebo; il trattamento veniva ripetuto dopo una settimana (4). Sono stati valutati 77 pazienti. Una percentuale significativamente superiore di lesioni trattate con MAL PDT mostrava una risposta completa rispetto a quelli trattati con placebo (82% vs 21%). Nel gruppo sottoposto al trattamento MAL PDT che aveva ottenuto un risultato completo (32 pazienti) si osservava un risultato cosmetico da ottimo a buono per il 97% degli sperimentatori e per il 91% dei pazienti.

In un secondo studio, condotto in Australia, 200 pazienti sono stati randomizzati a crioterapia con ossido d'azoto spray (89) per una sessione, MAL PDT (88) o placebo (23) per due sessioni; lo studio era in aperto rispetto alla crioterapia e in doppio cieco rispetto a placebo (5). Al follow up venivano valutati 182 pazienti per un totale di 763 lesioni: 86 pazienti erano nel gruppo crioterapia, 77 pazienti nel gruppo MAL PDT e 19 pazienti nel gruppo placebo. La percentuale di lesioni completamente guarite era del 91% nel gruppo MAL PDT, del 68% nel gruppo crioterapia e del 30% nel gruppo placebo ($p < 0.001$ in entrambi i casi). Il risultato cosmetico veniva considerato eccellente dagli sperimentatori nell'83% dei soggetti trattati con MAL PDT e nel 51% dei soggetti trattati con crioterapia in cui le lesioni si erano risolte completamente ($p < 0.001$). Questa percentuale era del 76% e del 56% rispettivamente ($p = 0.013$) secondo il giudizio dei pazienti.

Un ultimo studio in aperto, condotto in Europa, ha confrontato l'efficacia di un singolo ciclo di terapia con MAL PDT rispetto a un doppio ciclo di crioterapia (6). Sono stati arruolati 202 pazienti per un numero totale di 732 lesioni; 193 pazienti (699 lesioni in totale) hanno completato lo studio. Contrariamente al precedente, in questo studio i migliori risultati

in termini di guarigione totale sono stati ottenuti con la crioterapia (75% vs il 69% del trattamento MAL PDT, differenza non statisticamente significativa); bisogna però considerare che nei due studi i trattamenti sono stati somministrati con diversa intensità. Le lesioni che rispondevano meglio erano quelle più sottili con entrambi i trattamenti. Il trattamento con MAL PDT è risultato statisticamente superiore relativamente al risultato cosmetico secondo il giudizio dei clinici (96% vs 81%) e dei pazienti (98% vs 91%).

In tutti gli studi, un numero significativo di pazienti che avevano già ricevuto altri trattamenti hanno espresso preferenza nei confronti del trattamento con MAL PDT.

Carcinoma basocellulare

L'efficacia del MAL PDT nel carcinoma basocellulare è stata studiata in **quattro studi comparativi di cui uno solo pubblicato**. In questo studio, 103 pazienti affetti da carcinoma basocellulare nodulare istologicamente confermato e non precedentemente trattato sono stati randomizzati in aperto a trattamento con MAL PDT 160mg/g ripetuto dopo una settimana o a trattamento chirurgico delle lesioni (7). Il trattamento con MAL PDT poteva essere ripetuto dopo 3 mesi per un ulteriore ciclo di due sessioni nel caso di lesioni non guarite. L'end point principale dello studio era la guarigione delle lesioni a 3 mesi dal trattamento, il risultato cosmetico quello secondario. A 12 e 24 mesi dal trattamento si procedeva alla valutazione di eventuali ricadute e del risultato cosmetico, quest'ultimo sia da parte dei clinici che dei pazienti. Il 24% delle lesioni trattate con MAL PDT ha avuto bisogno di un secondo ciclo di trattamento. L'analisi "per protocollo" a 3 mesi su 97 pazienti ha rilevato una guarigione completa nel 98% delle lesioni trattate chirurgicamente e nel 91% di quelle trattate con MAL PDT. Questa differenza è inferiore al 15%, il limite fissato dal protocollo per stabilire una non inferiorità di MAL PDT rispetto alla chirurgia. A 12 e 24 mesi dal trattamento la percentuale di lesioni non guarite e delle ricadute era del 13% e 19% rispettivamente nei pazienti trattati con MAL PDT e del 2% e 4% nei pazienti trattati chirurgicamente. Il risultato cosmetico è risultato statisticamente superiore per il trattamento MAL PDT in tutte le valutazioni nel caso degli sperimentatori, e nelle valutazioni a 12 e 24 mesi nel caso dei pazienti.

I risultati dei tre studi comparativi non pubblicati, due in doppio cieco vs placebo e uno in aperto vs crioterapia, sono riportati in una review (8).

I 2 studi verso placebo hanno incluso in totale 131 pazienti affetti da carcinoma basocellulare nodulare, trattati con MAL PDT o placebo per 2 volte a intervalli di una settimana. Per assicurare comunque un trattamento adeguato ai pazienti, le lesioni sia risolte che non risolte venivano trattate chirurgicamente dopo 3 o 6 mesi. Una risposta completa è stata rilevata nel 73-79% delle lesioni per il trattamento MAL PDT e nel 21% per il trattamento con placebo. Il risultato cosmetico è stato valutato da buono ad eccellente nel 93-95% dei casi nei pazienti sottoposti a trattamento attivo. Lo studio in aperto ha arruolato 118 pazienti affetti da carci-

noma basocellulare superficiale trattati con MAL PDT (per una sola volta) o con un doppio ciclo di crioterapia. Dopo 3 mesi dal trattamento la percentuale di lesioni completamente guarite era simile con MAL PDT o crioterapia (97% vs 95%); a 12 mesi invece, la percentuale di ricadute era significativamente inferiore con MAL PDT (8% vs 16% con crioterapia). Un maggior numero di pazienti ha ottenuto un risultato cosmetico buono o eccellente con MAL PDT (89%) rispetto a crioterapia (50%).

Nel Settembre 2003 il comitato di esperti dermatologi della FDA ha deciso di non raccomandare l'approvazione del metilaminolevulinato per il carcinoma basocellulare nodulare primario; le motivazioni di tale decisione non sono state specificate, ma il comitato si è espresso favorevolmente sulla sicurezza del prodotto (9).

Tollerabilità

Gli effetti avversi del metilaminolevulinato sono essenzialmente limitati alle zone di applicazione (3, 4, 5). Sensazione di bruciore ed eritema, generalmente di modesta o moderata entità, si manifestano comunemente, ma si risolvono con rapidità. Edema e dolore localizzato si manifestano pure con una certa frequenza; meno comune è la manifestazione di prurito, infezioni locali e iper o ipopigmentazione delle zone trattate.

Conclusioni

Metilaminolevulinato è un agente fotosensibilizzante topico registrato per la terapia della cheratosi attinica e del carcinoma basocellulare superficiale e nodulare.

Agisce inducendo un accumulo selettivo di porfirine fotoattive intracellulari a livello delle lesioni trattate; dopo attivazione da parte di una opportuna sorgente luminosa le porfirine inducono la produzione di ossigeno singoletto, un composto altamente reattivo che danneggia vari compartimenti cellulari e in maniera particolare i mitocondri, con conseguente morte delle cellule malate.

Nella cheratosi attinica, la terapia fotodinamica con metilaminolevulinato si è dimostrata nettamente superiore al placebo e simile alla crioterapia nel risolvere le lesioni, con particolare efficacia per quelle più sottili. Il risultato cosmetico ottenuto è stato giudicato di buona o ottima qualità da sperimentatori e pazienti. Non sono disponibili studi di confronto con l'altra opzione farmacologica disponibile, il 5-fluorouracile topico.

Nel carcinoma basocellulare la terapia fotodinamica con metilaminolevulinato si è dimostrata superiore a placebo, simile alla crioterapia, ma inferiore al trattamento chirurgico nella guarigione delle lesioni sul breve periodo e nella percentuale di ricadute a 12 e 24 mesi. Nei casi di successo il risultato cosmetico rilevato era superiore rispetto a quello ottenuto con altre terapie. Recentemente il comitato di esperti dermatologi della FDA ha deciso di non raccomandare l'approvazione del metilaminolevulinato per questa patologia. La richiesta di registrazione per la cheratosi attinica non risulta ancora esaminata.

Il metilaminolevulinato appare ben tollerato; si possono

manifestare effetti dermatologici localizzati e autolimitanti in poco tempo.

Il ruolo del metilaminolevulinato rimane da accertare con altri studi di confronto e sembra ad oggi da riservarsi a quei

casi di cheratosi attinica in cui la sede delle lesioni richieda un risultato cosmetico particolarmente buono e al carcinoma basocellulare soltanto quando la terapia chirurgica non possa essere applicabile.

BIBLIOGRAFIA:

1. www.dermastudio.ch /dermatologia/tumori/maligni/cheratosi_attinica.htm (accesso il 01.10.04).
2. www.skincancerday.it/tumori/basocellulare.htm (accesso il 01.10.04).
3. Drugdex Micromedex 2004; vol. 21.
4. Pariser DM, et al. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-232.
5. Freeman M, et al. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 99-106.
6. Szeimies RM, et al. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258-262.
7. Rhodes LE, et al. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17-23.
8. Foley P. *J Dermatol Treat* 2003; 14 (Suppl 3): 15-22.
9. www.pressi.com/int/release/72938.html. (accesso il 01.10.04).

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO/g (prezzo al pubblico - IVA inclusa)
Metilaminolevulinato	Variabile a seconda delle lesioni	€ 242,00
5-fluorouracile	Variabile a seconda delle lesioni	€ 0,22

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

PARECOXIB

data valutazione 21.09.04

Specialità: Dynastat® (Pharmacia Italia)

Forma farmaceutica: 10 fl im/ev 20 mg
3 fl im/ev 40 mg

Prezzo € 121,01
€ 43,83

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

ATC: M01AH04

Categoria terapeutica: farmaci antinfiammatori e antireumatici - coxib

Fascia di rimborsabilità: C

Indicazioni ministeriali: trattamento a breve termine del dolore post-operatorio

Decisioni della CTR: farmaco NON INSERITO in PTORV

Commenti: il farmaco non ha mostrato nessun vantaggio in termini di efficacia nel ridurre il dolore post operatorio e nemmeno in termini di sicurezza. Attualmente l'uso del farmaco è raccomandato solo per brevi periodi e sono presenti in letteratura segnalazioni di gravi reazioni di ipersensibilità e cutanee a carico del valdecoxib, il suo metabolita attivo. La Commissione ritiene il rapporto costo/beneficio sfavorevole: il costo del farmaco è troppo elevato rispetto ai principali farmaci di confronto già presenti in Prontuario che, a differenza di parecoxib, sono classificati in fascia A.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Gli oppioidi, i FANS il paracetamolo e le tecniche di anestesia/analgesia loco-regionali rimangono ad oggi i punti cardine nel trattamento del dolore acuto. Le condizioni di dolore moderatamente severo o severo vengono trattate preferibilmente per via parenterale soprattutto nel caso in cui sia necessario un rapido inizio d'azione o la sommini-

strazione orale risulti inappropriata come nel caso del dolore post-operatorio, spesso associato a nausea e vomito (1). In Italia gli analgesici non oppioidi disponibili per via parenterale sono numerosi; di questi, sette (ketorolac, parecoxib, piroxicam, metamizolo, propacetamolo, nefopam, lisina acetilsalicilato) presentano la specifica indicazione "trattamento del dolore post-operatorio".

Parecoxib è un principio attivo approvato a livello Europeo con procedura centralizzata e disponibile in Italia solo da pochi mesi. Il composto rappresenta il profarmaco del valdecoxib, un inibitore specifico dell'enzima COX-2, e viene convertito in vivo ad opera degli enzimi microsomiali epatici nel composto attivo. Valdecoxib viene successivamente metabolizzato in composti inattivi ad opera del CYP P450.

Efficacia clinica

I principali studi clinici condotti con parecoxib riguardano il trattamento del dolore a seguito di interventi chirurgici dentali, ortopedici e ginecologici. Al momento risultano pubblicati solo 4 tra gli studi valutati dall'EMA all'atto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Nei vari studi i parametri di valutazione del dolore sono stati diversi; per l'end point primario è stata spesso valutata la differenza di intensità del dolore (PID), che confronta il dolore dopo l'assunzione dell'analgésico con quello registrato dal paziente al baseline. La scala analogica visiva (VAS) è stata spesso utilizzata come end-point secondario (1).

Chirurgia odontoiatrica

Due sono ad oggi gli studi pubblicati relativi alla chirurgia odontoiatrica (2,3). Entrambi gli studi sono monocentrici, randomizzati, in doppio cieco e double dummy e hanno confrontato parecoxib vs placebo e vs ketorolac, unico FANS disponibile negli USA per via parenterale. I pazienti arruolati erano adulti sani sottoposti a estrazione di almeno 2 terzi molari inclusi (almeno 1 dei quali mandibolare) che registravano dolore moderato-severo dopo l'intervento. Quando necessario i pazienti potevano assumere farmaci analgesici di supporto.

Il primo studio ha confrontato l'efficacia di parecoxib alle dosi di 20 mg e 40 mg somministrate im o ev verso ketorolac 60 mg im o placebo in singola dose in 304 pazienti sottoposti a chirurgia orale. L'intensità del dolore è stata valutata a intervalli ravvicinati fino a 24 h dopo l'intervento. L'analisi statistica di efficacia è stata effettuata sulla popolazione arruolata escludendo i pazienti che entro un ora avevano assunto un trattamento analgesico di supporto. Tutti i trattamenti attivi sono risultati statisticamente superiori al placebo in termini di intensità del dolore rispetto al baseline (PID; end point primario), di sollievo dal dolore (PR), velocità di inizio dell'effetto analgesico e durata dell'effetto. La tipologia di somministrazione di parecoxib non ha comportato differenze significative rispetto al valore medio di PID e PR. Entrambi i dosaggi di parecoxib sono risultati comparabili al ketorolac in termini di velocità di comparsa dell'azione, ma parecoxib 40 mg ha mostrato una durata d'azione maggiore ($p < 0.05$). Il tempo fino all'assunzione di altri antidolorifici è stato maggiore nel gruppo trattato con le formulazioni im di parecoxib rispetto a quelle ev. Si sottolinea che ben 222 pazienti (73% complessivamente nei 3 gruppi e così distribuiti: 94% nel gruppo placebo, 65% nel gruppo parecoxib e 84% nel gruppo ketorolac) hanno abbandonato lo studio prima del termine perché si è resa ne-

cessaria l'assunzione di una terapia analgesica di supporto entro 1 ora dalla somministrazione dei farmaci in studio. Sulla pubblicazione non viene specificato se un così alto numero di "drop out" abbia inficiato l'analisi statistica (2).

Il secondo studio, di dose-finding, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di parecoxib alle dosi 1, 2, 5, 10, 20, 50 e 100 mg vs ketorolac 30 mg e vs placebo somministrati per via endovenosa in singola dose in 457 pazienti.

End point primari di efficacia sono stati il sollievo dal dolore (PR), l'intensità del dolore rispetto al baseline (PID), il tempo necessario all'insorgere dell'effetto antidolorifico, il tempo necessario all'inizio della percezione di sollievo dal dolore e il tempo prima del ricorso a farmaci antidolorifici aggiuntivi. Misure secondarie di efficacia erano la valutazione globale e una indicazione di accettabilità del farmaco da parte del paziente.

I dosaggi compresi tra 20 e 100 mg di parecoxib hanno mostrato un'efficacia comparabile al ketorolac in termini di velocità di comparsa dell'azione (circa 11 minuti) analgesia e sensazione di sollievo dal dolore. Dosi inferiori ai 20 mg sono risultate sub-ottimali nel controllo del dolore, mentre sopra i 50 mg si registra un *plateau* dell'attività del farmaco. I dosaggi di parecoxib 50 e 100 mg sono stati significativamente superiori in termini di necessità di assumere altri analgesici e di durata d'azione. Infine in termini di giudizio da parte del paziente i due trattamenti sono risultati sovrapponibili ai dosaggi 50 e 100 mg; già a partire dal dosaggio di 5 mg di parecoxib, una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha dato un giudizio buono/eccezionale al trattamento rispetto al gruppo placebo (3).

In entrambi gli studi i farmaci sono stati ben tollerati con percentuali non differenti statisticamente dal gruppo placebo e la maggior parte degli eventi avversi è stata di grado lieve-moderato.

Chirurgia ginecologica

Un solo studio è ad oggi pubblicato relativo all'uso di parecoxib a seguito di un intervento chirurgico di isterectomia o miomectomia. Lo studio, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco ha confrontato l'efficacia di una singola dose per via endovenosa di parecoxib 20 mg, 40 mg, morfina 4 mg, ketorolac 30 mg e placebo in 202 pazienti che presentavano dolore moderato o severo a seguito dell'intervento. Gli autori dello studio giustificano la bassa dose di morfina utilizzata con la necessità di non causare eccessiva sedazione o euforia nel paziente tali da vanificare il disegno in doppio cieco. Tutti i trattamenti attivi sono risultati sovrapponibili in termini di velocità di insorgenza dell'effetto (10-23 min). Entrambi i FANS sono stati statisticamente superiori ($p < 0.05$) a morfina e placebo per la maggior parte delle misure di efficacia (PID, tempo intercorso prima dell'assunzione di altri farmaci analgesici, PR, valutazione globale da parte del paziente) (4).

Chirurgia ortopedica

L'unico studio pubblicato in chirurgia ortopedica è uno

studio randomizzato, in doppio cieco che ha valutato in 208 pazienti sottoposti a intervento sostitutivo del ginocchio, parecoxib 20 e 40 mg vs morfina 4 mg, ketorolac 30 mg e placebo somministrati per via endovenosa in singola somministrazione. L'inizio dell'effetto analgesico è stato simile per parecoxib 40 mg, ketorolac e morfina (11, 15 e 12 minuti rispettivamente) e significativamente più corto che per parecoxib 20 mg e placebo (27 e 31 min); relativamente alle misure di efficacia parecoxib 40 mg e ketorolac si sono dimostrati significativamente superiori agli altri gruppi. Come sottolineato dagli stessi autori la dose di morfina utilizzata è da considerarsi troppo bassa per produrre un effetto analgesico adeguato e ciò va tenuto in considerazione nell'analisi dei risultati (5).

Utilizzo di parecoxib nel dolore postoperatorio per ridurre la dose di morfina

Uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo ha valutato l'efficacia di parecoxib/valdecoxib nel ridurre l'utilizzo di morfina e oppioidi (end point primario) in pazienti sottoposti ad intervento di bypass coronario (CABG). Quattrocentosessantadue pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere parecoxib 40 mg ev ogni 12 ore per almeno 3 giorni dopo l'intervento e successivamente valdecoxib 40 mg/2die per os per un totale complessivo di 12 giorni di trattamento oppure placebo in aggiunta a trattamento analgesico standard (morfina autosomministrata al bisogno e successivamente codeina+paracetamolo per os). Nel gruppo trattato con parecoxib/valdecoxib si è registrato un significativo minor consumo di oppioidi nel periodo di studio. L'incidenza di eventi avversi registrati nei due gruppi non è risultata differente, ma va segnalata una maggior incidenza di eventi avversi gravi nel gruppo parecoxib/valdecoxib (19% vs 9.9%; $p=0.015$) e il verificarsi di 4 decessi nel gruppo sperimentale vs nessuno in quello di controllo. Tra gli eventi avversi si segnalano: infarto miocardico, infarto cerebrale, tromboembolismo polmonare, disfunzioni renali e soprattutto infezioni alla ferita sternale. Gli autori dello studio ne sottolineano alcuni limiti, tra i quali la bassa numerosità del campione, inadeguata a determinare la reale differenza in termini di eventi avversi gravi, l'utilizzo di un dosaggio standard e non basato sui bisogni del paziente di parecoxib/valdecoxib, l'arruolamento di pazienti secondo ristretti criteri di inclusione/esclusione che limita l'estendibilità dei dati (6).

Un secondo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha valutato la riduzione del consumo di morfina in 195 pazienti sottoposti ad artroplastica del ginocchio in anestesia spinale. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere parecoxib 20 o 40 mg o placebo per via endovenosa ogni 12 ore oltre alla somministrazione di morfina al bisogno. I due gruppi trattati con parecoxib hanno registrato una significativa riduzione del fabbisogno di morfina (15.6% nel gruppo 20 mg/2die e 27.8% nel gruppo 40 mg/2die; $p<0.05$) e i pazienti hanno segnalato un miglior

sollevio dal dolore. Tuttavia, come nello studio precedente, non sono state dimostrate diminuzioni nell'incidenza di eventi avversi associati all'uso di oppioidi e tale incidenza è stata simile nei due gruppi (7).

Un terzo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco ha randomizzato 201 pazienti sottoposti a artroplastica totale dell'anca a ricevere, oltre alla somministrazione di morfina al bisogno, parecoxib 20 mg o 40 mg oppure placebo dopo la fine dell'intervento, dopo 12 e dopo 24 ore. Come nello studio precedente il farmaco ha portato ad una significativa diminuzione del bisogno di morfina rispetto al placebo per attenuare il dolore postoperatorio e a un maggior sollievo del dolore riportato dai pazienti. In termini di eventi avversi nel gruppo parecoxib è stato segnalato una minor incidenza di vomito e febbre a seguito del minor utilizzo di oppioidi ($p<0.05$) (8).

Tollerabilità

Gli studi non hanno evidenziato differenze significative in termini di tollerabilità, anche gastrointestinale rispetto al ketorolac nonostante uno studio condotto su volontari sani ($n=94$) suggerisca una minor incidenza di lesioni endoscopiche a livello gastrico (9). Gravi reazioni di ipersensibilità e reazioni cutanee sono state segnalate a carico del valdecoxib, il metabolita attivo del parecoxib. A seguito di tali segnalazioni l'EMA e, successivamente, il Ministero della Salute Italiano hanno ritenuto importante comunicare che tale rischio è possibile anche con parecoxib visto che si tratta di un profarmaco (10); inoltre il farmaco è stato controindicato ai pazienti risultati allergici a sulfonamidi, poiché tale gruppo chimico è parte del principio attivo.

Conclusioni

Parecoxib non ha mostrato particolari vantaggi rispetto al confronto utilizzato (ketorolac) nel ridurre il dolore postoperatorio e nemmeno in termini di sicurezza. In Italia sono presenti altri FANS registrati per il dolore postoperatorio considerati meno gastrolesivi del ketorolac, ma non sono a disposizione studi di confronto con tali molecole. La maggior parte dei dati di efficacia proviene da studi in cui il farmaco è stato somministrato una sola volta o per brevi periodi. Per questo motivo l'EMA ne raccomanda l'utilizzo per brevi periodi (1).

Le gravi reazioni di ipersensibilità e le reazioni cutanee riportate a carico del valdecoxib, il metabolita attivo del parecoxib, hanno portato a una segnalazione di farmacovigilanza dell'EMA e del Ministero della Salute Italiano. Il costo del farmaco è nettamente superiore al ketorolac e non sembra risultare giustificato da benefici clinici (vd tabella).

Relativamente alla diminuzione delle dosi di morfina assunte dopo un intervento, il CPMP sottolinea che non è stato dimostrato se tale risparmio si traduca in un vantaggio in termini di riduzione di eventi avversi da morfina come nausea, vomito, costipazione e depressione respiratoria.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 EMEA Scientific Discussion. PARECOXIB (Dynastat®); CPMP/1166/02; 2004.
- 2 Daniels SE, et al. *Clin Ther* 2001; 23(7): 1018 – 1031.
- 3 Mehlich DR, et al. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1030 – 1037.
- 4 Barton SF, et al. *Anesthesiology* 2002; 97(2) :306 – 314.
- 5 Rasmussen GL, et al. *Am J Orthop* 2002; 31(6): 336 – 343.
- 6 Ott E, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(6): 1481 – 1492.
- 7 Hubbard RC, et al. *Br J Anaesth* 2003; 90(2): 167-172.
- 8 Malan TP, et al. *Anesthesiology* 2003; 98(4): 950 – 956.
- 9 Stoltz RR, et al. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (1): 65-71.
- 10 <http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdfocus.jsp?area=medicinali-farmaci&colore=3&id=221> (accesso il 04.01.05).

COSTI COMPARATIVI CON ANALGESICI NON OPIOIDI PRESENTI IN PTORV PER VIA PARENTERALE

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO
Parecoxib (im/ev)	40-80 mg / die	14,61-29,22 €
Ketorolac (im/ev)	30-90 mg / die	1,50-4,49 €
Indometacina (im/ev)	50-100 mg / die	0,86-1,71 €
Propacetamolo (im/ev)	1-2 g/da 1 a 4 volte al giorno	2,58-20,66 €
Ketoprofene (im/ev)	100-200 mg/ die	0,67-1,33 € (im) 0,78-1,57 € (ev)
Metamizolo (im/ev)	1-3 g al giorno	1,60-4,80 €
Diclofenac (im)	75-150 mg / die	0,48-0,96 €
Piroxicam (im)	20-40 mg / die	0,63-1,27 €
Ibuprofene (im)	400-800 mg / die	0,72-1,45 €

Prezzo da banca dati Farmadati novembre 2004

PEGFILGRASTIM

data valutazione 22.06.04

Specialità: Neulasta® (Amgen)**Forma farmaceutica:** 1 sir preriempita da 6 mg

Prezzo € 1.726,32

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

ATC: L03AA13**Categoria terapeutica:** citochine e immunomodulatori – fattori di stimolazione delle colonie**Fascia di rimborsabilità:** H**Indicazioni ministeriali:** riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).**Decisioni della CTR:** farmaco INSERITO in PTORV. Rivalutazione dei consumi a 6 mesi.**Commenti:** la Commissione evidenzia come la somministrazione monosettimanale semplifichi l'intervento sanitario e aumenti la compliance del paziente, ma come la formulazione giornaliera permetta di modulare il dosaggio del farmaco in funzione del grado di neutropenia del paziente. L'utilizzo di filgrastim non dovrebbe essere sostituito in toto da questo nuovo farmaco, bensì dovrebbe essere riservato a quei pazienti sottoposti a protocolli di trattamento che comportano neutropenie molto gravi. Si sottolinea tra l'altro come le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sconsiglino l'utilizzo routinario dei G-CSF associato alla chemioterapia e ne limitino l'impiego a particolari categorie di pazienti a rischio. La Commissione ha deciso, pertanto, di inserire il farmaco e di rivalutare a sei mesi i consumi delle formulazioni pegilata e non pegilata per verificarne l'impiego negli ospedali del Veneto.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Una delle principali complicanze della terapia antineoplastica riguarda la funzionalità del midollo osseo. La comparsa di questo effetto collaterale definisce in molti casi la dose massima tollerata dell'antiblastico contenuto in un dato schema terapeutico. La cinetica del ricambio di ciascuno degli elementi corpuscolati del sangue influenza la loro sensibilità alla chemioterapia ed è massima per i leucociti in quanto presentano il ricambio più rapido.

La neutropenia, quindi, è un evento avverso comune nei pazienti che ricevono chemioterapia mieloablativa. Spesso il quadro clinico si complica con la comparsa di neutropenia febbrile (NF), definita negli studi come febbre (T° orale $\geq 38.2^{\circ}\text{C}$) in pazienti con conta assoluta di neutrofili $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$. L'insorgenza di NF non solo comporta spesso l'ospedalizzazione del paziente, complicanze infettive e rischio di morte, ma anche la necessità di ridurre le dosi, con conseguente compromissione dell'efficacia della chemioterapia. La gestione della NF convenzionalmente include una copertura antibiotica empirica per tutta la durata della neutropenia; in associazione, i fattori stimolanti le colonie (CFS) possono essere impiegati per aumentare la produzione di polimorfonucleati a livello midollare (1). A tal proposito, le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2), riviste nel 2000, definiscono le condizioni in cui viene raccomandato l'uso di tali agenti, consigliandone un impiego circoscritto solo a casi particolari evidenziati in tabella 1.

I fattori stimolanti la crescita delle colonie oggi in commercio in Italia sono filgrastim, molgramostim, lenograstim, tutti caratterizzati da una breve emivita che determina la necessità di eseguire una somministrazione al giorno per via sottocutanea. Da poco tempo è a disposizione una nuova formulazione di G-CSF detta pegfilgrastim, approvata a livello europeo nel 2002, indicata nella riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie. Pegfilgrastim è stato ottenuto legando una molecola di polietilenglicole (PEG) al residuo metioninico N-terminale del filgrastim. Il legame alla molecola di PEG ne aumenta le dimensioni, ne riduce l'escrezione renale e rende l'eliminazione mediata dai neutrofili la principale via di escrezione della molecola dall'organismo ($t_{1/2} = 15 - 80 \text{ h}$). La riduzione della clearance renale determina un aumento della durata d'azione. Pegfilgrastim viene eliminato prevalentemente dai neutrofili e possiede, quindi, una clearance "autoregolata"; durante la neutropenia la concentrazione sierica di pegfilgrastim rimane elevata, ma, via via che la Conta Assoluta dei Neutrofili (CAN) aumenta, il farmaco viene eliminato più rapidamente e la sua concentrazione sierica diminuisce.

Efficacia clinica e tollerabilità

Ad oggi sono stati condotti **due studi multicentrici, di fase III, di non inferiorità** per valutarne l'efficacia e la sicurezza. Entrambi gli studi, randomizzati 1:1, in doppio cieco, hanno valutato pegfilgrastim vs filgrastim in pazienti con tumore al-

la mammella di stadio II ad alto rischio oppure stadio III o IV trattati con 4 cicli di chemioterapia a base di doxorubicina ($60 \text{ mg}/\text{m}^2$) + docetaxel ($75 \text{ mg}/\text{m}^2$) somministrati ogni 21 giorni. End point primario valutato era la durata della neutropenia di grado 4 (definita come $\text{CAN} < 0.5 \times 10^9/\text{l}$) al ciclo 1 di chemioterapia. L'ipotesi di non inferiorità tra i due prodotti era verificata se la differenza nella durata della neutropenia al ciclo 1 risultava minore di 1 giorno (intervallo di confidenza 95%). Parametri di efficacia secondari erano la durata della neutropenia di grado 4 nei cicli successivi, valore del nadir della CAN in ciascuno dei 4 cicli, la percentuale di incidenza di NF, il tempo necessario al ripristino dei valori di CAN. Le analisi di sicurezza si basavano sull'incidenza di eventi avversi, sulle eventuali variazioni dei parametri di laboratorio e sulla presenza di anticorpi verso il farmaco. Le analisi sono state condotte secondo una metodica "per protocollo" e secondo un'analisi "modified intention to treat"; essendo i risultati sovrapponibili, sono stati riportati dagli autori i valori relativi all'analisi "intention to treat" (3).

Il primo studio (4), pubblicato nel 2002, ha randomizzato 310 pazienti a ricevere al secondo giorno di ogni ciclo una singola dose sottocute di pegfilgrastim $100 \text{ mcg}/\text{kg}$ oppure filgrastim $5 \text{ mcg}/\text{kg}$ die fino a valori di $\text{CAN} \geq 10 \times 10^9/\text{l}$ o per più di 14 giorni in caso contrario.

L'incidenza di neutropenia di grado 4 è risultata sovrapponibile nei due gruppi in ogni ciclo con un trend a favore di pegfilgrastim. Anche la durata media della neutropenia di grado 4 al ciclo 1 (1.7 giorni per pegfilgrastim vs 1.8 per filgrastim) e nei cicli seguenti è risultata comparabile. Il profilo della CAN durante lo studio è risultato sovrapponibile nei due gruppi. Episodi di neutropenia febbrile sono stati meno frequenti nel gruppo pegfilgrastim (12% vs 7% al ciclo 1; per l'intera durata dello studio 18% vs 9%).

Il secondo studio (5), pubblicato nel 2003 ha randomizzato 157 pazienti a ricevere una dose fissa, non più quindi dipendente dal peso corporeo di pegfilgrastim (6 mg) al secondo giorno di ogni ciclo chemioterapico oppure filgrastim $5 \text{ mcg}/\text{kg}$ die come nello studio precedente. La dose fissa del farmaco doveva permettere, secondo gli autori dello studio, una maggior praticità d'uso da parte dei clinici, ed è stata scelta sulla base dei dati a disposizione di farmacocinetica e farmacodinamica. In questo studio i pazienti erano stratificati prima della randomizzazione anche in base al peso corporeo per valutare che il trattamento fosse adeguato nonostante la dose fissa di farmaco.

Anche in questo studio la durata media della neutropenia di grado 4 è risultata sovrapponibile nei due gruppi (1.8 giorni pegfilgrastim vs 1.6 giorni filgrastim al ciclo 1). L'incidenza di neutropenia di grado 4 in ogni ciclo non era diversa tra i due gruppi. Non sono state registrate differenze in termini di efficacia dovute al diverso peso corporeo dei pazienti. L'incidenza di neutropenia febbrile nel ciclo 1 è stata del 9% nel gruppo pegfilgrastim e 15% nel gruppo filgrastim; nel corso dello studio l'incidenza globale è stata rispettivamente del 13% vs 20% (differenze non significative).

In entrambi gli studi gli eventi avversi registrati sono stati so-

vrapponibili nei due gruppi e generalmente attribuibili alla concomitante chemioterapia. Il più frequente evento avverso correlato ai farmaci in studio è stato il dolore osseo (25% vs 26% nel primo studio e 37% vs 42% nel secondo studio per pegfilgrastim e filgrastim rispettivamente).

Uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase II (6) usato anch'esso a supporto per la registrazione, ha valutato pegfilgrastim (100 mcg/kg) vs filgrastim (5 mcg/kg/die) in 66 pazienti con linfoma Hodgkin o non Hodgkin refrattario o recidivo, trattati con un ciclo di chemioterapia ogni tre settimane a base di etoposide + metilprednisolone + cisplatino + citarabina. End point primario è stato definito come la durata della neutropenia di grado 4 durante il primo ciclo di terapia. End point secondari sono stati definiti come durata di neutropenia di grado 4 nei cicli seguenti, il profilo della CAN, il tempo necessario a ripristinare la conta dei neutrofili e la percentuale di neutropenia febbrile valutata ai cicli 1 e 2 in modo cumulativo. L'incidenza di neutropenia di grado 4 è risultata simile nei due gruppi e la durata media al ciclo 1 è stata di 2.8 giorni per pegfilgrastim e 2.4 per filgrastim. Anche nei cicli successivi i profili sono risultati sovrapponibili. Differenze non significative sono state registrate anche in termini di incidenza di neutropenia febbrile.

Si sottolinea che in nessuno degli studi descritti viene riportata la durata media del trattamento con filgrastim.

Conclusioni

Le linee guida ASCO riviste nel 2000 limitano il campo di impiego dei G-CSF a categorie ben precise di pazienti a rischio, mentre ne sconsigliano l'uso routinario associato alla chemioterapia.

I dati ad oggi a disposizione dimostrano una efficacia comparabile del nuovo prodotto pegfilgrastim rispetto a filgrastim. La possibilità di somministrare il G-CSF una sola volta per ogni ciclo di chemioterapia rappresenta senza dubbio un vantaggio in termini di compliance del paziente e di semplicità di intervento da parte dei sanitari. Va considerato d'altra parte la possibilità con l'uso di filgrastim di poter monitorare continuamente il grado di neutropenia del paziente e di variare quindi il dosaggio del farmaco sulla base dei parametri ematologici del singolo paziente.

Il prezzo del pegfilgrastim risulta confrontabile a quello di filgrastim se questo viene somministrato a dosaggio fisso di 5 mcg/kg/die per almeno 11 giorni (n° medio di giorni di trattamento riportato da "The Medical Letter 2002") (7).

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Harrison. *Principi di Medicina Interna* 2002. XV ed.
- 2 Ozer H, et al. *J Clin Oncol* 2000; 18 (20): 3558-3585.
- 3 EMEA Scientific Discussion. Neulasta (Pegfilgrastim) 2002; CPMP/2961/02.
- 4 Holmes FA, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20 (3): 727-731.
- 5 Green MD, et al. *Ann Oncol* 2003; 14: 29-35.
- 6 Vose JM, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21(3): 514-519.
- 7 Anonimus, *The Medicals Letter* 2002; 12: 54-55.

Tabella 1 - Linee guida ASCO 2000 relative all'uso dei G-CFS

- 1) Profilassi primaria: uso raccomandato solo nei pazienti con probabilità di neutropenia febbrile (NF) \geq 40% o pazienti in particolari condizioni (NF preesistente, comorbidità, infezioni in corso).
- 2) Trattamento di pazienti con febbre senza complicazioni e neutropenia: l'uso può essere considerato nei pazienti ad alto rischio di complicazioni a causa di infezioni (sepsi, polmonite, infezioni fungine) o altri fattori di rischio. Le linee guida pongono in evidenza comunque che ad oggi le evidenze scientifiche a supporto di questo impiego sono scarse.
- 3) Trattamento nel trapianto di cellule staminali da midollo osseo o sangue periferico: uso raccomandato per mobilitare le cellule staminali del midollo in trapianti autologhi, accelerare la ripresa mieloide, ridurre l'ospedalizzazione e i costi.
- 4) a) Leucemia mieloide acuta (AML): efficacia nel ridurre la durata della neutropenia dopo la chemioterapia di consolidamento per pazienti con AML in remissione.
b) Leucemia linfoblastica acuta (ALL): uso raccomandato nella ALL dopo i primi giorni di chemioterapia (induzione iniziale) o dopo il primo ciclo post remissione per diminuire la durata della neutropenia. Effetti sull'incidenza e durata dell'ospedalizzazione e sulle infezioni acquisite; nessun effetto dimostrato sulla sopravvivenza totale o sul tempo libero da progressione.
- 5) Uso in popolazioni pediatriche: le raccomandazioni sono sovrapponibili a quelle per gli adulti ma non ci sono ancora dati sicuri sulle dosi da utilizzare.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO	COSTO al pubblico per ciclo di terapia	COSTO per ciclo di terapia all'ospedale
Pegfilgrastim	6 mg al secondo giorno di ogni ciclo chemioterapico	€ 1.726,32	€ 910,00 prezzo ex factory IVA esclusa
Filgrastim	5 mcg/kg/die dal secondo giorno di ogni ciclo chemioterapico per 11 giorni **	€ 1.559,47-3.118,94 (1-2 fl/die a seconda del peso corporeo per 11 somministrazioni)	€ 944,90°-1.889,80 prezzo ex factory IVA esclusa

Prezzo da banca dati Farmadati novembre 2004

** Numero dei giorni medio da The medical letter 2002; 12:54-55.

RASBURICASE

data valutazione 04.02.04

Specialità: Fasturtec® (Sanofi Syntherlabo)

Forma farmaceutica: 1 flac ev 7.5mg
3 flac ev 1.5mg

Prezzo € 660,00

€ 528,00

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

ATC: V03AF07

Categoria terapeutica: sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici

Fascia di rimborsabilità: C

Indicazioni ministeriali: trattamento e profilassi dell'iperuricemia acuta, allo scopo di prevenire l'insufficienza renale acuta, in pazienti con neoplasie ematologiche maligne con cospicua massa tumorale e a rischio di lisi o riduzione tumorale rapida all'inizio di chemioterapia.

Decisioni della CTR: farmaco NON INSERITO in PTORV

Commenti: il farmaco è la forma ricombinante dell'Uricase, prodotto che è stato fino a qualche anno fa disponibile in Italia. Non esistono studi di confronto con la forma non ricombinante, né con l'allopurinolo (tranne un piccolo studio in aperto su 52 pazienti pediatrici) che rappresenta l'altra alternativa per il trattamento della profilassi dell'uricemia acuta. Il costo della forma ricombinante è circa 20 volte quello della forma non ricombinante ed il farmaco è stato classificato in classe C. La Commissione Regionale ha deciso di non inserire il prodotto nel Prontuario Ospedaliero Veneto, principalmente per la differenza di costo rispetto al farmaco fino ad ora utilizzato nei confronti del quale non ci sono vantaggi tali da giustificare la differenza di prezzo. Purtroppo la stessa ditta produttrice ha ritirato il farmaco capostipite Uricase e non è nemmeno disponibile in Italia l'allopurinolo per via parenterale. La Commissione autorizza, pertanto, gli ospedali a tenere una scorta di rasburicase necessaria per coprire una terapia di emergenza, da erogare su richiesta motivata per singolo paziente.

ANALISI DELLA LETTERATURA

In pazienti con malattie mieloproliferative o neoplasie ematologiche maligne si osserva un aumento del catabolismo degli acidi nucleici come risultato del turnover delle

cellule tumorali e dei regimi chemioterapici aggressivi. Questo comporta un aumento del metabolismo delle purine e un aumento dell'acido urico plasmatico, il prodotto finale del loro catabolismo. Con il termine "sindrome di

lisi tumorale” si definisce questo quadro terapeutico caratterizzato da iperuricemia severa, iperfosfatemia, iperkalemia, ipocalcemia fino a insufficienza renale acuta. La terapia standard per questa sindrome consiste nell'idratazione, nell'alcalinizzazione delle urine e nella somministrazione di allopurinolo.

L'allopurinolo blocca la formazione dell'acido urico inibendo l'enzima xantina ossidasi, ma non permette di eliminare l'acido urico già formato dall'organismo e determina un innalzamento dei suoi precursori (ipoxantina e xantina) anch'essi poco solubili nel sangue.

In alternativa all'allopurinolo, in Italia e in Francia era disponibile fino a qualche anno fa l'urato ossidasi (Uricase) enzima fornito in forma non ricombinante e ottenuto dall'*Aspergillus flavus*. La proteina, non presente nell'uomo, converte l'acido urico in una sostanza 5 volte più solubile (allantoina), facilmente eliminata per via renale.

Rasburicase è la forma ricombinante dell'enzima urato ossidasi prodotto da ceppi geneticamente modificati di *Saccharomyces cerevisiae*, e costituisce quindi un prodotto di II generazione rispetto alla preparazione dell'enzima non ricombinante.

Il dosaggio di rasburicase è di 0.2 mg/kg/die infuso per via endovenosa in 30' per ca. una settimana.

Efficacia clinica

Due studi di fase II non controllati sono stati condotti per validare il dosaggio di rasburicase nella prevenzione e nel trattamento dell'iperuricemia in pazienti con leucemia o linfoma.

Nel primo di questi studi (1), non controllato, il farmaco è stato somministrato per via endovenosa in 131 pazienti sotto i 20 anni affetti da leucemia o linfoma di nuova diagnosi. La somministrazione è durata per 5-7 giorni consecutivi ai dosaggi di 0.15 o 0.20 mg/kg/die. Con entrambi i dosaggi rasburicase ha prodotto una veloce e marcata riduzione dei livelli plasmatici di acido urico in tutti i pazienti. Il livello medio di acido urico a 4 ore dalla somministrazione è diminuito da 9.7 a 1mg/dl ($p=0.0001$) nei 65 pazienti che presentavano iperuricemia all'inizio della terapia e da 4.3 a 0.5 mg/dl ($p=0.0001$) nei restanti 66 pazienti.

Nonostante la somministrazione contemporanea di chemioterapie citoreduttive, la concentrazione plasmatica di acido urico rimaneva bassa durante il trattamento con rasburicase (media giornaliera 0.5 mg/dl).

La concentrazione sierica di fosforo è risultata decrescere significativamente dal 4° giorno di trattamento in pazienti che presentavano iperuricemia ($p=0.0003$) ed è scesa a livelli normali in tutti i pazienti entro 48 ore dopo la fine del trattamento. La concentrazione di creatinina è diminuita significativamente dopo un giorno di trattamento in pazienti con o senza iperuricemia ($p=0.0003$ e $p=0.02$ rispettivamente).

La tossicità del principio attivo è risultata trascurabile e nessun paziente ha richiesto una dialisi.

Il secondo studio (2), sempre **non controllato** e non an-

cora pubblicato, ha valutato l'efficacia di rasburicase 0.15 mg/kg/die in 107 pazienti con neoplasia ematologica maligna. L'assunzione del farmaco ha portato alla normalizzazione della concentrazione di acido urico entro 48 ore dalla prima somministrazione di rasburicase nel 99% dei pazienti.

L'unico studio di fase III (3) al momento disponibile, **randomizzato e in aperto**, ha confrontato l'efficacia di rasburicase (0.20 mg/kg/die ev) vs allopurinolo (300 mg/m² os divisi in tre somministrazioni/die) in 52 pazienti pediatrici con leucemia o linfoma ad alto rischio di sviluppare una sindrome di lisi tumorale. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una terapia in aperto di 5-7 giorni con uno dei due agenti ipouricemizzanti durante la chemioterapia.

L'obiettivo primario è stato paragonare l'abbassamento dei livelli plasmatici di acido urico durante i primi 5 giorni di chemioterapia citoreduttiva. L'end point primario di efficacia è stato misurato in termini di area sotto la curva che quantifica la concentrazione di acido urico plasmatica durante le prime 96 ore dopo l'inizio del trattamento (AUC_{0-96}). In un'analisi "intention to treat" il valore medio di AUC è stato 128 +/- 70 mg x dl/ora per il gruppo rasburicase e 329 +/- 129 mg x dl/ora per il gruppo allopurinolo ($p<0.0001$). Per quanto riguarda la rapidità di controllo dell'uricemia, dopo 4 ore dalla prima dose, nei pazienti randomizzati a ricevere rasburicase o allopurinolo è stata registrata una riduzione dei livelli plasmatici di acido urico dell'86% e del 12% rispettivamente ($p<0.0001$) rispetto ai livelli iniziali (end point secondario).

La numerosità del campione era troppo piccola per riuscire a determinare una differenza nell'incidenza di insufficienza renale. Nel gruppo allopurinolo un paziente di 12 anni con linfoma di Burkitt allo stadio IV, ha richiesto emodialisi durante il periodo di studio, mentre nel gruppo rasburicase una paziente di 15 anni con insufficienza renale al baseline ha migliorato le condizioni renali durante la terapia senza bisogno di dialisi o emofiltrazione. Per valutare meglio la relazione tra funzione renale e trattamento assunto sono stati analizzati i livelli di creatinina durante le prime 96 ore di terapia nei pazienti iperuricemici. I pazienti nel gruppo rasburicase presentavano al baseline un valore di creatinina del 144% rispetto alla media definita in base a età/sexo e dopo i primi 4 giorni i livelli sono scesi al 102%; nel gruppo allopurinolo invece i valori sono peggiorati dal 132% al 147%.

Due pazienti sono morti durante il periodo di studio nel gruppo allopurinolo, ma i decessi non sono stati ritenuti correlati al farmaco somministrato. La terapia è stata sospesa in un paziente nel gruppo rasburicase a causa di emolisi. La coagulopatia intravascolare disseminata di questo paziente si è risolta con la sospensione del trattamento.

Tollerabilità

In tutti gli studi di fase II e III rasburicase è stato sommi-

nistrato assieme alla chemioterapia rendendo a volte difficile stabilire la relazione causa-effetto degli eventi avversi registrati.

Rasburicase è stato generalmente ben tollerato e gli eventi avversi registrati erano di grado lieve-moderato. Il 2% dei pazienti trattati ha manifestato rash cutanei. Broncospasmo, nausea, vomito ed emolisi hanno avuto un'incidenza minore.

Circa il 10% dei pazienti trattati ha sviluppato anticorpi verso rasburicase, senza evidenti eventi avversi associati. Ulteriori dati sono necessari per capire se successive somministrazioni a pazienti che hanno sviluppato anticorpi può portare a fenomeni di ipersensibilità o può limitare l'utilizzo clinico del farmaco (4,5).

Conclusioni

Sulla base degli studi a disposizione, di bassa numerosità e in un solo caso randomizzato e controllato, si può affermare che rasburicase ha dimostrato di ridurre la concentrazione di acido urico in maniera rapida nei pazienti con neoplasie ematologiche maligne a rischio di sindrome da lisi tumorale. Tuttavia, non sono disponibili studi che dimostrino alcuna differenza fra allopurinolo e rasburicase nell'incidenza di insufficienza renale, né in

complicazioni metaboliche e morbilità dovuta a sindrome da lisi tumorale. Infatti, l'unico studio di fase III in confronto ad allopurinolo risulta troppo piccolo per dimostrare tali differenze. Non esistono quindi studi randomizzati di dimensioni adeguate che ne abbiano dimostrato la superiorità né rispetto ad allopurinolo né rispetto a uricase.

Il CPMP sottolinea la necessità di condurre un ulteriore studio comparativo per definire i ruoli di allopurinolo e rasburicase nel trattamento dei pazienti adulti con linfoma.

In Italia l'uricase (commercializzato dalla stessa ditta che produce rasburicase) è stato ritirato dal commercio per decisione della medesima. Deve essere segnalato che il costo giornaliero del rasburicase è di circa 1300 €, enormemente più elevato rispetto ad uricase alternativa ev presente in Italia al momento della commercializzazione (circa 70 €).

Il farmaco è, peraltro, registrato esclusivamente per i pazienti con neoplasie ematologiche maligne, in quanto studiato solo in questa popolazione; viceversa uricase e allopurinolo sono stati registrati per l'indicazione più allargata al trattamento delle iperuricemie nelle diverse tipologie di pazienti.

BIBLIOGRAFIA:

1 Pui CH, et al. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 697-704.
2 EMEA *Scientific discussion* FASTURTEC (Rasburicase). 2001; CPMP/4379/00.

3 Goldman SC, et al. *Blood* 2001; 97(10):2998-3003.
4 Easton J, et al. *Pediatric Drugs* 2001; 3(6): 433-437.
5 Pui CH, et al. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(4): 433-442.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO	COSTO/DIE
Rasburicase	0,2 mg/kg/die per 5-7 giorni	€ 1.320,00 per un uomo di 70 kg (1 ciclo è di 5-7 giorni)
Allopurinolo os [#]	600 mg/die	€ 0,17 (il ciclo di trattamento inizia 3 giorni prima della terapia citotossica, continua durante il trattamento. Se necessario si può continuare anche dopo il trattamento citotossico con un dosaggio di 300 mg/die)
Uricase [§]	1-2 fl/die per 10-12 giorni	€ 35,81-71,61 (1 ciclo è di 10-12 giorni)

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

[#] Allopurinolo in fiale ev (1g ogni fiala) è in vendita solo all'estero (costo: € 64,50; spese di trasporto € 25,00, IVA 10%). Il dosaggio riportato per la via endovenosa nella bancadati Micromedex è 200-400mg/m²/die.

[§] Il farmaco è stato ritirato dal commercio per decisione della ditta (la stessa che produce ora rasburicase), il prezzo si riferisce al momento del ritiro dal commercio.

VALGANCICLOVIR

data valutazione 23.03.04

Specialità: Darilin® (Recordati)
Valcyte® (Roche)

Forma farmaceutica: 60 cpr riv 450 mg

Prezzo € 2190,00

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2004

ATC: J05AB14

Categoria terapeutica: nucleosidi e nuclotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa

Fascia di rimborsabilità: A

Indicazioni ministeriali: valganciclovir è indicato per il trattamento di induzione e mantenimento della retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti con immunodeficienza acquisita (AIDS).

Decisioni della CTR: farmaco INSERITO in PTORV con NOTA

Nota: limitatamente all'indicazione retinite da CMV in pazienti con AIDS su richiesta motivata per singolo paziente esclusivamente da parte dei reparti di Malattie Infettive.

Commenti: il farmaco viene inserito esclusivamente per i pazienti con AIDS che presentano retinite da CMV in quanto è l'unica indicazione per la quale è stato studiato e conseguentemente registrato. Si sottolinea peraltro che non ci sono ancora disponibili studi sul lungo periodo.

Il costo del trattamento per os è di circa 14.600 euro con valganciclovir mentre è di 9500 euro con ganciclovir ev. Nei pazienti trapiantati (indicazione per la quale non è ancora registrato) non ci sono dati di letteratura a supporto dell'utilizzo e l'unica alternativa disponibile, dato il ritiro dal commercio della formulazione per os, rimane la terapia endovenosa con ganciclovir.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Il citomegalovirus è il più grande rappresentante della famiglia degli herpes virus. Nei soggetti immunocompetenti l'infezione è spesso lieve o asintomatica e induce la formazione di anticorpi in grado di reagire a successive esposizioni.

Nei soggetti HIV positivi con conta dei CD4⁺ inferiore alle 50 cellule/mm³ l'infezione da CMV si estrinseca in una serie di manifestazioni cliniche importanti, inclusa una retinite che pone seriamente a rischio la vista e deve essere obbligatoriamente trattata (1).

La terapia della retinite da citomegalovirus si è avvalsa fino ad ora principalmente di due farmaci, ganciclovir e foscarnet, di efficacia comparabile e diversi profili di tollerabilità (ganciclovir provoca neutropenia mentre foscarnet è nefrotossico). Lo svantaggio della terapia con questi due agenti consiste principalmente nella via di somministrazione: entrambi necessitano di infusione endovenosa, con frequenza bigiornaliera nel corso delle prime 2-3 settimane di trattamento e monogiornaliera nel mantenimento (2). La terapia può essere sospesa soltanto se il paziente raggiunge e mantiene un livello di CD4⁺ superiore alle 100-150 cellule/mm³ per 3-6 mesi (3).

Il ganciclovir orale è mal assorbito e meno efficace rispetto

alla terapia parenterale e i pazienti recidivano più precocemente. Si segnala peraltro che le ditte produttrici lo hanno ritirato dal commercio.

Valganciclovir è un profarmaco del ganciclovir somministrabile per via orale e idrolizzato dalle esterasi intracellulari e dalle cellule della mucosa intestinale in ganciclovir. Ganciclovir viene successivamente fosforilato a ganciclovir trifosfato e compete con il deossiguanosintrifosfato per la DNA polimerasi, inibendo così la sintesi del DNA virale (3).

La biodisponibilità di valganciclovir dopo somministrazione orale è pari al 60% di quella di ganciclovir parenterale e dieci volte superiore a ganciclovir orale; essa aumenta in presenza di cibo. Una dose di 900 mg di valganciclovir per os produce livelli ematici di ganciclovir pari a 5mg/kg di ganciclovir somministrato per via parenterale.

Il tempo di picco è compreso in un intervallo tra 1 e 3 ore. L'emivita del metabolita ganciclovir è di circa 4 ore, come dopo somministrazione parenterale. Valganciclovir viene escreto per via renale come ganciclovir attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubolare attiva: nei pazienti con insufficienza renale il dosaggio deve pertanto essere aggiustato (4).

Efficacia clinica

È disponibile **un solo trial comparativo** (5) verso ganciclovir, che ha arruolato 160 pazienti con AIDS e retinite da CMV di nuova diagnosi randomizzati a ricevere valganciclovir 900 mg bid per tre settimane (terapia di induzione) e 900 mg die per una ulteriore settimana o ganciclovir 5 mg/kg bid per tre settimane e poi 5 mg/kg die per 1 settimana. Il trial era in aperto, ma i risultati, misurati attraverso fotografie della retina, venivano valutati da ricercatori in cieco. L'end point primario era costituito dalla misura della progressione della retinite alla quarta settimana, mentre l'end point secondario era definito come una risposta soddisfacente al trattamento di induzione. Le analisi sono state effettuate sia "per protocollo" che "intention to treat" e hanno portato ai medesimi risultati.

Dopo quattro settimane di trattamento, 7/70 pazienti assegnati a ganciclovir (10%) e 7/71 pazienti trattati con valganciclovir presentavano progressione della malattia (differenza non statisticamente significativa). Una risposta soddisfacente alla terapia di induzione veniva ottenuta in 47/61 pazienti (77.0%) trattati con ganciclovir e in 46/64 pazienti (71.9%) trattati con valganciclovir: anche questa differenza non era statisticamente significativa.

Questo **studio è stato poi continuato** somministrando a tutti i pazienti valganciclovir 900 mg die come terapia di mantenimento; è stato misurato il tempo alla progressione.

I pazienti originariamente assegnati a ganciclovir hanno mostrato un tempo mediano alla progressione di 125 giorni, mentre per quelli originariamente assegnati a valganciclovir tale periodo è stato di 160 giorni.

Nel corso dello studio il 19% dei pazienti trattati con valganciclovir hanno manifestato diarrea contro il 10% dei pazienti trattati con ganciclovir ($p=0.11$); l'altro effetto collaterale comunemente rilevato con ganciclovir, la neutropenia, si è manifestato in percentuali sovrapponibili nei due gruppi. Nel corso della prosecuzione dello studio il 24% dei pazienti hanno manifestato neutropenia.

Tollerabilità

Uno studio di safety non controllato ha arruolato 212 pazienti affetti da virus HIV e da retinite da citomegalovirus (6). I pazienti, che avevano tutti già ricevuto un trattamento per la retinite da CMV con un altro agente antivirale per almeno 4 settimane, hanno ricevuto valganciclovir 900 mg bid per 21 giorni e successivamente valganciclovir 900 mg die continuativamente.

Al momento dell'analisi dei dati, l'81% dei pazienti aveva ricevuto più di 6 mesi di terapia e il 54% più di un anno di te-

rapia. Il tempo mediano di esposizione a valganciclovir orale dei 212 pazienti è stato di 372 giorni. Sessantacinque pazienti (31%) complessivamente hanno sospeso la terapia: le ragioni erano la tollerabilità (9%), il decesso (8%), la sospensione volontaria del trattamento (5%), una risposta terapeutica insufficiente (4%) o altre motivazioni.

Tra gli eventi avversi manifestatisi il più comune è stato la diarrea (35%), seguita da nausea (23%), febbre (18%), neutropenia (18%) e candidiasi orale (17%). I pazienti con $CD4^+ < 50$ cellule mm^3 hanno sperimentato eventi avversi con maggior frequenza. Tra i decessi verificatisi, 3 sono stati considerati correlabili a valganciclovir.

Tutti gli eventi riportati presentano un'incidenza sovrapponibile a quella riscontrata con ganciclovir orale ed endovenoso eccezion fatta per la diarrea, più frequente con le forme orali di entrambi i principi attivi e per la candidiasi orale, che in questo studio si è manifestata con maggior frequenza rispetto all'atteso: le ragioni di questa differenza non sono peraltro note.

Conclusioni

Valganciclovir, profarmaco del ganciclovir, rappresenta una novità nella terapia della retinite da citomegalovirus nei pazienti HIV positivi, poiché può venire somministrato per via orale in soggetti che abbisognano di un trattamento continuativo. Gli studi di cinetica hanno dimostrato come la bisomministrazione giornaliera di valganciclovir nel corso della terapia di induzione e la monosomministrazione nel mantenimento inducano livelli ematici simili a quelli ottenuti con ganciclovir parenterale.

Il solo studio comparativo verso ganciclovir parenterale mostra una sostanziale sovrapponibilità di efficacia tra i due farmaci dopo un mese di terapia. Non sono disponibili dati sul lungo periodo.

Anche la tollerabilità dei due composti risulta essere sovrapponibile, con diarrea, nausea e neutropenia tra gli eventi avversi più frequenti.

Rispetto alla formulazione orale di ganciclovir, con valganciclovir si sono osservati con maggior frequenza casi di candidiasi orale, di cui peraltro non si conosce la causa.

Si segnala che valganciclovir è registrato solo nei casi di retinite da citomegalovirus in pazienti con AIDS, viceversa ganciclovir, è registrato anche nella prevenzione delle infezioni da CMV nei pazienti trapiantati. Peraltro, bisogna sottolineare che le ditte produttrici (le stesse che producono valganciclovir) stanno ritirando dal commercio la formulazione orale di ganciclovir.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Currant M. et al *Drugs* 2001; 61(8): 1145-1150.
- 2 AA VV *Prescr Int* 2003; 12 (66): 133-135.
- 3 Segarra-Newnham M. et al. *Pharmacotherapy* 2002;

22(9): 1124-1128.

- 4 *Drugdex Micromedex* 2004; Vol 119 (*Valganciclovir*).
- 5 Martin DF, et al. *N Engl J Med* 2002; 346; 1119-1126.
- 6 Lalezari J, et al. *JAIDS* 2002; 30(4): 392-400.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDE TECNICHE	COSTO/DIE per un uomo di 70 kg	COSTO/6 MESI Per un uomo di 70 kg
Valganciclovir	900 mg/2die os (primi 21gg) 900 mg/die os (mantenimento)	146 € (terapia iniziale) 73 € (mantenimento)	14.673,00 €
Ganciclovir*	5 mg/kg/2die ev (primi 14-21gg) 1.000 mg/3die os (mantenimento)	95,86 € (terapia iniziale) 67,29 € (mantenimento)	12.512,18- 12.712,17 €
Ganciclovir	5 mg/kg/2die ev (primi 14-21gg) 5 mg/kg/die ev (mantenimento)	terapia iniziale 2 fl/die 95,86 € mantenimento 1 fl/die 47,93 €	9298,42- 9633,93 €

Prezzo da banca dati Farmadati novembre 2004

* Farmaco ad esaurimento scorte per decisione del produttore.

La Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (CND)

Dall'ottobre 2004 è presente sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it>) la prima stesura della **Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici (CND)**, elaborata dalla *Commissione Unica sui Dispositivi (CUD)*.

La CUD ha ritenuto necessario elaborare e predisporre una codifica unica a livello nazionale per raggruppare i dispositivi in categorie omogenee di prodotti, ovvero in categorie di dispositivi destinati ad effettuare un intervento diagnostico o terapeutico simile.

Il principale vantaggio che deriva da una classificazione dei dispositivi in classi omogenee è la possibilità di scambiare informazioni, con un linguaggio comune, tra tutti i soggetti che si occupano o gestiscono il settore dei dispositivi medici (DM).

La CND consentirà, inoltre, di monitorare in maniera più efficace sia il consumo che l'uso dei dispositivi, permettendo anche una migliore valutazione degli incidenti comparativamente a singole tipologie nell'ambito della vigilanza.

Questo faciliterà e renderà più trasparenti i processi d'acquisto da parte del Sistema Sanitario Nazionale in quanto permetterà la definizione di prezzi di riferimento per classi e sottoclassi omogenee.

In questi ultimi anni l'interesse verso il settore dei dispositivi medici è aumentato a causa della continua evoluzione tecnologica, che ha portato il dispositivo medico a ricoprire un ruolo importante nella terapeutica e diagnostica clinica, fino a sostituire o ad affiancare la terapia farmacologica con la creazione di nuove metodologie chirurgiche, in molti casi meno invasive.

La realtà dei dispositivi medici comprende numerosissime tipologie di prodotti con le più svariate applicazioni cliniche e diversificati livelli di criticità.

La necessità di avere una chiara conoscenza del settore e di poter confrontare fra loro, anche per i riflessi economici, famiglie di dispositivi omogenee per tipologia ed utilizzo, ha indotto ad istituire, con la legge 27 dicembre 2002 n. 289 art.57, la *Commissione Unica sui Dispositivi Medici (CUD)*, equivalente alla Commissione Consuntiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA per i farmaci (ex CUF).

Una delle finalità che il Ministero intende perseguire con l'apporto tecnico della CUD è la pubblicazione e l'aggiornamento di un *Repertorio Unico dei Dispositivi Medici*, strumento essenziale per approfondire la conoscenza dei dispositivi sia dal punto di vista scientifico che economico, portando i DM sullo stesso piano di valutazione del farmaco attraverso strumenti e percorsi tecnici di intervento idonei e similari.

La predisposizione del repertorio unico ha richiesto come primo step la definizione di una codifica nazionale, la Classificazione CND, che rappresenta uno strumento dinamico, mantenuto aggiornato dal Ministero della Salute, tenendo presente la continua evoluzione tecnologica e le nuove immissioni nel mercato di dispositivi.

La necessità di disporre di un nuovo tipo di classificazione deriva dal fatto che gli altri sistemi esistenti ed utilizzati in Europa e nel mondo, la classificazione GMDN o la EGAR, pur garantendo un'estesa copertura di prodotti,

non permettono di raggruppare i dispositivi in categorie omogenee e cioè in categorie di dispositivi destinati ad effettuare un intervento diagnostico o terapeutico simile.

La CND classifica tutti i dispositivi medici in commercio in Italia definiti tali dall'art.1 del D.L. n°507 del 14.12.1992 (direttiva 90/385/CEE) e dall'art.1 del D.L. n°46 del 24.12.1997 (direttiva 93/42/CEE) e cioè:

- dispositivi attivi e non attivi
- dispositivi impiantabili non attivi
- dispositivi impiantabili attivi (CEE 385/90 e D.L.vo 507/92)
- dispositivi su misura
- accessori.

Pur rientrando tra i dispositivi medici, non sono ricompresi in questa prima versione i dispositivi medico-diagnostici in vitro (D.L. 332/2000), che saranno invece oggetto di una analisi e classificazione successiva.

Sono inoltre esclusi dalla presente classificazione, perché non ricompresi nella normativa:

- medicinali (D.L. 178/91);
- prodotti cosmetici (D.L. 713/86);
- sangue umano e suoi derivati;
- organi, tessuti o cellule di origine umana e prodotti comprendenti o derivati da tessuti o cellule di origine umana;
- organi, tessuti o cellule di origine animale, salvo che il dispositivo non sia fabbricato utilizzando tessuto animale reso non vitale o prodotti non vitali derivati da tessuto animale;
- dispositivi di protezione individuale (D.L. 475/92).

La 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 in *Categorie, Gruppi e Tipologie*.

Le tipologie raggiungono diversi livelli di dettaglio e all'interno dell'ultimo livello sono raggruppati dispositivi medici omogenei.

È possibile, sulla base di nuove conoscenze, che si renda necessario approfondire ulteriormente il livello di dettaglio creando ulteriori tipologie, senza per questo modificare la struttura esistente.

La CND comprende **22 categorie** anatomico/funzionali contraddistinte da una lettera dell'alfabeto. Le categorie hanno come criterio di classificazione quello di contenere dispositivi utilizzati su uno specifico apparato, distretto o organo anatomico o in sostituzione di essi, oppure dispositivi caratterizzati da una affinità di utilizzo, destinazione d'uso o di metodica clinica (tabella 1).

I **122 gruppi anatomico/funzionali** sono e rappresentano le varie differenziazioni in cui si distinguono i dispositivi contenuti nelle categorie. Sono contraddistinti da un numero a due cifre da 01 a 99 per ognuna delle categorie. Con il numero 90 sono stati individuati i gruppi contenenti dispositivi con caratteristiche varie non riconducibili ai gruppi già esistenti.

Le **tipologie** comprendono specifiche espansioni con più livelli di dettaglio (I, II, III, IV e V). La suddivisione "Altri" con il numero 99 nel I livello di dettaglio viene riservata a dispositivi non ricompresi nelle tipologie già esistenti e da riclassificare nei successivi aggiornamenti. Gli accessori si troveranno collegati al dispositivo a cui sono destinati dal fabbricante per consentirne l'utilizzazione.

Nella scelta del livello di dettaglio è stato seguito il principio di definire quanto più possibile classi di prodotti omogenei, senza peraltro arrivare all'estremo della specificazione che avrebbe portato a classi con un unico prodotto.

Tabella 1: Le 22 categorie di Dispositivi Medici

Cat. DM	Descrizione
A	Dispositivi da somministrazione, prelievo e raccolta
B	Dispositivi per emotrasfusione ed amatologia
C	Dispositivi per apparato cardiocircolatorio
D	Disinfettanti, antisettici e proteolitici
E	Dispositivi per endoscopia
F	Dispositivi per dialisi, emofiltrazione ed emo diafiltrazione
G	Dispositivi per apparato gastrointestinale
H	Dispositivi da sutura
J	Dispositivi impiantabili attivi
K	Dispositivi per chirurgia mini-invasiva ed elettrochirurgia
L	Strumentario chirurgico pluriuso o riutilizzabile
M	Dispositivi per medicazioni generali e specialistiche
N	Dispositivi per il sistema nervoso e midollare
P	Dispositivi protesici e prodotti per osteosintesi
Q	Dispositivi per odontoiatria, oftalmologia e otorinolaringoiatria
R	Dispositivi per apparato respiratorio e anestesia
S	Prodotti per sterilizzazione
T	Dispositivi di protezione e ausili per incontinenza
U	Dispositivi per apparato urogenitale
V	Dispositivi vari
Y	Ausili per persone disabili
Z	Apparecchiature sanitarie

La classificazione CND è stata resa disponibile *on line*, affinché gli esperti delle regioni, delle aziende sanitarie e delle associazioni interessate possano formulare osservazioni o proporre eventuali **modifiche o integrazioni**, inviandole per posta ordinaria al seguente indirizzo:

*Ministero della Salute
Dipartimento dell'Innovazione
Direzione generale dei farmaci e dei dispositivi medici
Ufficio III
Viale della Civiltà Romana, 7
00144 Roma*

Le sperimentazioni cliniche con dispositivi medici: cosa c'è da sapere

L'obiettivo generale della sperimentazione clinica controllata è quello di condurre un "esperimento" su una nuova tecnologia, ai fini di definirne il profilo di efficacia, sicurezza e convenienza nei confronti della miglior terapia disponibile nella pratica medica. Il tutto deve essere condotto salvaguardando i diritti del paziente sperimentato e deve utilizzare una metodologia rigorosa che assicuri l'attendibilità dei risultati. Questi presupposti costituiscono le basi della ricerca clinica controllata, che da più di cinquant'anni definisce in campo farmacologico superiorità e differenze fra vecchi e nuovi farmaci.

Lo scenario di ricerca dei dispositivi medici, per diversi motivi, non si è finora sviluppato secondo questi canoni. Si possono in questo senso individuare quattro aree nelle quali esso si differenzia da quello sui farmaci:

- la metodologia della ricerca;
- la legislazione di riferimento;
- le procedure amministrative implementate;
- la formazione degli operatori.

La metodologia della ricerca: carenze ed ostacoli

Le carenze e gli ostacoli metodologici incontrati nella conduzione di sperimentazioni cliniche non con farmaci sono evidenti.

Trial clinici randomizzati sono spesso più facili da condurre per trattamenti farmacologici per una serie di accorgimenti metodologici che risultano più agevoli da implementare (standardizzazione del dosaggio, misurazione della compliance, produzione di placebo identici al trattamento sperimentale, cecità del paziente, del medico e del valutatore dell'esito, etc). Per i trattamenti non farmacologici, fra cui i dispositivi medici, è spesso difficile, sia eticamente che tecnicamente, effettuare, ad esempio, un intervento chirurgico fittizio.

In più, al contrario di quanto succede per i farmaci, per gli interventi non farmacologici l'operatore sanitario costituisce parte integrante del trattamento: il successo del trattamento stesso dipende dall'abilità dell'operatore, dalla sua esperienza e dal suo entusiasmo. Variazioni nelle capacità dell'operatore nei diversi bracci di intervento può essere erroneamente confuso con l'effetto del trattamento stesso (1).

Infine, i trattamenti non farmacologici sono spesso difficili da standardizzare, e modifiche nella tecnica possono verificarsi man mano che la procedura si perfeziona.

La tecnologia implicata e l'invasività rende molto spesso impossibile condurre sperimentazioni con dispositivi medici di fasi precoci su volontari sani.

Altro ostacolo di tipo etico è quello di poter utilizzare il

modello precedente del dispositivo come controllo quando questo si differenzia solamente per modifiche puramente tecniche, che si possono già a priori definire dei miglioramenti.

Un altro elemento comune è costituito dal fatto che, al momento del test sull'uomo, scarsi (o inesistenti) sono i dati preliminari preclinici sull'animale. Difficile è, quindi, stabilire in maniera circostanziata il rapporto rischio/beneficio del nuovo dispositivo al momento di utilizzarlo nell'uomo.

Per tutte queste motivazioni la qualità della ricerca clinica, e di conseguenza, delle pubblicazioni scientifiche su studi con dispositivi medici, risulta più scadente rispetto a quella con farmaci.

Una recente review della letteratura ha analizzato le differenze metodologiche esistenti fra i trial clinici con oggetto i trattamenti farmacologici per l'osteoartrite dell'anca e del ginocchio e i trial clinici con oggetto i trattamenti non farmacologici (2). È risultato che i report sui trattamenti non farmacologici presentano complessivamente un indice qualitativo più basso; inoltre, gli studi non farmacologici prevedono più raramente un trattamento in cieco, sia dei pazienti che dei valutatori (medici).

La qualità inadeguata e la scarsità dei dati di efficacia sui dispositivi medici è anche ampiamente documentata quando agenzie governative, come il Medicare negli USA (3), si trovano a dover prendere delle decisioni su quali procedure rimborsare. La scarsità di dati a fronte di un costo rilevante per la società fa riflettere sulla necessità di condurre sperimentazioni cliniche di buona qualità.

La legislazione

Le indicazioni principali sulla conduzione delle sperimentazioni cliniche con dispositivi medici previste dalla legislazione vigente sono riportate nel Box.

Box - La legislazione sulle sperimentazioni cliniche con dispositivi medici: elementi chiave.

I documenti ufficiali

I documenti ufficiali di riferimento per condurre sperimentazioni cliniche (definite "indagini cliniche") sui dispositivi medici sono due: il Decreto Legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 "Attuazione della direttiva 90/385/CEE, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi"; (4) e il Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n.46 "Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici" (5) e successive modifiche ed integrazioni. Entrambi i decreti legislativi costituiscono l'applicazione di due decreti europei.

Cosa si intende per indagine clinica

Per indagine clinica si considera una sperimentazione su un dispositivo che non possiede ancora il marchio CE, o su un dispositivo con marchio CE che viene però utilizzato per una destinazione d'uso diversa da quella prevista dal procedimento di valutazione della conformità (in analogia con i farmaci, una "nuova indicazione" per un farmaco già in commercio). Queste indagini devono essere condotte prima della commercializzazione, al fine di ottenere il marchio CE. Gli obiettivi di queste indagini sono di verificarne le prestazioni dichiarate, e di stabilirne gli eventuali effetti collaterali. Inoltre, il fabbricante deve istituire e aggiornare regolarmente una procedura sistematica atta a valutare l'esperienza acquisita nell'uso del dispositivo medico nella fase successiva alla produzione: tale attività si può assimilare alla ricerca post marketing.

Le autorizzazioni necessarie

Il Ministero della Salute deve essere notificato dell'inizio delle indagini cliniche da parte del fabbricante. La procedura differisce, poi, a seconda della tipologia di dispositivo. Per quanto concerne gli impiantabili attivi, ai sensi della normativa nazionale, la sperimentazione clinica può iniziare dopo 60 giorni dall'invio della notifica al Ministero se non ci sono state obiezioni da parte dello stesso, sentito il Consiglio Superiore di Sanità; per gli altri dispositivi medici, invece, è prevista la possibilità di iniziare anche prima della scadenza del termine dei 60 giorni, purchè il Comitato etico si sia espresso favorevolmente.

Le indicazioni fornite dai decreti sulle caratteristiche che devono possedere le indagini cliniche sono le seguenti: rispettare i requisiti di eticità (essere conformi alla dichiarazione di Helsinki), svolgersi secondo un opportuno piano di prova, con un numero sufficiente di osservazioni, in condizioni simili a quelle di utilizzo; esaminare le caratteristiche relative alla sicurezza, le prestazioni e gli effetti sul paziente; svolgersi sotto la responsabilità di una persona designata e qualificata.

Dove si possono svolgere indagini cliniche

Le indagini cliniche possono svolgersi in strutture pubbliche di ASL e Aziende Ospedaliere, ai sensi del DL 30/12/1992, n. 502. Per condurre indagini in altre strutture pubbliche o private è necessario ottenere l'autorizzazione del Ministero della Salute, che viene rilasciata per ogni singola sperimentazione.

Le spese devono essere a carico del fabbricante.

Oltre a quanto indicato, rimangono alcuni punti aperti sulle procedure di conduzione e valutazione delle sperimentazioni cliniche. Innanzitutto, non esiste un documento ufficiale che dettati i requisiti che i Comitati Etici devono pos-

sedere al fine di valutare sperimentazioni con dispositivi, né vengono dettagliate le procedure da seguire nella valutazione. Anche se, in questo vuoto legislativo appare opportuno che i Comitati Etici istituiti ai fini della valutazione delle sperimentazioni con farmaci, valutino anche quelle con dispositivi, questo punto non è stato recepito da tutti i Comitati presenti nel territorio nazionale, che attualmente differiscono in procedure e competenze.

Per quanto riguarda la situazione dei Comitati Etici nel Veneto, dai dati di attività del 2003 disponibili per 18 su 24 Comitati esistenti complessivamente, si evince che sono stati valutati 18 studi con dispositivi medici, corrispondenti al 3.5% delle pratiche valutate complessivamente. Queste 18 sperimentazioni sono state valutate da 6 CE su 18 (un terzo, vedi Tabella). La motivazione per una mancata valutazione di sperimentazioni con dispositivi può semplicemente derivare dal fatto che solo reparti altamente specialistici vengono coinvolti in tali sperimentazioni, ma anche potenzialmente dal fatto che alcuni Comitati possono non aver previsto nel loro regolamento interno la valutazione di tali sperimentazioni.

Procedure amministrative

La legislazione vigente prevede che i dispositivi medici in sperimentazione vengano forniti gratuitamente dal produttore. Questo requisito viene spesso disatteso, e i promotori delle sperimentazioni con dispositivi (le ditte produttrici) si limitano a fornire il dispositivo al prezzo del modello precedente, o ad effettuare uno sconto sul dispositivo acquistato normalmente dall'Azienda Sanitaria.

Altro elemento importante, è costituito dalla assoluta mancanza di informazioni nei protocolli di studio sulle modalità di accesso ai risultati da parte degli sperimentatori e sulle procedure di pubblicazione degli stessi, elemento che ha acceso un grande dibattito in letteratura qualche anno fa per quanto riguarda i farmaci (6), per portare, recentemente, alla decisione da parte delle principali riviste scientifiche di pubblicare solo studi clinici che siano stati inseriti in un registro di trials (7).

Formazione e linee guida

La creazione della rete dei Comitati Etici locali per la valutazione delle sperimentazioni con farmaci, avvenuta in seguito all'applicazione dei decreti ministeriali del 1998 (8,9) è stata seguita da un proliferare di corsi di formazione più o meno specifici per i componenti degli stessi: sia il Ministero della Salute che la Regione Veneto, come altre regioni, che società scientifiche, hanno provveduto ad organizzare iniziative sull'argomento. Non altrettanto è successo per i dispositivi medici, e le informazioni più banali non sono ancora patrimonio di tutti.

Inoltre, a livello istituzionale, sia l'EMEA (10) che la FDA (11), organismi preposti alla registrazione dei nuovi farmaci in Europa e negli Stati Uniti rispettivamente, emanano regolarmente linee guida sulle modalità di conduzione di sperimentazioni cliniche con specifiche classi di farmaci o per specifiche patologie, alle quali le ditte farmaceutiche si

Tabella - sperimentazioni con dispositivi medici valutate da 18 Comitati Etici del Veneto nell'anno 2003.

Asi/AO	Sperimentazioni con DM	Sperimentazioni Totali	Incidenza sperimentazioni con DM su totale
13	8	36	22,2
6	4	54	7,4
AO Vr	1	71	1,4
9	1	26	3,8
1	1	20	5,0
Negrar	1	19	5,3
12	0	32	0,0
15	0	29	0,0
16	0	26	0,0
22	0	23	0,0
21	0	22	0,0
3	0	20	0,0
4	0	20	0,0
17	0	20	0,0
8	0	15	0,0
10	0	9	0,0
19	0	7	0,0
5	0	5	0,0
TOTALE	16	454	3,5

devono attenere nella conduzione di sperimentazioni pre-registrative.

Analoghi documenti sono disponibili a livello americano anche per i dispositivi medici (12), mentre la Commissione Europea ha emanato un documento di linea guida di indirizzo sia per i produttori (nel processo di revisione e analisi dei dati) che per gli enti notificanti (nella valutazione) (13). A livello europeo, inoltre, l'*International Organization for Standardization* (ISO) ha pubblicato uno standard internazionale per la conduzione di indagini cliniche con dispositivi medici, recentemente aggiornato (14,15). Questi documenti forniscono ai produttori delle linee guida molto dettagliate su come condurre indagini cliniche con dispositivi medici, migliorando di molto la versione precedente (16) e cercando di integrare quanto riportato nelle Good Clinical Practice.

Questi documenti sono poco conosciuti agli operatori, soprattutto ai Comitati Etici; in alcuni casi (documenti ISO) questi documenti sono a pagamento, fattore che ne limita ancora di più la loro diffusione.

Lo scenario istituzionale: la CUD

La CUD (Commissione Unica dei Dispositivi medici) è stata individuata come organo consultivo tecnico del Ministe-

ro della Salute con il compito di definire e aggiornare il repertorio dei dispositivi medici, di classificare tutti i prodotti in classi e sottoclassi specifiche, con l'indicazione del prezzo di riferimento, sulla base del rapporto qualità-prezzo. Con il decreto del Ministero della Salute del 1° ottobre 2003 sono stati nominati i componenti della Commissione individuati tra i maggiori esperti del settore.

In sintesi le finalità che il Ministero intende perseguire con l'apporto tecnico della CUD possono essere così riassunte:

- rendere trasparente il mercato dei dispositivi medici attraverso la pubblicazione e l'aggiornamento di un repertorio;
- elaborare valutazioni di *technology assessment* sul rapporto costo-beneficio e rischio-beneficio dei nuovi dispositivi medici;
- effettuare una sorveglianza del mercato, dei consumi e dei prezzi applicati alle strutture del Servizio Sanitario Nazionale;
- migliorare il sistema di sorveglianza sugli incidenti;
- favorire una ricerca sui dispositivi medici innovativa e di qualità.

È auspicabile che la CUD produca dei documenti di indirizzo sulla conduzione di sperimentazioni con dispositivi medici.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Roberts C. *The implication of variation in outcome between health professionals for the design and analysis of randomized controlled trials*. *Stat Med* 1999; 18: 2605-15.
- 2 Boutron I, et al. *Methodological differences in clinical trials evaluating nonpharmacological and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis*. *JAMA* 2003; 290: 1062-70.
- 3 Gillick MR. *Medicare coverage for technological innovations – time for new criteria?* *N Engl J Med* 2004; 350: 2199-2203.
- 4 Decreto Legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 “Attuazione della direttiva 90/385/CEE, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi”. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 305 del 20/12/1992.
- 5 Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n.46 “Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici”. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*, supplemento ordinario n. 54 del 6/3/1997.
- 6 Davidoff F, et al. Sponsorship, authorship and accountability. *Lancet* 2001; 358: 854-6.
- 7 Steinbrook R- Public registration of clinical trials. *N Engl J Med* 2004; 351: 315-7.
- 8 Decreto Ministeriale 18 marzo 1998. *Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici*. *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28/5/1998.
- 9 Decreto Ministeriale 18 marzo 1998. Modalità per l'esenzione dagli accertamenti, di cui al Decreto del Presidente della Repubblica n° 754 del 21 settembre 1994, sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche. *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28/5/1998.
- 10 <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>, accesso 29/11/2004.
- 11 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, accesso 29/11/2004.
- 12 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfGMP/Search.CFM>, accesso 25/11/2004.
- 13 MEDDEV 2.7.1 April 2003. *Evaluation of clinical data: a guide for manufacturers and notified bodies*. Disponibile su http://europa.eu.int/comm/enterprise/medical_devices/meddev/2_7.pdf.
- 14 ISO 14155-1:2003. *Clinical investigation of medical devices for human subjects part 1: general requirements*, disponibile su <http://www.iso.ch>.
- 15 ISO 14155-2:2003. *Clinical investigation of medical devices for human subjects part 2: clinical investigation plan*, disponibile su <http://www.iso.ch>.
- 16 Giroud D. *A revised guideline for medical device clinical investigations: ISO 14155 part 1 and 2: 2003*. *Qual Assur J* 2004; 8.

L'uso dell'albumina in terapia intensiva: nuove evidenze

La somministrazione di fluidi per mantenere od aumentare il volume intravascolare dei pazienti ricoverati in terapia intensiva rappresenta una pratica ovunque diffusa, senza peraltro che sia stato ancora chiarito se il tipo di soluzione adoperata – colloidi o cristalloidi - possa influenzare significativamente la sopravvivenza dei pazienti. I colloidi presentano il vantaggio di richiedere minor tempo e minori volumi, di migliorare il trasporto dell'ossigeno, la contrattilità miocardica e la gittata cardiaca, ma possono indurre reazioni di ipersensibilità e sovraccarico circolatorio, oltre ad essere piuttosto costosi; i cristalloidi d'altro canto presentano un diminuito rischio di anafilassi, minori costi ed espandono il volume extracellulare con limitato aumento dell'acqua extravascolare polmonare, ma hanno il limite di ridurre la funzione colloidale osmotica e favorire l'edema polmonare.

Nonostante la grande frequenza delle situazioni cliniche che prevedono una correzione dell'ipovolemia in terapia intensiva, la conduzione di studi randomizzati e di numerosità adeguata risulta in questo settore di difficile attuazione per la variabilità di gestione dei pazienti nelle varie strutture, le difficoltà di ottenimento del consenso, randomizzazione e mantenimento del cieco in situazioni di immediato rischio per la vita e per i rischi di confondimento rappresentati da trattamenti concomitanti, spesso molteplici e talvolta neppure registrati.

Il problema della scelta della soluzione ottimale è stato affrontato in passato da alcune metanalisi, senza giungere peraltro a risultati conclusivi (1, 2).

Un primo lavoro del gruppo Cochrane, relativo a 24 studi per complessivi 1419 pazienti (1), concludeva per un aumento del rischio assoluto di mortalità del 6% nei pazienti trattati con soluzioni contenenti albumina, ma ad esso si contrapponeva una metanalisi su 55 studi (3504 pazienti) che non rilevava invece un aumento significativo della mortalità con albumina, pur suggerendo un trend negativo nei pazienti traumatizzati (2).

Ora lo studio SAFE, condotto in Australia e Nuova Zelanda su circa 7000 pazienti e pubblicato sul numero del 27 Maggio 2004 del New England Journal of Medicine (3), fornisce alcune, seppur non conclusive, risposte al quesito della sicurezza dell'albumina rispetto ai cristalloidi.

I pazienti arruolati, adulti afferenti alle unità di terapia intensiva e bisognosi di terapia di supporto per il mantenimento del volume intravascolare, venivano randomizzati a ricevere albumina al 4% o soluzione fisiologica. Venivano esclusi i pazienti sottoposti a cardiocirurgia, trapianto epatico o affetti da ustioni. Era previsto un consenso scritto dei pazienti, da ottenere prima della randomizzazione o a posteriori (cosa poi avvenuta nella maggioranza dei casi). Lo studio era disegnato per rilevare una differenza nel rischio

assoluto di mortalità a 28 giorni del 3% tra i due gruppi. In entrambi i gruppi circa il 10% dei pazienti ha ricevuto, oltre alla soluzione a cui era stato randomizzato anche altri fluidi: una "contaminazione" ritenuta accettabile (4).

Nel corso dei primi tre giorni di trattamento i pazienti del gruppo albumina hanno ricevuto un quantitativo di fluidi significativamente inferiore rispetto al gruppo trattato con fisiologica (2250 ml vs 3100 ml nei primi 4 giorni), ma un quantitativo superiore di emazie concentrate (71 ml in più). Al termine del periodo di osservazione i due gruppi di trattamento presentavano risultati del tutto simili relativamente non soltanto alla mortalità, ma anche al tempo di sopravvivenza, alla permanenza in terapia intensiva e in ospedale, alla durata della ventilazione meccanica e della dialisi e al numero di insufficienze d'organo sviluppate.

I risultati dello studio, di numerosità adeguata, ben disegnato e rigorosamente condotto, depongono quindi per una sostanziale equivalenza di albumina al 4% e soluzione fisiologica nella correzione dell'ipovolemia nei pazienti ricoverati in terapia intensiva; questi dati non sono applicabili ai trapiantati di fegato, a pazienti sottoposti ad interventi di cardiocirurgia e grandi ustionati, che non venivano arruolati.

I risultati dello studio potrebbero indurre a ritenere la scelta tra diverse soluzioni squisitamente soggettiva e legata eventualmente a vincoli di ordine economico. Le analisi per sottogruppi impongono però alcune considerazioni.

Nei pazienti traumatizzati, la somministrazione di albumina è associata ad un trend di aumentata mortalità; questo dato è in linea con quanto già emerso dai risultati di una precedente metanalisi (3).

All'opposto, i pazienti affetti da sepsi severa presentano outcome più favorevoli se infusi con albumina.

Questi dati sono relativi a popolazioni troppo limitate per poter fornire più di una generica indicazione e necessitano di conferme attraverso studi clinici appositamente disegnati.

Albumina o cristalloidi: i costi

Rapportando i dati dello studio SAFE alla realtà Regionale, la spesa relativa ai fluidi per ciascun paziente trattato con albumina risulta di circa 247,00 euro verso i 6,50 euro di ciascun paziente trattato con sola fisiologica. Nel corso del 2003 nell'ambito degli Ospedali della Regione Veneto sono stati consumati 131.735 flaconi da 50 ml di albumina al 20% per una spesa complessiva di 3.538.400 euro.

La soluzione di albumina usata nello studio ha una concentrazione del 4%, diversa da quelle normalmente ado-

perate negli ospedali e classificate in fascia A dalla CUF, al 20% e 25%: considerati i volumi infusi, è pertanto verosimile che negli ospedali italiani venga effettuata, nei pazienti in trattamento con albumina, un'integrazione di fluidi con cristalloidi.

Lo studio SAFE ha il merito di aver dimostrato che anche in situazioni complesse come quelle della terapia intensiva la conduzione di trial di ampie dimensioni dal disegno scientificamente rigoroso è possibile.

L'annosa questione dell'utilizzo di albumina o di cristalloidi per la correzione dell'ipovolemia in terapia intensiva

nell'ambito di una popolazione eterogenea, seppur con alcune esclusioni, ottiene, se non una soluzione, una forte indicazione di sovrapposibilità relativamente alla mortalità a 28 giorni dei pazienti trattati con le due diverse soluzioni. I diversi trend rilevati in sottopopolazioni, positivo per albumina nei pazienti settici e favorevole ai cristalloidi nei pazienti traumatizzati, dovrà essere confermato da ulteriori studi.

La differenza di costi tra le due soluzioni può essere un fattore non banale di discriminazione tra le due alternative.

BIBLIOGRAFIA:

- | | | | |
|---|--|---|---|
| 1 | Cochrane Injuries group Albumin reviewers. BMJ 1998; 317:235-40. | 3 | The SAFE study investigators. N Engl J Med 2004; 350:2247-56. |
| 2 | Choi PT. Crit Care Med 1999; 27:200-210. | 4 | Cook D. N Engl J Med 2004; 350:2294-95. |
-

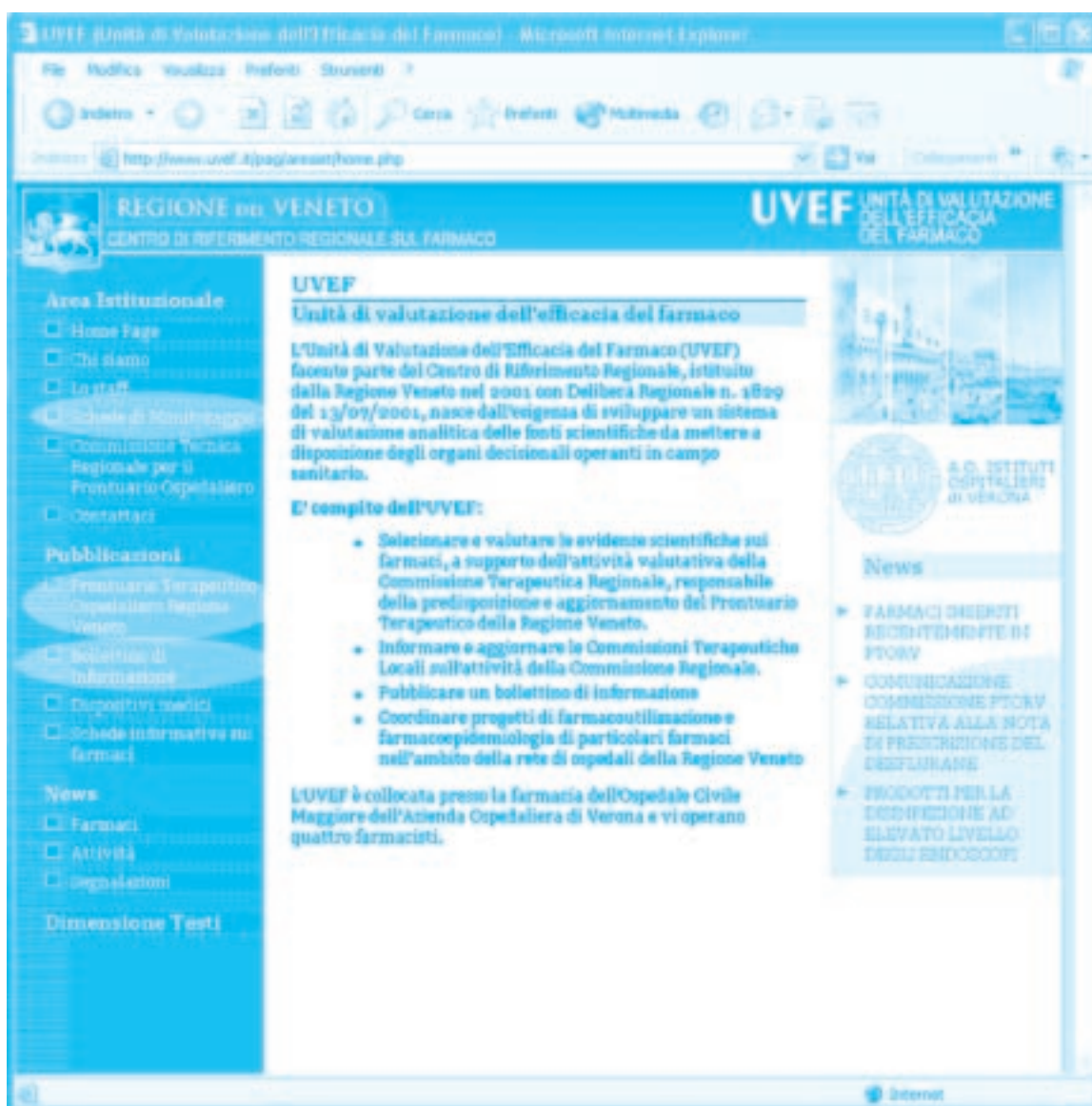
** I dati relativi al costo di un flacone di albumina e ai consumi regionali 2003 sono stati forniti dall'Osservatorio Regionale Assistenza Farmaceutica Ospedaliera. I dati non sono pervenuti per due ASL.*

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 - Ospedale Policlinico G. Rossi dell'Azienda Ospedaliera di Verona,
Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona - Tel. 045.8074319 - Fax 045.8074074
e-mail: uvef@uvef.it

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

CLICCA SU

WWW.UVEF.IT



In copertina: Remo Brindisi "Venezia Bacino di San Marco", 1990. Per gentile concessione di www.onart.it