



informazione

BOLLETTINO DI

UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

ANNO IV - N. 3 OTTOBRE 2005

WWW.UVEF.IT

**Informazioni sui farmaci
valutati dalla Commissione
Terapeutica Regionale
per il PTORV**

Diapositivi medici

**Primo piano
sui Comitati Etici**

**La redazione
ha scelto per voi**

Farmaci inseriti con nota

AMISULPRIDE	2
NERIDRONATO	7
PARACETAMOLO EV	10
PEGVISOMANT	13
PEMETREXED	16
TIOTROPIO	19

Allargamenti indicazioni

LEFLUNOMIDE	5
-------------	---

Dispositivi medici

TENSION-FREE VAGINAL TAPE NELL'INCONTINENZA URINARIA DA STRESS	23
---	----

Primo piano sui Comitati Etici

SPERIMENTARE IN VENETO	25
------------------------	----

La redazione ha scelto per voi

OMEOPATIA: TRA EVIDENZE (!) E PROPOSTE DI LEGGE	29
--	----



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

AMISULPRIDE

Specialità: Solian® (Sanofi-Syhelabo)

Forma Farmaceutica: 30 cpr 200 mg
30 cpr 400 mg

Prezzo € 40,06

€ 80,06

Prezzo da banca dati Farmadati giugno 2005

ATC: N05AL05

Categoria Terapeutica: Benzidamidi

Fascia di rimborsabilità: A

Indicazioni Ministeriali: Amisulpride è indicato per il trattamento dei disturbi psicotici acuti e cronici nei quali i sintomi positivi (come delirio, allucinazione, disturbi del pensiero) e/o sintomi negativi (come appiattimento dell'affettività, ritiro emotivo e sociale) sono prevalenti, includendo pazienti caratterizzati da sintomi negativi predominanti.

Decisione della CTR: Farmaco inserito in PTORV con nota (data valutazione: 03.05.05)

Nota: La Commissione rivaluterà i consumi a 6 mesi dall'introduzione nel Prontuario.

Commenti: si tratta di un antipsicotico atipico che presenta efficacia paragonabile agli altri atipici (risperidone e olanzapina). Si sottolinea che la durata della maggior parte degli studi non è adeguata, considerata la patologia cronica per cui è stato studiato e quindi saranno necessarie conferme a lungo termine dei risultati ottenuti. La Commissione ribadisce che la terapia della schizofrenia deve sempre essere iniziata con aloperidolo a basse dosi.

ANALISI DELLA LETTERATURA

L'amisulpride, in commercio in Italia da anni nella formulazione per os a basso dosaggio per il trattamento a breve-medio termine della distimia (Deniban® e Sulamid® 50 mg, fascia C), ora è disponibile in fascia A al dosaggio più alto per il trattamento della schizofrenia (200 – 400 mg Solian®, fascia A).

È un antipsicotico di seconda generazione ("atipico"), appartenente alla famiglia delle benzamidi sostituite. Si caratterizza sul piano farmacodinamico per un'affinità selettiva per i recettori dopaminergici D₂ e D₃. A seconda della dose somministrata si comporta in modo diverso sulla neurotrasmissione dopaminergica: alla somministrazione di bassi dosaggi corrisponde un'azione di blocco prevalentemente sugli autorecettori pre-sinaptici, con un potenziamento della trasmissione dopaminergica; a dosaggi maggiori si determina invece un blocco prevalente dei recettori post-sinaptici cui corrisponde un rallentamento della trasmissione dopaminergica (1). Queste caratteristiche suggeriscono un'utilità dell'amisulpride sia nel trattamento della sindrome negativa della schizofrenia (secondaria ad un deficit dopaminergico) che di quella positiva (secondaria ad un eccesso di attività dopaminergica).

Nell'uomo, l'amisulpride presenta due picchi di assorbimento: il primo che viene raggiunto rapidamente ad un'ora dalla dose e il secondo nel giro di 3-4 ore dalla somministrazione. Viene debolmente metabolizzata ed è escreta

prevalentemente per via renale come farmaco immodificato. Il 50% di una dose somministrata per via endovenosa viene escreto per via urinaria; il 90% di questa viene eliminato nelle prime 24 ore (2).

Efficacia clinica

Una review della Cochrane Library (3) del 2002 ha valutato l'efficacia dell'amisulpride per la schizofrenia paragonata a placebo, antipsicotici tipici (principalmente aloperidolo) e atipici (un trial con risperidone), includendo nell'analisi 19 studi controllati e randomizzati per un totale di 2443 pazienti. Di questi, 1498 sono stati trattati con amisulpride a diversi dosaggi (da un minimo di 50 mg/die ad un massimo di 1200 mg/die; se i pazienti avevano predominanti i sintomi negativi il dosaggio era 50-300 mg/die). Per misurare l'efficacia del farmaco sono state usate diverse scale di valutazione: la "Clinical Global Impression" (CGI) che quantifica la gravità della malattia e il miglioramento durante la terapia e la "Brief Psychiatric Rating Scale" (BPRS) che è probabilmente la scala maggiormente usata per valutare lo stato mentale nei pazienti affetti da schizofrenia. Per la valutazione dei soli sintomi positivi è stata usata la "Scale for the Assessment of Positive Symptoms" (SAPS), per quelli negativi la "Scale for the Assessment of Negative Symptoms" (SANS), mentre per entrambi i sintomi la "Positive and Negative Symptom Scale" (PANSS). La durata degli studi inclusi nell'analisi variava da 21 giorni a 12 mesi, ma la maggior parte era di sei settimane.

Confronti con placebo

I 4 studi di confronto con placebo (312 pazienti trattati con amisulpride a dosi inferiori a 300 mg/die, 202 trattati con placebo) avevano come obiettivo principale quello di valutare l'efficacia del farmaco nei confronti dei sintomi negativi. Solo uno studio ha dimostrato un miglioramento generale della malattia (scala CGI); questo studio era l'unico ad aver valutato lo stato mentale del paziente secondo la scala BPRS, che è risultata significativamente migliorata. Due trial hanno dimostrato l'efficacia nei confronti dei sintomi negativi della malattia (scala SANS). Il farmaco, al dosaggio basso, è stato ben tollerato, senza differenze significative con il placebo. Due studi hanno evidenziato maggiori sintomi extrapiramidali, ma solo in quello di piccole dimensioni (n=27) è stata raggiunta la significatività. (3)

Confronti con antipsicotici tradizionali

Quattordici studi hanno confrontato amisulpride (n=1071) con antipsicotici tipici (n=630, soprattutto aloperidolo ma anche flupentixolo, flufenazina e perazina); 11 di questi studi prevedevano l'arruolamento di pazienti affetti da schizofrenia acuta e perciò l'uso di amisulpride ad alte dosi. Negli studi in cui è stata adoperata la scala CGI per la valutazione globale della severità della malattia (n=4) si è dimostrata una differenza significativa a favore di amisulpride, ad eccezione di uno studio di piccole dimensioni che non ha dimostrato differenze tra amisulpride e flufenazina.

Cinque studi hanno considerato come parametro primario la variazione nella scala BPRS. Sommando i risultati degli studi, questi sono stati omogeneamente e significativamente a favore di amisulpride.

I punteggi delle scale per la valutazione dei sintomi negativi hanno rilevato la superiorità di amisulpride, ma questi risultati dovrebbero essere confermati con ulteriori studi di confronto con amisulpride a basse dosi vs antipsicotici tipici a basse dosi in pazienti che soffrono principalmente di sintomi negativi. Solo 2 studi hanno valutato i sintomi positivi secondo la scala PANSS dimostrando un'efficacia di amisulpride comparabile agli antipsicotici tipici di riferimento. L'interruzione del trattamento per qualsiasi causa s'è verificato in misura minore nel gruppo amisulpride; in questo gruppo l'abbandono a causa di eventi avversi e di mancanza d'efficacia è stato significativamente inferiore rispetto al gruppo dei trattati con antipsicotici tipici (3).

Reazioni extrapiramidali si sono verificate in misura minore nel gruppo di pazienti trattato con amisulpride e ciò è stato confermato dal minor consumo di farmaci anti-parkinson in questo gruppo di pazienti. Per quanto riguarda gli altri effetti indesiderati (effetti anticolinergici, cardiovascolari, disturbi sessuali, endocrinologici, ansietà e agitazione, insonnia, mal di testa, sedazione, sonnolenza, aumento di peso) non si sono dimostrate differenze significative tra i due gruppi. È però da sottolineare che solo pochi studi hanno riportato queste informazioni e quindi il dato è da considerarsi limitato (3).

Confronti con antipsicotici atipici

Al momento della revisione, un solo studio, della durata di 8 settimane, aveva confrontato amisulpride (800 mg/die) con un antipsicotico atipico (risperidone 8 mg/die), includendo 228 pazienti schizofrenici. I risultati sono stati comparabili sia per quanto riguarda gli end-point di efficacia (scale BPRS, PANSS, CGI) che per gli effetti indesiderati (sintomi extrapiramidali, disturbi endocrinologici e sessuali) ad eccezione dell'agitazione che è stata più frequente nel gruppo amisulpride. L'aumento di peso si è verificato maggiormente nel gruppo di pazienti trattati con risperidone, ma la significatività non è stata raggiunta. Il dosaggio del risperidone è stato però superiore a quanto di norma utilizzato (6 mg/die) e questo potrebbe essere stato un *bias* a favore di amisulpride, soprattutto in merito agli effetti extrapiramidali (3).

Due studi successivi alla revisione sistematica hanno confrontato l'efficacia di amisulpride vs altri antipsicotici atipici (4, 5).

Un trial, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco della durata di 6 mesi, ha dimostrato che in pazienti affetti da schizofrenia (n=309), con recente peggioramento della malattia, amisulpride (400 – 1.000 mg/die) è non inferiore a risperidone (4-10 mg/die) relativamente alla diminuzione della scala PANSS. Anche per quanto riguarda gli altri end point (scale BPRS, CGI e SANS) il miglioramento è risultato simile.

La tollerabilità è stata complessivamente buona per entrambi i gruppi, con un'incidenza di eventi avversi simile. Ipercinesia si è avuta maggiormente nei pazienti trattati con amisulpride, mentre aumento di peso, disturbi endocrinologici e sessuali maggiormente nel gruppo trattato con risperidone (4).

L'altro studio, sempre randomizzato, multicentrico in doppio cieco e di non inferiorità della durata di 6 mesi, ha confrontato l'efficacia di amisulpride (200-800 mg/die) con un altro antipsicotico atipico, olanzapina (5-20 mg/die) nei pazienti schizofrenici con sintomi positivi predominanti (n=377). End-point primario era la variazione rispetto al baseline del punteggio della scala BPRS. Altre misure d'efficacia valutate sono state la percentuale dei responders (pazienti che hanno migliorato del 50% il punteggio PANSS), i punteggi BPRS, PANSS, CGI e MADRS (la scala per la depressione di Montgomery e Asberg). È stata confermata la non inferiorità di amisulpride vs olanzapina nel miglioramento del punteggio BPRS; i risultati sono stati sovrapponibili anche per gli altri end-point.

L'incidenza di effetti avversi è stata paragonabile nei due gruppi, con una maggiore frequenza di disturbi extrapiramidali e amenorrea nel gruppo amisulpride, mentre l'aumento di peso e aumento di transaminasi si è verificato maggiormente nel gruppo olanzapina (5).

Tollerabilità

Eventi avversi comuni (5-10%) a carico di amisulpride sono insonnia, ansia, agitazione; meno comuni (0.1-5%) sonnolenza e disturbi gastrointestinali. Come altri neuro-

lettici amisulpride causa un aumento dei livelli di prolattina plasmatica, reversibile dopo la sospensione del farmaco; si possono verificare aumento ponderale, distonia acuta e sintomi extrapiramidali. È stata riportata discinesia tardiva, occasionalmente ipotensione, bradicardia, prolungamento del tratto QT e palpitazione; rarissimi i casi di torsione di punta (2).

Conclusioni

Amisulpride è un farmaco antipsicotico “atipico” recentemente commercializzato in Italia ad alte dosi (200-400 mg) per il trattamento della schizofrenia. Il meccanismo d’azione nei confronti della trasmissione dopaminergica fa sì che a dosi minori sia attivo nei confronti dei sintomi negativi della schizofrenia, a dosi maggiori dei sintomi positivi. Gli studi di confronto con il placebo hanno dimostrato per amisulpride (dose di massimo 300 mg/die) un’efficacia maggiore verso i sintomi negativi e nello stato complessivo della malattia con un profilo di tollerabilità comparabile.

Gli studi di confronto verso gli antipsicotici tipici (soprattutto aloperidolo) hanno riscontrato un’efficacia maggiore di amisulpride nel migliorare lo stato globale, lo stato generale della malattia e i sintomi negativi, con una frequenza inferiore di disturbi extrapiramidali. Ad oggi solo 3 studi hanno confrontato amisulpride con gli altri antipsicotici atipici. Sia gli studi vs risperidone che lo studio vs olanzapina hanno confermato la “non inferiorità” di amisulpride nell’efficacia, mentre hanno evidenziato un profilo di tollerabilità diverso, seppur con un’incidenza di effetti avversi sovrapponibile: vs risperidone maggiori disturbi di ipercinesia, ma minor aumento di peso e disturbi endocrinologici e sessuali; vs olanzapina maggiori disturbi extrapiramidali e minor aumento di peso e rialzo delle transaminasi.

Si sottolinea che la maggior parte degli studi esaminati sono di durata non congrua per una patologia cronica come la schizofrenia; tali risultati dovranno essere quindi confermati con studi a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA:

1. Monique P, et al. *Drugs* 2001; 61 (14): 2123-2150.
2. Solian® Riassunto caratteristiche del prodotto.
3. Mote Neto, et al. *The Cochrane Database of Systematic*

Reviews 2002, Issue 2.

4. Sechter D, et al. *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:1071-81.
5. Mortimer A, et al. *Int Clin Psychopharmacology* 2004, 19: 63-69.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE DA SCHEDA TECNICA	COSTO/DIE AL PUBBLICO	COSTO/DIE (ALL'OSPEDALE)
Amisulpride	400-800 mg/die	€ 2,67 – 5,34	€ 1,62 – 3,24*
Olanzapina	5 – 20 mg/die	€ 2,64 – 10,57	€ 1,60 – 6,40*
Risperidone	4 – 10 mg/die	€ 3,42 – 8,56	€ 1,53 – 3,85^
Aripiprazolo	15 – 30 mg/die	€ 5,28 – 10,56	€ 3,20 – 6,40*
Aloperidolo	3 – 60 mg/die	€ 0,45 – 1,44	€ 0,10 – 0,87^

Prezzi al pubblico *Informatore Farmaceutico* Luglio 2005

*Prezzo ex factory IVA esclusa da determinazione AIFA regime di rimborsabilità 2005.

^Prezzo al 50% IVA esclusa.

LEFLUNOMIDE

Specialità: Arava® (Aventis Pharma)

Forma Farmaceutica: 3 cpr 100 mg
30 cpr 10 mg
30 cpr 20 mg

Prezzo € 36,02
€ 85,22
€ 88,85

Prezzi da banca dati Farmadati giugno 2005

Classe PTN: L04AA13

Fascia di rimborsabilità: Arava® 20 mg e 100 mg sono in classe A (PHT) mentre Arava® 10 mg è in classe C.

Indicazioni Ministeriali: Leflunomide è indicata nel trattamento di pazienti adulti affetti da:

- artrite reumatoide attiva, come farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD – Disease-Modifying Antirheumatic Drug);
- **artrite psoriasica attiva.**

Un recente o concomitante trattamento con DMARD epatotossici o ematotossici (ad es. metotrexato) può portare ad un aumentato rischio di reazioni avverse gravi; quindi, prima di iniziare una terapia con leflunomide si deve fare un'attenta valutazione in termini di rischio/beneficio. Inoltre, il passaggio da leflunomide ad altri DAMRDs senza eseguire la procedura di washout può anche aumentare il rischio di reazioni avverse gravi anche per un lungo periodo dopo tale passaggio.

Decisioni della CTR: Allargamento delle indicazioni anche alla artrite psoriasica (data valutazione: 23.02.05).

Nota: Per la prescrizione del farmaco sono autorizzati i centri già individuati per il trattamento dell'artrite reumatoide e le U.O. di Dermatologia.

Commenti: L'unico studio disponibile per l'artrite psoriasica prevede come confronto il placebo. Tale studio ha dimostrato l'efficacia del farmaco; non sono disponibili confronti diretti tra i diversi farmaci e conseguentemente non è possibile definire il ruolo preciso di leflunomide nel trattamento della patologia. Il farmaco rappresenta comunque un'opzione terapeutica aggiuntiva.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Leflunomide è un agente immunomodulatore che agisce principalmente inibendo la sintesi delle pirimidine e quindi l'attivazione e la proliferazione delle cellule T.

Il farmaco è già inserito in PTORV con la limitazione: "da utilizzarsi nei pazienti con artrite reumatoide quando le terapie tradizionali non abbiano dato l'effetto sperato o nel caso in cui gli effetti avversi ne dovessero limitare o sconsigliare l'uso".

Viene richiesto l'allargamento dell'indicazione all'artrite psoriasica, recentemente approvato a livello europeo.

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

La terapia della artrite psoriasica dovrebbe alleviare il dolore articolare, prevenire il danno articolare e prevedere anche il trattamento delle lesioni cutanee.

Se l'artrite psoriasica è di grado lieve, viene normalmente trattata con antinfiammatori non steroidei. Nei casi in cui ci sia un coinvolgimento grave sia della pelle che delle articolazioni si ricorre alla terapia sistemica con DMARDs

(*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*): ciclosporina, metotrexato e sulfasalazina, oppure con cloroquina, penicillamina o sali d'oro (1). Metotrexato, sulfasalazina e ciclosporina sono i DMARDs maggiormente utilizzati nel trattamento della artrite psoriasica, ma nessuno studio al momento ha valutato la loro efficacia nella progressione del danno radiologico. Di recente anche infliximab ed etanercept sono stati registrati per questa patologia.

L'allargamento dell'indicazione all'artrite psoriasica per il farmaco leflunomide si basa su **un unico studio randomizzato, controllato vs placebo** condotto su 190 pazienti con artrite psoriasica attiva e con psoriasi (almeno il 3% della superficie corporea coinvolta). Quasi la metà dei pazienti non era stata precedentemente trattata con DMARDs. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere leflunomide os (100 mg/die come dose d'attacco per 3 giorni seguito da 20 mg/die come dose di mantenimento) o placebo per 24 settimane (2).

Endpoint primario di efficacia utilizzato è stato la percentuale di pazienti classificati come *responder* secondo l'indice di risposta per l'artrite psoriasica (Psoriatic Arthritis Response Criteria PsARC), che misura i miglioramenti secondo un parametro composito costituito dalle valutazioni globali del medico e del paziente e da un punteggio relativo al gonfiore e dolorabilità delle articolazioni. Altri parametri di efficacia utilizzati sono stati la risposta

ACR20 modificata per l'artrite psoriasica, la sicurezza e il miglioramento della qualità della vita. Dei 190 pazienti arruolati 99 (52%) hanno completato lo studio (58/96 nel gruppo leflunomide e 41/92 nel gruppo placebo). La motivazione principale di abbandono è stata la mancanza di efficacia: 19 pazienti nel gruppo leflunomide (20%) e 33 nel gruppo placebo (36%).

Leflunomide è risultata significativamente superiore al placebo relativamente all'end-point primario di efficacia. Cinquantasei dei 95 pazienti nel gruppo leflunomide sono risultati *responder* dal PsARC rispetto ai 27 dei 91 del gruppo placebo ($p < 0.0001$). Una differenza significativa è stata anche osservata nella percentuale dei pazienti che hanno raggiunto un miglioramento secondo il parametro ACR20 modificato.

L'efficacia del farmaco nel trattamento della psoriasi è stata valutata mediante l'indice PASI (specifico per la valutazione della gravità della malattia). È stato osservato un significativo miglioramento nell'indice PASI nel gruppo trattato con leflunomide a 24 settimane.

Dal punto di vista della tossicità, nel gruppo trattato con leflunomide si è osservata una maggiore incidenza di diarrea, un aumento delle ALT e sonnolenza. Complessivamente gli eventi avversi considerati seri si sono verificati in percentuale maggiore nel gruppo leflunomide rispetto al gruppo placebo (13.5% vs 5.4%). Non sono stati osservati casi di grave tossicità epatica.

Oltre allo studio clinico sopra descritto, sono presenti in letteratura soltanto alcuni case-report relativi all'uso del farmaco nell'artrite psoriasica.

In un **case-report** una donna di 56 anni che presentava psoriasi pustolosa severa associata ad artrite psoriasica è risultata refrattaria al trattamento con metotrexato, PUVA, ciclosporina, analoghi topici della vitamina D₃, corticosteroidi e sulfasalazina. È stato, pertanto, aggiunto il trattamento

con leflunomide 10 mg al giorno (3). Dopo tre settimane il dolore articolare e il gonfiore delle articolazioni si è quasi completamente risolto e si è osservato un netto miglioramento delle lesioni pustolose della pelle. Successivamente è stato interrotto il trattamento con PUVA e sulfasalazina. Sei mesi più tardi la paziente risultava ancora ben controllata con il trattamento leflunomide 10 mg/die, prednisolone 10 mg/die e analoghi topici della vitamina D₃.

Un **secondo case-report** ha descritto il caso di un paziente di 37 anni con psoriasi che non presentava danni articolari confermati radiograficamente alle mani o ai piedi (4). Il paziente è stato inizialmente trattato con meclofenamato con una risposta clinica iniziale buona, fino a quando ha cominciato a presentare forte dolore e gonfiore alle articolazioni. È stato quindi aggiunto il trattamento con sulfasalazina. Dopo 18 mesi il paziente ha mostrato erosioni confermate radiograficamente alla mano e al piede. Il metotrexato è stato aggiunto alla terapia ma è stato subito sospeso per eventi avversi ed è stata quindi aggiunta leflunomide. Il paziente ha mostrato un miglioramento clinico e, ad un anno, non si sono evidenziate nuove erosioni.

Conclusioni

La documentazione a supporto dell'allargamento dell'indicazione è costituita soltanto da uno studio randomizzato e controllato vs placebo. Peraltro, per l'indicazione artrite psoriasica anche etanercept ed infliximab presentano solo dati di confronto con placebo.

Considerata l'assenza di confronti diretti tra i diversi trattamenti, è difficile poter definire il ruolo di tale farmaco nell'artrite psoriasica.

Appare, infine, opportuno segnalare alcune reazioni avverse serie rilevate dai sistemi di farmacovigilanza internazionali: reazioni avverse epatiche, ematologiche, dermatologiche, neurologiche e respiratorie [5-6].

BIBLIOGRAFIA:

1. AAVV Skin Therapy Letter 2003; 8 (1).
2. Kaltwasser JP, et al. Arthritis & Rheumatism 2004; 50 (6): 1939-1950.

3. Reich K, et al. Br J Dermatol 2002; 146: 335-336.
4. Cuchacovich M, et al. Ann Rheum Dis 2002; 61: 942-943.
5. Anonimus. La Revue Prescrire 2005; 260: 254-258.
6. <http://farmacovigilanza.org> (accesso il 20.07.2005).

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO PER ANNO (ALL'OSPEDALE)
Leflunomide	100 mg/die per 3 giorni (dose d'attacco) quindi 20 mg/die	€ 671,40 [^]
Etanercept	25 mg per 2 volte alla settimana (104 fl/anno)	€ 13.266,76*
Infliximab	5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 quindi 5 mg/kg ogni 8 settimane [°] (8 somministrazioni in totale; per un uomo di 70 kg: 32 fl/anno)	€ 18.261,76*
Metotrexato	7.5 – 20 mg/settimana (3-8 cpr/settimana)	€ 14,15 – 37,73**

[^] Prezzo ex factory IVA esclusa fornito dalla ditta-giugno 2005

*Prezzo ex factory IVA esclusa da banca dati <http://www.ministerosalute.it/medicinali/bancadati/lista.jsp> (accesso il 04.05.2005)

** Prezzo banca dati Farmadati febbraio 2005 (50% del prezzo al pubblico IVA esclusa)

[°] Da somministrare in associazione a metotrexato

NERIDRONATO SODICO

Specialità: Nerixia® (Abiogen Pharma)

Forma Farmaceutica: 2 fl ev 100 mg
1 fl im, ev 25 mg

Prezzo: € 124,88

€ 16,82

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2005

ATC: M05BA49

Categoria Terapeutica: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossee - bisfosfonati

Fascia di rimborsabilità: A

Indicazioni Ministeriali: Osteogenesi imperfetta.

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV nella categoria "farmaci orfani per le patologie rare" (data valutazione: 23.02.05).

Nota: Limitatamente all'indicazione osteogenesi imperfetta.

Commenti: si tratta dell'unico farmaco registrato (peraltro attualmente solo in Italia) per l'osteogenesi imperfetta. La Commissione decide di inserirlo con nota limitativa per la suddetta patologia.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Il neridronato è attualmente l'unico farmaco registrato per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta. La registrazione è avvenuta con procedura nazionale ed è limitata all'Italia. Si tratta di un amino-bisfosfonato di struttura simile ad alendronato e pamidronato.

L'osteogenesi imperfetta (OI) rappresenta un gruppo eterogeneo di disordini ereditari del tessuto connettivo caratterizzato da fragilità ossea e altri segni di alterazioni connettivali (1).

Può essere caratterizzata da un'alterazione strutturale nella molecola del collagene I e questo porta ad un difetto qualitativo del collagene, generalmente più severo; in altri casi può essere dovuta ad un difetto quantitativo del collagene, con ridotta sintesi (circa la metà del normale) di catene di procollagene strutturalmente normali e ridotta sintesi di collagene qualitativamente normale.

Gli individui affetti sono particolarmente predisposti alle fratture anche a seguito di traumi molto lievi e la malattia è per questo anche detta "malattia delle ossa fragili". Gli altri segni principali sono osteopenia, vari gradi di bassa statura, deformità ossee progressive, sclere blu, dentinogenesi imperfetta, lassità ligamentosa e sordità ad esordio nell'età adulta (2).

L'OI è il disordine ereditario genetico osseo più frequente e la sua prevalenza è stimata tra 1 su 10.000 a 1 su 20.000 nascite.

L'eterogeneità clinica dell'OI è ampia, variando da forme letali in periodo perinatale a bambini con statura marcatamente bassa e ossa deformate, fino a forme con fragilità ossea molto lieve, lieve riduzione della massa ossea e con

aspettativa di vita normale e infine forme così leggere da eludere la diagnosi clinica (1).

La malattia è stata classificata prendendo in considerazione i parametri clinici, radiologici e genetici, in 4 forme maggiori (I-IV) da Sillence e colleghi (3). Il tipo I rappresenta la forma più lieve e più frequente (circa 50% dei casi) e si contraddistingue per una maggiore incidenza di fratture soprattutto durante l'infanzia. Il tipo II è la forma più grave, incompatibile con la vita: i bambini affetti muoiono prima di nascere o poco dopo il parto. Il tipo III e il tipo IV si caratterizzano per un quadro clinico intermedio, con fratture ricorrenti, limitazione nella deambulazione e ritardo nella crescita.

Un approccio riabilitativo aggressivo, associato all'infibulazione intramidollare con chiodi telescopici ha dimostrato di essere in grado di migliorare la capacità di deambulazione, mentre il trattamento chirurgico nei pazienti con deformità spinali progressive e in quelli con impressione basilare è utile per ridurre la frequenza di complicazioni. Il difetto causale della malattia non può essere corretto mediante il trattamento medico e al momento l'unica terapia disponibile è sintomatica (1).

La terapia farmacologica

Diversi principi attivi sono stati sperimentati per il trattamento della OI, inclusi ormoni della crescita, calcio, vitamina C, calcitonina, fluoruro e bisfosfonati. Ad eccezione di alcuni recenti risultati pubblicati per i bisfosfonati, tutti gli altri farmaci non hanno dimostrato una reale efficacia. Tra questi ultimi, i due principi attivi che presentano dati di letteratura sono il neridronato e il pamidronato.

Efficacia clinica del neridronato

L'unico studio randomizzato controllato è stato condotto in Italia, con la collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'Associazione Italiana Osteogenesi Imperfetta (AsItOI). I pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere neridronato (2 mg/kg fino ad un massimo di 100 mg con infusione ev per 30 minuti ogni 3 mesi) vs nessun trattamento in rapporto 2:1.

Al gruppo di controllo, alla fine del primo anno, è stata somministrata la terapia con il medesimo bisfosfonato. Tutti i pazienti ricevevano un apporto definito di calcio e vitamina D₂ tramite dieta o supplementi.

Le valutazioni cliniche includevano le misure di densitometria ossea (BMD) mediante DXA (dual energy X-ray absorptiometry), analisi biochimiche ematiche e urinarie ogni 6 mesi, radiografia della colonna effettuata al baseline e a 12 e 24 mesi di follow-up. L'analisi è stata effettuata sulla popolazione "per protocol".

Ad oggi sono stati pubblicati i risultati preliminari dello studio relativi ad un sottogruppo di pazienti adulti (4) e di pazienti pediatriche (5).

Relativamente alla popolazione adulta, la pubblicazione ha considerato 78 pazienti con OI di qualsiasi tipo, che non fossero stati precedentemente trattati con bisfosfonati. Di questi 46 (23 pazienti uomini e 23 pazienti donne in premenopausa) hanno concluso i primi due anni di follow-up. La BMD della colonna e dell'anca è aumentata rispettivamente del 3.0±4.6% (SD) e del 4.3±3.9% nei primi 12 mesi di trattamento, mentre solo piccoli cambiamenti non significativi si sono verificati nel gruppo controllo (differenza neridronato vs nessun trattamento = p<0.05 e differenza neridronato vs baseline = p<0.001). Nel corso del secondo anno, un ulteriore incremento del 3.9% e del 1.5% sono stati osservati rispettivamente alla colonna e all'anca, nel gruppo in trattamento attivo. La risposta della densitometria alla fine del 2° anno di follow-up, nei pazienti del gruppo di controllo trattati con neridronato nel 2° anno è stata simile a quella ottenuta alla fine del 1° anno dal gruppo in trattamento attivo. L'incidenza di fratture nel periodo di trattamento con neridronato è risultata inferiore, al limite della significatività, sia rispetto al periodo antecedente lo studio che rispetto al controllo (p=0.03, CI 95% 0.02-1.09).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, 13 dei pazienti hanno accusato sintomi simil-influenzali 24-36 ore dopo la prima infusione ev e una reazione attenuata si è verificata in quattro pazienti dopo la seconda infusione. Nessun paziente ha accusato ipocalcemia sintomatica o altri effetti avversi associati alla somministrazione ev di amino-bisfosfonati (4).

Relativamente alla popolazione pediatrica, la pubblicazione riporta i dati a tre anni su 64 bambini (6-11 anni di età i maschi e 6-9 anni le femmine) senza alcun segno di pubertà e non trattati in precedenza con bisfosfonati.

La BMD della colonna e dell'anca è aumentata dopo il primo anno di trattamento rispettivamente del 3.5% e 5.7%

(SD non specificata) nel gruppo di controllo (p<0.05 vs baseline) e del 18% e 25% nel gruppo neridronato (p<0.001 vs il controllo e vs il baseline). Gli autori, visto l'aumento significativo rispetto al baseline di BMD anche nel gruppo controllo, segnalano la necessità di ulteriori studi controllati in pazienti in fase di crescita affetti da patologie rare quali OI. Nel corso dei successivi due anni, il trattamento con neridronato è stato associato ad un aumento dei valori di BMD del 10-25% per anno. Nel corso del primo anno l'incidenza di fratture non vertebrali nel gruppo trattato con neridronato è risultata del 27% e nel gruppo controllo del 45% (p = NS). Il numero totale di fratture è stato significativamente minore nel gruppo neridronato: 18 fratture nei 22 pazienti del gruppo di controllo e 13 fratture nei 42 pazienti del gruppo neridronato (p<0.05, RR: 0.36; CI 95% 0.15-0.87). L'altezza media individuale è aumentata dello 0.9% nel gruppo controllo e del 2.6% nel gruppo neridronato durante il primo anno (p<0.01). La percentuale di aumento in altezza è stata mantenuta anche durante il secondo e terzo anno di trattamento.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, 10 dei pazienti hanno accusato sintomi simil-influenzali 24-36 ore dopo la prima infusione ev e una reazione attenuata si è verificata dopo la seconda infusione. Nessun paziente ha accusato ipocalcemia sintomatica o altri effetti avversi associati alla somministrazione ev di amino-bisfosfonati (5).

L'osteogenesi imperfetta è l'unica indicazione attualmente registrata per il neridronato e soltanto in Italia; lo sviluppo del prodotto in Gran Bretagna per altre indicazioni come ipercalcemia maligna, malattia di Paget e osteoporosi è stato interrotto per motivi non esplicitati (6). Una recente pubblicazione ha presentato i risultati di uno studio italiano sull'uso di neridronato nell'osteoporosi postmenopausale. Il farmaco ha dimostrato un aumento della BMD in aggiunta al supplemento di calcio e vitamina D, rispetto al solo supplemento. Sono, comunque, necessari studi di confronto con gli altri bisfosfonati già registrati per l'indicazione (7).

Efficacia degli altri bisfosfonati nel trattamento dell'OI

Sono disponibili diversi studi osservazionali, non controllati, in particolare nella popolazione pediatrica che hanno evidenziato l'efficacia dei bisfosfonati, in particolare del pamidronato nell'aumentare la densità ossea, migliorare la mobilità, ridurre il rischio di fratture e la sintomatologia dolorosa (8).

Tra questi **uno studio non controllato** ha coinvolto 30 bambini di età compresa tra i 3 e i 16 anni con OI severa. Il dosaggio del farmaco somministrato in media è stato 6.8 mg/kg per anno, ad intervalli di 4-6 mesi per 1.3 – 5 anni. È stato osservato un aumento della BMD del 41.9± 29% per anno e l'incidenza media di fratture, confermata radiologicamente, si è ridotta di 1.7 (numero/anno) rispetto al periodo antecedente il trattamento. Per quanto riguarda la tollerabilità, in 26/30 bambini si è verificato un aumento della temperatura al secondo giorno dalla prima

prima infusione. La reazione è stata controllata con la somministrazione di paracetamolo e non si è verificata durante i successivi cicli (9).

Un secondo studio di numerosità esigua, non controllato, sempre con pamidronato, ha arruolato 9 bambini di età < 3 anni con OI severa (8 di tipo III e 1 di tipo IV) per un periodo di 12 mesi. Per il confronto è stato utilizzato un controllo storico costituito da 6 pazienti. Anche in questo caso si è verificato un aumento della BMD e una riduzione nell'incidenza di fratture (10).

Tollerabilità

L'effetto collaterale principale è rappresentato da sindrome similinfluenzale dopo la prima somministrazione che generalmente si attenua e scompare con le somministrazioni successive.

Un recente case report apparso sul NEJM, ha segnalato un caso di osteopetrosi (malattia caratterizzata da ossa insolitamente dense e provocata da un difettoso riassorbimento dell'osso immaturo) in un paziente trattato per un periodo prolungato con elevate dosi di pamidronato (11). Un articolo di commento, apparso sul medesimo giornale, ha messo in discussione l'uso dei bisfosfonati, in particolare del pamidronato nei pazienti pediatrici per indicazioni off-label come l'osteogenesi imperfetta, o l'osteoporosi giovanile.

L'autore esprime il dubbio nato dall'esperienza personale e da report "aneddotici", che i bisfosfonati, nonostante la letteratura sia uniformemente positiva, possano nei bambini, dopo somministrazione prolungata anche a dosaggi subtosici, rendere le ossa fragili anziché più resistenti. Suggerisce quindi di usare i bisfosfonati con cautela nei

pazienti pediatrici riservandone l'uso alle sperimentazioni cliniche controllate (12).

Conclusioni

Neridronato rappresenta l'unico bisfosfonato registrato (soltanto in Italia) per l'osteogenesi imperfetta, patologia dovuta a disordini ereditari del tessuto connettivo caratterizzato da fragilità ossea e altri segni di alterazioni connettivali, che può risultare nelle forme severe estremamente invalidante (deformità scheletriche e rischio di fratture anche per lievi traumi).

L'unico studio controllato con neridronato (svolto in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità) è stato effettuato in Italia e ha coinvolto più di 200 pazienti di età maggiore di 3 anni. Attualmente sono pubblicati solo i risultati preliminari sulla popolazione adulta (46 pazienti che hanno terminato il 2° anno di follow-up) e sulla popolazione pediatrica (64 pazienti che hanno terminato il 3° anno di follow up). Il farmaco ha dimostrato di aumentare la BMD e di ridurre l'incidenza di fratture. Nessun altro bisfosfonato è, ad oggi, registrato per l'indicazione anche se il pamidronato presenta alcuni studi, non controllati e di bassa numerosità, sulla popolazione pediatrica. La tollerabilità dei bisfosfonati in questa popolazione deve comunque essere ancora ben stabilita e, pertanto, sono necessari ulteriori studi.

Il ruolo del neridronato nel trattamento dell'OI andrebbe maggiormente definito con ulteriori studi, ma attualmente il suo uso è l'unico supportato da una sperimentazione controllata (benché i dati non siano ancora completamente pubblicati) e dall'indicazione ministeriale.

BIBLIOGRAFIA:

1. Antoniazzi F, et al. Osteogenesi imperfetta: linee guida di trattamento http://www.asitoi.it/pubbl_mediche/pubbl_antoniazzi.php (accesso il 10.05.04).
2. Smith R, et al. The brittle bone syndrome: Osteogenesis Imperfecta. London, Butterworths, 1983.
3. Sillence DO, et al. *J Med Genet* 1979; 16: 101-16.
4. Adami S, et al. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 126-130.
5. Gatti D, et al. *J Bone Miner Res* 2005. 20(5): 758-763.
6. Banca Dati ADIS International R&D Insight - Aprile 2004.
7. Braga V, et al. *Bone* 2003; 33: 342-345.
8. Anonimus, *Dialogo sui farmaci* 2002; 4: 220-221.
9. Glorieux FH, et al. *N Engl J Med* 1998; 339:947-52.
10. Plotkin H, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (5):1846-1850.
11. Whyte MP, et al. *N Engl J Med* 2003; 349 (5): 457-463.
12. Marini JC. *N Engl J Med* 2003; 349 (5): 423-426.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER CICLO	COSTO ANNUO (4 CICLI)
Neridronato sodico	25-100 mg in un'unica somministrazione o frazionati in 4 gg consecutivi ogni 3 mesi	€ 16,82 – 62,44	€ 67,28 – 249,76

Prezzo al pubblico da banca dati Farmadati luglio 2005

PARACETAMOLO EV

Specialità: Perfalgan® (Bristol-Myers Squibb)

Forma Farmaceutica: 12 fl 10 mg/ml (100 ml)

Prezzo € 62,23

Prezzo da banca dati Farmadati Luglio 2005

ATC: N02BE01

Categoria Terapeutica: Altri analgesici e antipiretici - anilidi

Fascia di rimborsabilità: C

Indicazioni Ministeriali: Perfalgan® è indicato per il trattamento a breve termine del dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico e per il trattamento a breve termine della febbre, quando la somministrazione per via endovenosa sia giustificata dal punto di vista clinico dall'urgente necessità di trattare il dolore o l'ipertermia e/o quando altre vie di somministrazione siano impossibili da praticare.

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV con nota (data valutazione: 23.02.05).

Nota: La Commissione decide di inserire la formulazione ev con la nota di equivalenza con propacetamolo ev "farmaci equivalenti le singole CT ne scelgano uno".

Commenti: Negli studi di confronto con propacetamolo ev il paracetamolo ha presentato efficacia sovrapponibile. La Commissione ha pertanto deciso di inserire la formula ev in equivalenza con propacetamolo ev.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Da Dicembre del 2004 è disponibile in Italia una formulazione per uso endovenoso di paracetamolo indicata per il trattamento del dolore post operatorio e degli stati febbrili in cui sia necessario un trattamento urgente o non siano consigliate altre vie di somministrazione. In commercio era già presente il profarmaco del paracetamolo, il propacetamolo. Rispetto al profarmaco la formulazione di paracetamolo presenta il vantaggio di essere già in soluzione pronta all'uso e non necessita quindi della ricostituzione del prodotto prima della somministrazione.

La realizzazione di questa nuova formulazione è stata possibile grazie allo sviluppo di nuove tecniche di solubilizzazione che hanno permesso di ottenere una soluzione stabile del farmaco.

Si segnala che la ricostituzione della specialità contenente propacetamolo, da effettuare attraverso un apposito dispositivo compreso nella confezione, è piuttosto indaginosa. Inoltre, in scheda tecnica viene controindicata la manipolazione diretta del prodotto nella fase di ricostituzione della soluzione senza l'impiego di guanti di protezione (questa precauzione è particolarmente raccomandata a persone con eczema da contatto o sospetta ipersensibilità al prodotto). Tali precauzioni sono state introdotte a seguito di alcune segnalazioni di eczema a carico di personale sanitario che manipolava il farmaco in fase di ricostituzione del prodotto (1).

Efficacia clinica

Uno studio di bioequivalenza randomizzato, in aperto, cross over, condotto su 24 volontari sani ha dimostrato che paracetamolo e propacetamolo hanno il profilo farmacocinetico sovrapponibile in termini di C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, Clearance totale e Volume di distribuzione (intervallo di confidenza 90%). Gli autori hanno concluso che 1 g di paracetamolo è da considerarsi bioequivalente a 2 g di propacetamolo (2).

Sono stati recentemente pubblicati 2 studi che hanno confrontato l'efficacia di paracetamolo per via endovenosa rispetto a propacetamolo endovena e placebo (3, 4).

Il primo studio, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato verso placebo ha valutato l'efficacia e la sicurezza di paracetamolo ev confrontato con propacetamolo ev e placebo in pazienti sottoposti a intervento di sostituzione dell'anca o del ginocchio (3). I pazienti, dopo l'operazione, venivano collegati per via ev ad una pompa rilasciante morfina al bisogno, con la possibilità di ricevere boli supplementari di morfina nel caso non fosse raggiunta un'analgesia adeguata. Il giorno seguente l'operazione, l'erogazione di morfina tramite la pompa veniva temporaneamente sospesa e, dopo aver registrato la quantità totale assunta dal paziente, si valutava l'intensità del dolore tramite una scala verbale a 4 step (scala da 0 a 3, 0=nessun dolore, 3=severo). I pazienti che presentavano

dolore d'intensità da moderata a severa venivano randomizzati a ricevere paracetamolo ev alla dose di 1 g o propacetamolo 2 g o placebo per le successive 24 ore ogni 6 ore. Centocinquanta pazienti hanno ricevuto almeno una dose del farmaco oggetto dello studio, il 90.7% ha ricevuto le 4 somministrazioni. End-point primario era il sollievo dal dolore misurato con una scala verbale da 0 a 4 ad ogni quarto d'ora per la prima ora, poi ogni ora fino alla sesta. Si sono inoltre registrati l'intensità del dolore (attraverso la scala VAS¹ e una scala verbale da 0 a 4 agli stessi intervalli e poi all'ora 18, 20, 24), il tempo trascorso per il ricorso ad un ulteriore farmaco, la quantità di morfina usata e la valutazione complessiva del farmaco nelle 24 h. Il sollievo dal dolore ha avuto un punteggio significativamente migliore per i 2 farmaci rispetto al placebo in tutti i momenti della misurazione ($p < 0.05$, dopo la prima ora la differenza non è mai stata inferiore di 0.6 punti), così come la differenza dell'intensità del dolore rispetto al baseline e tutti gli altri parametri, mentre non si sono registrate differenze significative tra i due farmaci.

Il secondo studio, randomizzato, controllato, in doppio cieco e double dummy, ha paragonato paracetamolo ev con propacetamolo ev e placebo in 152 pazienti sottoposti a chirurgia del terzo molare aventi dolore da moderato a severo secondo la scala VRS²(4). Misura di efficacia primaria era il sollievo dal dolore valutato secondo una scala verbale a 5 step (0=nessuno, 4=completo), misura secondaria la differenza nell'intensità del dolore valutata secondo le scale VRS e VAS. Le misurazioni venivano effettuate dopo quindici minuti dalla somministrazione ogni quarto d'ora per la prima ora e poi ad ogni ora fino alla sesta ora. Il sollievo dal dolore è stato in ogni momento statisticamente superiore per il trattamento farmacologico rispetto al placebo ($p = 0.0001$) e sovrapponibile per i due farmaci ad eccezione della misurazione registrata dopo un'ora il cui risultato è stato migliore per propacetamolo. La differenza nell'intensità del dolore dal baseline al momento della misurazione è migliorata in modo statisticamente significativo con paracetamolo e propacetamolo rispetto al placebo sia secondo la scala VRS che la scala VAS, mentre il risultato per i due farmaci è stato sovrapponibile.

Non sono stati pubblicati studi di confronto del paraceta-

molo ev vs gli altri antidolorifici mentre studi di efficacia comparativa sono disponibili per il propacetamolo. Il farmaco è stato confrontato verso ketorolac nel dolore post operatorio dopo intervento all'anca e al ginocchio (5) e verso ketorolac e metamizolo dopo intervento di chirurgia cardiaca (6). Il primo era uno studio randomizzato e in doppio cieco condotto su 164 pazienti, mentre il secondo era uno studio di coorte su 72 pazienti. In entrambi i casi il farmaco ha mostrato un'efficacia comparabile ai principi attivi di confronto in termini di sollievo dal dolore.

Tollerabilità

Nello studio sul dolore in chirurgia ortopedica non vi è stata differenza significativa nei tre gruppi in termini di eventi avversi. Costipazione, nausea, dolore al sito d'iniezione, anemia, prurito e vomito sono gli eventi indesiderati che si sono verificati più frequentemente (3). La tollerabilità al sito d'iniezione è stata significativamente inferiore nel gruppo propacetamolo rispetto ai gruppi paracetamolo e placebo, che hanno avuto una frequenza di eventi analoga (38% propacetamolo vs 2% paracetamolo e placebo; $p < 0.001$). Nel secondo studio (4) non vi sono state differenze nel numero di eventi avversi tra il gruppo paracetamolo e placebo ($n=19$, $n=17$) mentre il gruppo propacetamolo ha registrato un numero maggiore di eventi avversi ($n=54$, $p=0.001$). Questa differenza è stata attribuita ad una frequente incidenza di reazioni al sito d'iniezione nei pazienti del gruppo propacetamolo ($n=25$, nessun evento per i gruppi placebo e paracetamolo).

Conclusioni

Nei 2 studi di confronto con propacetamolo, il paracetamolo ev s'è dimostrato d'efficacia analoga al propacetamolo ev ma con migliore tollerabilità a livello del sito d'iniezione. È inoltre più maneggevole all'uso in quanto è una soluzione già ricostituita.

Non vi sono studi di confronto tra paracetamolo ev e gli altri analgesici comunemente adoperati. Rispetto agli altri antidolorifici in commercio in Italia il costo del farmaco è molto superiore mentre rispetto al propacetamolo è sovrapponibile.

L'utilizzo di un antidolorifico per via parenterale dovrebbe essere limitato ai casi in cui sia strettamente necessario.

BIBLIOGRAFIA:

1. Anonimus. *Prescrire International* 2003; 12(67): 178.
2. Flouvat B, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42 (1): 50-57.

3. Sinatra RS, et al. *Anesthesiology* 2005, 102:822-831.
4. Moller PL, et al. *Anesth Analg* 2005, 101 (1): 90-96.
5. Zhou TJ, et al. *Anesth Analg* 2001; 92(6): 1569 – 1575.
6. Avellaneda C, et al. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17(2): 85-90.

¹ Scala VAS = scala orizzontale visiva analogica da 0 a 100 mm dove il punteggio 0=dolore e 100=massimo dolore severo

² Scala VRS da 0 a 4 punti (0=nessun dolore, 4=dolore severo).

COSTI COMPARATIVI ANALGESICI NON STEROIDEI PRESENTI IN PTORV PER VIA PARENTERALE:

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE DA SCHEDA TECNICA	COSTO
Paracetamolo (ev)	1 – 4 g	5,19 – 20,74 €
Propacetamolo (im, ev)	1 – 8 g	2,58 – 20,66 €
Ketorolac (im, ev)	30 – 90 mg	1,50 – 4,49 €
Indometacina (im, ev)	50 – 100 mg	0,86 – 1,71 €
Diclofenac (im)	75 – 150 mg	0,48 – 0,96 €
Piroxicam (im)	20 – 40 mg	0,63 – 1,27 €
Ibuprofene (im)	400 – 800 mg	0,72 – 1,45 €
Ketoprofene (im, ev)	100 – 200 mg	0,67 – 1,33 € (im) 0,78 – 1,57 € (ev)
Metamizolo (im, ev)	1 – 3 g	1,06 – 3,18 €

Prezzi al pubblico IVA inclusa da Farmadati Luglio 2005

Il prezzo ex factory IVA esclusa di paracetamolo è di € 2,36 – 9,43 per giorno di terapia; per gli altri farmaci il prezzo praticato agli ospedali è al 50% del prezzo al pubblico.

PEGVISOMANT

Specialità: Somavert® (Pfizer Italia)

Forma Farmaceutica: 1 fl sc 20 mg	Prezzo	€ 247,56
30 fl sc 10 mg		€ 3.713,40
30 fl sc 15 mg		€ 5.570,10
30 fl sc 20 mg		€ 7.426,80

Prezzo da banca dati Farmadati giugno 2005

ATC: H01AX01

Categoria Terapeutica: Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi

Fascia di rimborsabilità: H

Indicazioni Ministeriali: trattamento di pazienti con acromegalia, che non hanno risposto in modo adeguato ad intervento chirurgico e/o radioterapia, e per i quali un'appropriata terapia farmacologica con analoghi della somatostatina si è dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o è risultata non tollerata.

Decisione della CTR: La Commissione decide di inserire il farmaco in Prontuario e individua come Centri Autorizzati alla prescrizione le Unità Operative Complesse o Semplici di Endocrinologia (valutazione del 03.05.2005).

Nota: Prescrizione limitata alla unità operative di Endocrinologia.

Commenti: Le indicazioni terapeutiche riservano il farmaco soltanto ad un gruppo selezionato di pazienti acromegalici. Si può, infatti, ritenere che il trattamento ottimale della malattia (intervento chirurgico e/o terapia radiante e utilizzo degli analoghi della somatostatina) abbia successo in circa il 70-80% dei pazienti. In caso di microadenoma deve essere utilizzata la terapia chirurgica associata a somministrazione di somatostatina. All'interno del gruppo di pazienti per i quali il farmaco troverebbe indicazioni si sottolinea di prestare particolare attenzione all'uso in presenza di adenomi voluminosi o con documentata tendenza a crescere, perché mancano dati sulla sicurezza a lungo termine. Vengono individuati come centri autorizzati alla prescrizione le U.O. complesse o semplici di Endocrinologia.

ANALISI DELLA LETTERATURA

L'acromegalia è una malattia caratterizzata da una ipersecrezione di GH, solitamente il risultato di adenomi di origine somatotropa, che a sua volta causa un'aumentata produzione di fattore di crescita insulino-simile 1 (insulin-like growth factor 1: IGF-1). Le manifestazioni cliniche degli alti livelli di GH e IGF-1 sono protrusione frontale, aumento delle dimensioni di mani e piedi, ingrandimento della mandibola con prognatismo. Nei bambini e negli adolescenti, se l'ipersecrezione di GH inizia prima della saldatura delle epifisi delle ossa lunghe, si assiste allo sviluppo del gigantismo ipofisario. Tra le manifestazioni di frequente riscontro clinico si osserva una visceromegalia generalizzata che interessa organi quali il cuore, la lingua e la tiroide. L'impatto clinico principale di tale processo si osserva a livello del sistema cardiovascolare (malattia coronarica e cardiomiopatia associata ad aritmie, ipertrofia ventricolare sinistra, riduzione della funzione diastolica e ipertensione), patologie respiratorie (ostruzione delle vie aeree superiori), diabete mellito, neoplasie maligne, in particolare del colon, artrite. L'aumentata mortalità di tali pazienti è legata principalmente alle malattie cardiovascolari, cerebrovascolari, neoplasie maligne e malattie respi-

ratorie. Altre manifestazioni di frequente riscontro comprendono cefalea, iperidrosi, tumefazione dei tessuti molli, disturbi articolari.

Il trattamento iniziale è solitamente costituito dalla resezione chirurgica degli adenomi secernenti GH. Gli analoghi della somatostatina sono usati come trattamento adiuvante, per la riduzione preoperatoria dei grandi macroadenomi, per il sollievo dai sintomi e la riduzione della secrezione di GH in pazienti che rifiutano la chirurgia o quando l'intervento chirurgico fallisce. Radiazioni o ripetuti interventi chirurgici possono risultare necessari per pazienti che non possono tollerare o non rispondono alla terapia medica. L'ablazione stereotassica degli adenomi secernenti GH attraverso la radioterapia gamma-knife è promettente, ma non si conoscono ancora i risultati a lungo termine e gli effetti collaterali (1).

Il pegvisomant è un analogo dell'ormone della crescita umano prodotto mediante ingegneria genetica. È il primo di una nuova classe di farmaci studiati per legarsi ai recettori del GH e bloccare il legame del GH stesso con il recettore, con interferenza della trasduzione del segnale intracellulare del GH. Si tratta, infatti, di una variante molecolare del GH, con 9 mutazioni. L'obiettivo terapeutico

del pegvisomant è quello di normalizzare la concentrazione sierica di IGF-1 e migliorare le manifestazioni sistemiche e i disordini metabolici. Il GH normalmente si lega a due siti nel suo recettore. Il legame al sito 2 attiva il meccanismo di segnale cellulare. Il pegvisomant si lega al sito 1 e blocca il sito 2 ed è in grado di spiazzare il GH naturale. Come risultato, la trasduzione del segnale è bloccata e la concentrazione circolante del fattore di crescita insulin-like (IGF-1), il mediatore principale dell'azione del GH, è diminuita (2).

Il farmaco è stato recentemente registrato in Europa per il trattamento di pazienti con acromegalia, che non hanno risposto in modo adeguato ad intervento chirurgico e/o a radioterapia, e per i quali un'appropriata terapia farmacologica con analoghi della somatostatina si è dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o è risultata non tollerata (3).

Efficacia clinica

Dal dossier presentato recentemente all'EMA si evincono due studi clinici principali, uno di fase II e uno di fase III.

Lo studio di fase III, in doppio cieco randomizzato vs placebo, ha studiato tre dosaggi di pegvisomant (10, 15 o 20 mg) somministrati una volta al dì sc per 12 settimane (4). Lo studio ha arruolato 112 pazienti con acromegalia di cui 93 erano stati sottoposti a resezione chirurgica; di questi 57 erano stati anche trattati con radioterapia convenzionale. Sei pazienti erano stati trattati con radioterapia senza chirurgia, 9 avevano ricevuto solo il trattamento farmacologico e 4 nessun tipo di terapia. Hanno concluso lo studio 108 pazienti. L'endpoint primario di efficacia era la variazione percentuale nelle concentrazioni sieriche di IGF-1 dal baseline; gli altri parametri biochimici di efficacia erano le concentrazioni sieriche di IGF-1 libero, di IGFBP-3 (proteina 3 di legame dell'IGF) e della subunità sensibile all'acido di IGFBP-3.

Nella analisi primaria di efficacia, i valori di IGF-1 sono risultati significativamente inferiori rispetto al placebo per tutti i gruppi trattati con pegvisomant ($p < 0.001$). La riduzione è stata significativamente migliore nel gruppo trattato con 20 mg vs i 10 mg ($p < 0.001$) e vs i 15 mg ($p < 0.02$). La concentrazione di ormone della crescita sierico è aumentata nei gruppi trattati con pegvisomant proporzionalmente ai tempi e alla percentuale di riduzione delle concentrazioni sieriche di IGF-1. Il farmaco è risultato ben tollerato: si sono evidenziati rari casi di reazione nel sito di iniezione, di grado moderato che non hanno richiesto trattamento. L'unico caso di evento avverso serio si è verificato in un paziente in trattamento con pegvisomant 15 mg che ha sospeso il trattamento in seguito all'aumento dei valori di transaminasi (AST e ALT).

Lo studio di fase II, non pubblicato, ha valutato due dosaggi di pegvisomant (30 e 80 mg), una volta la settimana per 6 settimane vs placebo e ha incluso complessivamente 46 pazienti. Dopo 6 settimane, la riduzione media nella concentrazione di IGF-1 vs il baseline è stata significativa

per i due gruppi trattati con il farmaco attivo ma non nel gruppo placebo. La differenza osservata fra i due dosaggi non è stata statisticamente significativa. Dei 46 pazienti analizzati, solo 7 hanno normalizzato il loro valore di IGF-1, di cui 1 nel gruppo placebo, 2 nel gruppo a 30 mg (12.5%) e 4 nel gruppo a 80 mg (26.7%). Nei pazienti trattati l'effetto si è evidenziato dopo 2-3 settimane di trattamento. Alcuni pazienti hanno poi proseguito il trattamento con pegvisomant passando ad un dosaggio giornaliero di 10 mg/die (massimo dosaggio 40 mg/die): i livelli di IGF-1 sono rientrati nella norma nel 97% dei pazienti (3).

Uno studio successivo, non controllato, a lungo termine, ha valutato l'efficacia di pegvisomant in 160 pazienti (arruolati nei precedenti studi), per un massimo di 18 mesi, in media 425 giorni. I dosaggi utilizzati iniziavano da 10 mg/die aumentati o diminuiti come necessario di 5 mg fino a raggiungere livelli di IGF-1 normali o un massimo di 40 mg/die. Non viene specificato quali erano i dosaggi giornalieri maggiormente utilizzati. Per i pazienti che hanno completato 12 mesi o più si è avuta una normalizzazione dei livelli di IGF-1 nel 97% dei casi (87/90). Si è registrato un aumento dei valori di GH nei primi 6 mesi di trattamento; tali valori si stabilizzano durante i successivi 6 e 12 mesi. Hanno completato i 18 mesi di trattamento 39 pazienti (5).

Uno studio condotto su una casistica limitatissima di pazienti (6 pazienti anche in questo caso già arruolati nei due studi controllati (3,4)) ha rilevato l'efficacia del farmaco nel normalizzare i livelli di IGF-1 in pazienti resistenti al trattamento con dosi massimali di octreotide (6).

Tollerabilità

La maggior parte delle reazioni avverse erano di grado moderato e sono state considerate non correlate al farmaco in studio (3).

Gli eventi avversi più comuni sono stati: reazione nel sito di iniezione, sudorazione eccessiva, vertigini. Considerando globalmente gli studi riportati dalla Scientific Discussion dell'EMA, si sono evidenziate differenze fra i due gruppi di trattamento (farmaco/placebo) relativamente a infezione, sindrome simil influenzale, reazione nel sito di iniezione, disordini del sistema nervoso, metabolico e nutrizionale. Questi effetti indesiderati si sono avuti in misura maggiore nel gruppo di pazienti trattati con pegvisomant.

Relativamente agli effetti del farmaco sulla dimensione del tumore, lo studio a lungo termine ha permesso di indagare se l'incremento delle concentrazioni sieriche di GH possa essere correlato ad una crescita del tumore ipofisario. Per 131 pazienti è stato possibile paragonare la dimensione del tumore al baseline e al follow-up (in media 11.5 mesi tra la visita iniziale e l'ultima Risonanza Magnetica Nucleare) ed è risultato che non vi sono cambiamenti significativi. È però da rilevare che 2 pazienti, non trattati precedentemente con radioterapia, hanno presentato una significativa progressione tumorale durante il trattamento con pegvisomant ma non è stata definita una correlazione tra il cam-

biamento del volume e la durata del trattamento. Inoltre, per 2 pazienti si è verificato un aumento delle transaminasi (AST e ALT) maggiore di 10 volte il limite superiore e per tale motivo il farmaco è stato interrotto (5).

La Scientific Discussion dell'EMA riporta di monitorare periodicamente la dimensione del tumore durante il trattamento con pegvisomant e di monitorare le concentrazioni sieriche di AST e ALT a intervalli di 4 e 6 settimane per i primi 6 mesi di trattamento.

Si deve ricordare che gli analoghi della somatostatina riducono la dimensione del tumore e quindi relativamente a questo aspetto sono da considerarsi superiori al pegvisomant. Uno studio su questo aspetto è tra gli impegni di sorveglianza post-marketing della ditta (3).

Modalità di erogazione

Il farmaco è classificato come OSP-2 "medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile in ambiente ospedaliero o in ambito extra-ospedaliero, secondo le disposizioni delle regioni e delle province autonome". Inoltre, il decreto di registrazione prevede che vi sia "reclutamento dei pazienti da parte dei centri regionali con prescrizione e distribuzione diretta del farmaco da parte degli stessi centri" e "inserimento dei pazienti nel registro nazionale dell'ISS, raccolta dei dati diagnostici e di follow up secondo modalità di raccolta dati definite tra ISS e regioni".

Conclusioni

Il pegvisomant è un analogo dell'ormone della crescita umano prodotto mediante ingegneria genetica registrato per il trattamento dell'acromegalia nei pazienti che non hanno risposto alla terapia chirurgica, radioterapica e farmacologica. È il primo di una nuova classe di farmaci studiati per legarsi ai recettori del GH e bloccare il legame del GH stesso con il recettore.

Il farmaco si è rivelato efficace nel ridurre la concentrazione di IGF-1, mediatore principale dell'azione del GH. L'unico studio pubblicato randomizzato in doppio cieco vs placebo ha reclutato pazienti eterogenei dal punto di vista dei trattamenti precedentemente ricevuti. Non sono disponibili studi di confronto diretto con gli analoghi della somatostatina, farmaci attualmente impiegati nel trattamento dell'acromegalia.

Il farmaco ha presentato effetti collaterali generalmente lievi o moderati. Relativamente agli effetti sulla dimensione del tumore, il follow up sul breve periodo non ha mostrato effetti del farmaco in tal senso ma la ditta dovrà monitorare mediante indagini post marketing gli effetti sul lungo periodo. Inoltre deve essere attentamente monitorata la funzionalità epatica.

Il decreto di registrazione italiano prevede il reclutamento dei pazienti dai centri regionali autorizzati e un registro dei dati diagnostici e di follow up.

BIBLIOGRAFIA:

1. Harrison: Principi di Medicina Interna – 15° edizione.
2. Muller A, et al. *Drugs* 2004; 64 (16): 1817-1838.
3. EMA. EPAR Somavert, 2004.

4. Trainer PJ, et al. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171-7.

5. Van der Lely AJ, et al. *Lancet* 2001; 358 (1295): 1754-1759.
6. Herman-Bonert V, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 : 2958-2961

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO RACCOMANDATO DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER 28 GG DI TRATTAMENTO
Pegvisomant	Somavert®	80 mg (dose di carico 1° gg)+ da 10 – 30 mg die	€ 2.625 – 6.300*
Octreotide acetato	Longastatina® LAR, Sandostatina® LAR	10 – 30 mg (ogni mese)	€ 351,29 – 786,83 [^]
Octreotide	Longastatina®, Sandostatina®	0,2 fino a massimo 1,5 mg/die	€ 300,01 fino a 2.412,86 [^]
Lanreotide	Ipstyl®	60 – 120 mg ogni 28 giorni	€ 672,65 – 726**
Bromocriptina	Bromocriptina® Dorom®	2,5 mg in partenza per arrivare a 10 – 20 mg/die entro due sett.	€ 11,42 – 22,84 [^]

[^] Prezzi all'ospedale (50% di sconto IVA esclusa) da farmadati – Aprile 2005.

* Prezzo ex factory (IVA esclusa) GU n. 276 del 24.11.2004.

** Prezzo ex factory (IVA esclusa) fornito dalla ditta – ottobre 2005.

PEMETREXED**Specialità:** Alimta® (Eli Lilly Italia SpA)**Forma Farmaceutica:** fl ev 500 mg

Prezzo € 2.384,83

Prezzo da banca dati Farmadati giugno 2005

ATC: L01BA04**Categoria Terapeutica:** Analoghi dell'acido folico**Fascia di rimborsabilità:** H-OSP₂**Indicazioni Ministeriali:** Pemetrexed in combinazione con cisplatino è indicato nel trattamento chemioterapico di pazienti non pretrattati con mesotelioma pleurico maligno non resecabile. Pemetrexed è indicato in monoterapia nel trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia.**Decisioni della CTR:** Farmaco inserito in PTROV con nota (data valutazione: 03.05.05).**Nota:** Per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule il farmaco va utilizzato solo in seconda linea nei pazienti a rischio di neutropenia febbrile.**Commenti:** Relativamente all'uso nel mesotelioma il farmaco ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza mediana alla progressione in associazione a cisplatino rispetto al solo cisplatino. La Commissione ha quindi deciso di inserirlo senza restrizioni. Relativamente all'uso nel carcinoma polmonare non a piccole cellule in seconda linea non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto a docetaxel, ma solo relativamente alla tollerabilità (minor incidenza di neutropenia febbrile). La Commissione ha quindi deciso di limitarne l'uso solo in seconda linea nei pazienti a rischio di neutropenia febbrile.**ANALISI DELLA LETTERATURA**

Pemetrexed è un nuovo agente antitumorale che esplica la propria azione mediante inibizione in vitro di una serie di processi metabolici folato dipendenti essenziali per la replicazione cellulare. All'interno della cellula, il pemetrexed viene trasformato in poliglutammati-derivati, metaboliti ad elevata emivita che agiscono per periodi di tempo prolungati. Il processo di poligluttammatizzazione si verifica prevalentemente nelle cellule tumorali ed in misura minore nei tessuti normali, determinando così una certa selettività del farmaco per le cellule maligne (1, 2).

Pemetrexed trova indicazione in associazione a cisplatino nel trattamento chemioterapico di pazienti affetti da mesotelioma pleurico maligno non resecabile precedentemente non trattati e in monoterapia nel trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia (1, 2).

In entrambi i casi il farmaco viene somministrato al dosaggio di 500 mg/m² per infusione endovenosa della durata di 10 minuti ogni 21 giorni. Nella terapia del mesotelioma viene associato il cisplatino, sempre in cicli di 21 giorni, al dosaggio di 75 mg/m². Con pemetrexed è sempre

necessaria una premedicazione di 3 giorni con un dosaggio di corticosteroide equivalente a 4 mg x 2/die di desametasone per os. Per evitare carenza di folati, i pazienti trattati con pemetrexed devono inoltre assumere acido folico (350-1000 mcg) per os a partire dai 7 giorni che precedono la prima dose e fino a 21 giorni dopo l'ultima dose di pemetrexed e vitamina B12 i.m. (1 mg) nella settimana precedente la prima dose e poi ogni tre cicli (1).

Efficacia clinica**Efficacia nel mesotelioma**

Il mesotelioma maligno è un raro tumore del tessuto mesodermico eziologicamente correlato all'esposizione all'asbesto. La diagnosi viene generalmente fatta all'apparire della sintomatologia (dispnea, dolore toracico), quando la malattia risulta spesso localmente avanzata; a questo stadio la sopravvivenza in assenza di trattamento è 6-8 mesi. Il trattamento chirurgico, la radioterapia e vari regimi chemioterapici testati nel tempo non apportano significativi vantaggi in termini di sopravvivenza.

Pemetrexed è stato testato in questa indicazione in **uno studio di fase II e in uno studio di fase III** (2, 3, 4). In entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti affetti da mesotelioma maligno non operabile ed aspettativa di vita supe-

riore alle 12 settimane, con malattia misurabile mono o bi-dimensionale e Karnofsky performance status > 70%.

Lo studio di fase II, non controllato, ha arruolato 64 pazienti. I pazienti sono stati trattati con pemetrexed 500 mg/m² per infusione endovenosa in cicli di 21 giorni, con opportuna premedicazione. La prima fase dello studio prevedeva l'arruolamento di 20 pazienti, al termine di questa fase è stata aggiunta una supplementazione vitaminica a base di acido folico e vitamina B12 per migliorare la tollerabilità della terapia. I pazienti non trattati con la supplementazione (n=21) hanno ricevuto una mediana di 2 cicli, i pazienti trattati (n=43) 6 cicli. End point primario dello studio era la risposta al trattamento intesa come una diminuzione delle dimensioni delle lesioni originali. La durata della risposta e la sopravvivenza complessiva rappresentavano end point secondari. Nessun paziente ha ottenuto una risposta completa, mentre una risposta parziale è stata ottenuta dal 14,1% dei pazienti; la durata mediana della risposta è risultata di 8.5 mesi, con una sopravvivenza mediana di 10.7 mesi (2, 3).

Lo studio randomizzato, controllato, di fase III in singolo cieco, ha randomizzato 456 pazienti a pemetrexed 500 mg/m² per infusione endovenosa + cisplatino 75 mg/m² in cicli di 21 giorni o solo cisplatino 75 mg/m² in cicli di 21 giorni. In entrambi i gruppi è stata adoperata una premedicazione costituita da desametasone (2,4). La scelta di cisplatino in monoterapia è stata ritenuta dal CPMP accettabile anche se le associazioni danno maggiori percentuali di risposta, poichè non vi sono vantaggi sulla sopravvivenza (2). Dopo l'arruolamento dei primi 43 pazienti, la frequenza di effetti collaterali gravi quali neutropenia e diarrea di grado 4 e tre morti considerate correlate al trattamento in studio, eventi collegabili all'attività di antagonismo con i folati, hanno suggerito di somministrare a tutti i pazienti una supplementazione vitaminica a base di acido folico e vitamina B12 per migliorare la tollerabilità della terapia. La sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con pemetrexed + cisplatino, è stata di 12.1 mesi vs i 9.3 mesi del gruppo cisplatino in monoterapia (p= 0.020); risultati analoghi sono stati ottenuti nei gruppi che avevano ricevuto supplementazione vitaminica (13.2 mesi vs 9.4 mesi rispettivamente; p = 0.022). Anche il tempo mediano alla progressione è risultato statisticamente superiore nel gruppo trattato con l'associazione (5.7 mesi) vs quello trattato con solo cisplatino (3.9 mesi; p=0.001). Tutte le risposte ottenute sono state parziali e si sono verificate nel 41.3% del gruppo pemetrexed + cisplatino vs il 16.7% del gruppo cisplatino.

Gli autori evidenziano la necessità di chiarire l'esatto ruolo di questa terapia attraverso uno studio di fase III che compari il regime pemetrexed + cisplatino all'associazione gemcitabina + cisplatino, che viene pure utilizzata in questa patologia (4).

Efficacia nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Il carcinoma polmonare rappresenta una delle neoplasie più comuni e la forma non a piccole cellule ne costituisce

l'80%. Nel 65-75% dei casi la malattia viene diagnosticata ad uno stadio localmente avanzato (stadio III) o metastatico (stadio IV). I pazienti vengono abitualmente trattati in prima linea con regimi a base di derivati del platino, con una sopravvivenza mediana di 7.9 mesi ed una sopravvivenza mediana a 12 mesi del 33% (2).

La terapia di seconda linea è generalmente costituita da chemioterapici in monoterapia. Il farmaco generalmente più adoperato è il docetaxel.

Uno studio di fase II ha testato l'efficacia di pemetrexed 500 mg/m² ogni 21 giorni per massimo di 8 cicli in 82 pazienti affetti da NSCLC che avevano ricevuto un precedente trattamento chemioterapico. Una risposta, definita in base ai criteri dello Standard South Western Oncology Group, è stata ottenuta nell'8.9% dei casi, con una sopravvivenza mediana di 5.7 mesi. I pazienti precedentemente trattati con derivati del platino hanno risposto in percentuale nettamente inferiore (4.5%) rispetto a quelli non trattati con composti di questo tipo (14.1%) (5).

In un RCT di fase III, 571 pazienti affetti da NSCLC di stadio III o IV già trattati con un regime chemioterapico sono stati randomizzati a ricevere pemetrexed 500 mg/m² o docetaxel 75 mg/m² ogni 21 giorni. Tutti i pazienti ricevevano desametasone in corrispondenza del regime chemioterapico; i pazienti del gruppo pemetrexed hanno inoltre ricevuto supplementazioni con acido folico e vitamina B12 per limitare la tossicità. Il 90% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento con derivati del platino. Obiettivo principale dello studio era la sopravvivenza complessiva; la tossicità, la percentuale di risposta, la sopravvivenza libera da progressione, la qualità della vita rappresentavano end point secondari. Lo studio era stato disegnato per dimostrare la non inferiorità di pemetrexed vs docetaxel. I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto un numero mediano di cicli chemioterapici pari a quattro. La sopravvivenza mediana, basata sull'analisi *intent to treat* è stata di 8.3 mesi per il gruppo pemetrexed vs 7.9 mesi per il gruppo docetaxel (p=0.226), la percentuale di risposta del 9.1% vs 8.8% rispettivamente e la sopravvivenza libera da progressione di 2.9 mesi in entrambi i gruppi. Il miglioramento della qualità della vita è risultato simile nei due gruppi, sebbene la tossicità del gruppo pemetrexed sia stata significativamente inferiore relativamente a neutropenia, neutropenia febbrile, ospedalizzazioni per neutropenia febbrile ed ospedalizzazioni complessive (6). Il CPMP ha concluso per una sostanziale non inferiorità di pemetrexed (2).

Tollerabilità

Il trattamento con pemetrexed senza alcuna supplementazione è accompagnato da frequente tossicità ematologica e non ematologica di grado 3-4 (in particolare neutropenia, neutropenia febbrile, infezioni e diarrea) correlabili ad elevati livelli ematici di omocisteina ed acido malonico. L'assunzione di acido folico (350-1000 mcg) per os a partire dai 7 giorni che precedono la prima dose e fino a 21 giorni dopo l'ultima dose di pemetrexed e vitamina B12 i.m. (1 mg) nella settimana precedente la prima dose e poi ogni tre cicli

consentono di ridurre significativamente la tossicità senza diminuire l'efficacia del trattamento. Un pretrattamento con corticosteroidi risulta indispensabile per evitare il manifestarsi di reazioni cutanee.

Nonostante le supplementazioni, alterazioni ematologiche risultano molto frequentemente associate all'uso di pemetrexed con neutropenia, granulocitopenia, anemia e trombocitopenia (9.3% vs 52.4% senza supplementi) (3). Nello studio di fase III condotto su pazienti affetti da NSCLC, il gruppo trattato con docetaxel ha registrato percentuali significativamente maggiori di neutropenia, neutropenia febbrile e neutropenia con infezioni rispetto al gruppo trattato con pemetrexed (rispettivamente 40.2 vs 5.3 p<0.001, 12.7 vs 1.9 p<0.001, 3.3 vs 0.0 p=0.004) (6).

La tossicità non ematologica risiede in particolare in alterazioni dell'apparato gastrointestinale (nausea, anoressia, vomito, stomatite, diarrea) e nell'affaticamento. Possono anche verificarsi innalzamento degli enzimi epatici, generalmente reversibile, e disfunzione renale di lieve entità (1, 2, 7). In associazione a cisplatino sono stati rilevati anche neuropatia sensitiva e disidratazione.

Conclusioni

Pemetrexed è un inibitore di una serie di processi metabolici folato dipendenti essenziali per la replicazione cel-

lulare, che per le sue particolari caratteristiche presenta una certa selettività per le cellule maligne. Nel mesotelioma pemetrexed in associazione a cisplatino ha dimostrato di aumentare significativamente la sopravvivenza rispetto al solo cisplatino, ma tutte le risposte erano parziali. Non si conoscono eventuali vantaggi di questa associazione rispetto a quella gemcitabina+ cisplatino, che viene pure utilizzata.

Nella terapia di seconda linea del NSCLC pemetrexed ha dimostrato una efficacia sovrapponibile a quella di docetaxel per quanto riguarda la sopravvivenza, con alcuni vantaggi per quanto riguarda la tollerabilità (soprattutto neutropenia). Sarebbero necessari ulteriori studi per meglio precisare il vantaggio relativo alla tollerabilità.

La somministrazione del farmaco si accompagna a grave tossicità ematologica e non ematologica, correggibili con la somministrazione di acido folico e vitamina B12.

Neutropenia, granulocitopenia, anemia e trombocitopenia sono comunque comuni in seguito a somministrazione di pemetrexed.

Nausea, anoressia, vomito, stomatite, diarrea e affaticamento costituiscono i principali eventi avversi non ematologici.

Pemetrexed presenta un costo piuttosto elevato, pari a circa il doppio della terapia con docetaxel nel NSCLC.

BIBLIOGRAFIA:

1. Alimta, *Riassunto delle caratteristiche del prodotto*.
2. CPMP Scientific Discussion. Pemetrex (Alimta) 2004. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimta.htm> (accesso il 18.4.2005).
3. Scagliotti G, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21 (8): 1556-1561.
4. Vogelzang NJ, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21 (14): 2636-2644.
5. Smit EF, *Ann Oncol* 2003; 14:455-460.
6. Hanna N, et al. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
7. Pemetrexed *Drugdex Micromedex* vol. 123 Marzo 2005.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO

DOSAGGIO RACCOMANDATO (per un uomo di 70 Kg)

COSTO per ciclo di trattamento

Pemetrexed	500 mg/m²	€ 2.400,00[^]
Docetaxel	75 mg/m²	€ 953,49[*]

^{*}Prezzo ex factory IVA esclusa da banca dati AIFA Agosto 2005

[^] Prezzo ex factory IVA esclusa e comprensivo dello sconto obbligatorio fornito dalla Ditta

TIOTROPIO BROMURO

Specialità: Spiriva® (Boehringer Ingelheim)

Forma Farmaceutica: 30 cps con dispositivo HandiHaler, 18 mcg

Prezzo € 59,41

Prezzo da Banca dati FarmaDati, giugno 2005

ATC: R03BB04

Categoria Terapeutica: Altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie per aerosol - Anticolinergici

Fascia di rimborsabilità: A

Indicazioni Ministeriali: Tiotropio è un broncodilatatore per la terapia di base, a lungo termine, della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV con nota (data valutazione: 23.02.05).

Nota: Nella BPCO prima di iniziare la terapia con beta-2 agonisti e/o steroidi.

Commenti: La Commissione, considerati i dati di letteratura e le indicazioni delle linee guida GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) decide di inserire tiotropio nel Prontuario. Tali linee guida, infatti, riportano che i broncodilatatori a lunga durata d'azione (formoterolo, salmeterolo, tiotropio) sono più efficaci di quelli a breve durata e possono aumentare la compliance del paziente; essi sono considerati il trattamento di scelta nella BPCO stabilizzata. Le indicazioni sono di utilizzare tiotropio prima di iniziare la terapia di associazione con steroidi e beta-2 agonisti.

Tiotropio presenta rispetto agli altri anticolinergici di vecchia generazione (ipratropio e oxitropio) il vantaggio di mantenere la broncodilatazione per 24 ore, ciò permette di aumentare la compliance del paziente e conseguentemente di diminuire la riacutizzazione dei sintomi.

La Commissione, pertanto, decide di limitare l'uso di Ipratropio e Oxitropio alla popolazione pediatrica in quanto disponibili nella formulazione per aerosol.

Inoltre, decide di acquisire le linee guida sopra citate che saranno allegate al Prontuario.

BOX 1: Terapia della BPCO ad ogni stadio; Linee guida Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2005

	D.A. Riacutita	I: Lieve	II: Moderata	III: Grave	IV: Molto grave
Trattamento
...
...
...

- I broncodilatatori hanno un ruolo centrale nel trattamento della BPCO; la via di somministrazione raccomandata è quella inalatoria. I broncodilatatori a lunga durata d'azione sono i farmaci più efficaci nel trattamento regolare per controllare o migliorare i sintomi e lo sta-

to di salute (livello di evidenza A).

- I beta-2 agonisti e gli anticolinergici a lunga durata d'azione sono i broncodilatatori di prima scelta (livello di evidenza A).
- L'aggiunta di teofillina, in considerazione dei possibili effetti collaterali e della necessità di monitoraggio dei livelli plasmatici, deve essere valutata nel singolo paziente in termini di rapporto rischio/beneficio (livello di evidenza non specificato).
- La somministrazione di broncodilatatori a lunga durata d'azione (formoterolo, salmeterolo, tiotropio) è più efficace dei farmaci a breve durata d'azione (livello di evidenza A) e può migliorare la compliance.
- L'uso di più broncodilatatori a diverso meccanismo d'azione migliora l'efficacia del trattamento (livello di evidenza A).
- L'efficacia dei broncodilatatori va valutata sia in termini di miglioramento funzionale (dell'ostruzione bronchiale e/o dell'iperinflazione polmonare) che di miglioramento dei sintomi, della tolleranza allo sforzo e della qualità della vita (livello di evidenza A).

ANALISI DELLA LETTERATURA

Con malattia polmonare cronica ostruttiva o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si intende un gruppo di disturbi respiratori cronici e lentamente progressivi caratterizzati dalla riduzione del flusso massimo espiratorio durante una espirazione forzata. La BPCO è caratterizzata da un valore ridotto e da un declino accelerato di FEV1 (volume espiratorio forzato in un secondo), importante parametro di funzionalità respiratoria. La BPCO si manifesta con tosse, catarro e difficoltà di respiro (dispnea) dapprima in occasione di sforzi più o meno intensi e successivamente, nelle fasi più avanzate della malattia, anche a riposo (1). La terapia della BPCO si basa sull'utilizzo di farmaci broncodilatatori che riducono la dispnea e aumentano la tolleranza allo sforzo e di glucocorticoidi che agiscono sulla componente infiammatoria della patologia.

Il tiotropio bromuro è un nuovo farmaco anticolinergico broncodilatatore entrato in commercio in Italia nel giugno 2004, indicato per la terapia di base, a lungo termine, della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Si tratta di un derivato ammonico quaternario, strutturalmente correlato all'ipratropio bromuro, che esplica la sua azione legandosi ai recettori muscarinici della muscolatura liscia delle vie aeree, favorendo la broncodilatazione e riducendo la secrezione di muco. A differenza dell'ipratropio, il tiotropio mostra una diversa selettività per i sottotipi recettoriali muscarinici che determina una broncodilatazione di lunga durata e che consente una sola somministrazione quotidiana (2-4).

Il tiotropio viene somministrato come polvere per inalazione; viene scarsamente assorbito nel tratto gastrointestinale e ha una biodisponibilità sistemica molto bassa.

Efficacia clinica

L'efficacia di tiotropio è stata valutata in **diversi studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco**, condotti su pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva. In particolare, il tiotropio, somministrato con un erogatore di polveri HandiHaler, è stato confrontato con placebo, con ipratropio e con salmeterolo; mancano, invece, studi di confronto con oxitropio bromuro.

In questi studi sono stati arruolati pazienti di età superiore o uguale a 40 anni, con anamnesi di fumo (>10 pack/year) che presentavano una BPCO stabile, con FEV1 \leq 65% del valore normale previsto e capacità vitale forzata FVC \leq 70%.

In tutti gli studi, il principale criterio di valutazione di efficacia adottato è stato il FEV1; altri parametri di efficacia considerati sono stati la capacità vitale forzata (CVF), il numero di somministrazioni di salbutamolo al bisogno, il numero di riacutizzazioni e di ospedalizzazioni e la valutazione della qualità della vita del paziente.

Confronto con placebo

Il tiotropio è stato confrontato con placebo in **due studi**

identici della durata di 1 anno, condotti su un totale di 921 pazienti di età media di 65 anni con BPCO stabile, i cui risultati sono stati combinati per fornire un profilo complessivo di efficacia e sicurezza (5). In questi due studi i pazienti sono stati randomizzati a ricevere per via inalatoria 18 mcg/die di tiotropio bromuro oppure placebo; non era permessa l'assunzione di un farmaco anticolinergico o di una beta2-agonista a lunga durata d'azione.

Come misura primaria di efficacia è stato considerato il valore "trough FEV1" definito come la media dei valori di FEV1 ad 1 ora e a 5 minuti dalla somministrazione di farmaco.

Il tiotropio ha determinato una maggiore broncodilatazione rispetto al placebo, inducendo un aumento significativo del valore di "trough FEV1" ($p < 0.01$) durante tutto il periodo di follow up. Sono state osservate differenze significative verso il placebo anche per quanto riguarda i parametri di efficacia secondari: incidenza di dispnea ($p < 0.001$), esacerbazioni di BPCO e ospedalizzazioni per riacutizzazione della malattia ($p < 0.05$). Per quanto riguarda la sicurezza di tale farmaco, gli eventi avversi riscontrati nello studio erano simili nei due gruppi di trattamento, ad eccezione della secchezza delle fauci (16.0% nel gruppo tiotropio vs 2.7% nel gruppo placebo, $p < 0.05$). Non ci sono differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'insorgenza di reazioni gravi che hanno comportato l'uscita del paziente dallo studio.

Confronto con ipratropio

Il tiotropio è stato confrontato con ipratropio in **due studi identici della durata di 1 anno, randomizzati, in doppio cieco e double dummy**, su un totale di 535 pazienti di età media di 64 anni con BPCO i cui risultati sono stati riportati in maniera unificata (6). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere per via inalatoria tiotropio 18 mcg una volta al giorno ($n=356$) oppure ipratropio 40 mcg somministrato quattro volte al giorno sotto forma di spray dosato ($n=179$); in caso di necessità, potevano assumere anche salbutamolo, teofillina, un corticosteroide orale o inalatorio ma non un anticolinergico o un beta-2 agonista a breve o a lunga durata d'azione.

Il valore di "trough FEV1", definito come sopra, ad un anno è aumentato di 0.12 ± 0.01 l nel gruppo tiotropio mentre è diminuito di 0.03 ± 0.02 l con ipratropio ($p < 0.001$).

I risultati della risposta dell'FVC confermano quelli ottenuti dalla misurazione del FEV1.

Nel gruppo trattato con tiotropio è stato riscontrato un miglioramento degli indici di valutazione della qualità della vita, un diminuito uso di beta-2 agonisti al bisogno, una riduzione del numero di esacerbazioni (riduzione del 24%) e un ritardo nell'insorgenza della prima esacerbazione (differenze statisticamente significative per tutti i parametri rispetto a ipratropio).

Un ulteriore studio multicentrico, in doppio cieco, double dummy, della durata di 3 mesi condotto su 288 pazienti affetti da BPCO ha dimostrato una significativa superiorità ($p < 0.05$) della terapia con tiotropio (18 mcg/die)

rispetto a quella con ipratropio (40 mcg 4 volte al giorno) nel determinare un miglioramento del FEV1 valutato come valore "trough FEV1", valore di picco e valore medio. I risultati delle misurazioni della FVC riflettono quelli ottenuti con la misurazione del FEV1 (7).

Il bollettino indipendente "Informazione sui farmaci" osserva che negli studi di confronto con ipratropio, quest'ultimo è stato utilizzato alla dose minima iniziale e non alla dose di mantenimento abitualmente usata nella pratica clinica, generalmente pari a 80 mcg 4 volte al giorno (10).

La scheda tecnica del prodotto riporta, viceversa, come dosaggio abituale 40 mcg 4 volte al giorno.

Per quanto riguarda la sicurezza di tale farmaco, anche in questi studi non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento; la sola reazione avversa riportata più frequentemente nel gruppo trattato con tiotropio è la secchezza delle fauci.

Confronto con salmeterolo

Il tiotropio è stato confrontato con salmeterolo e con placebo in **due studi randomizzati della durata di sei mesi, in doppio cieco e double dummy**, su un totale di 1207 pazienti di età media di 64 anni con BPCO stabile. I risultati dei due studi sono stati combinati per l'analisi delle misure di efficacia (8). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere per via inalatoria tiotropio (n=402) 18 mcg al mattino, salmeterolo (n=405) 50 mcg 2 volte al giorno o placebo (n=400). Dopo sei mesi il tiotropio è risultato più efficace del salmeterolo nel migliorare il parametro "trough FEV1" (0.12 l vs 0.09 l, $p<0.05$) ed entrambi sono stati più efficaci rispetto al placebo. Non sono state registrate differenze significative nei tre gruppi in termini di percentuale di pazienti con riacutizzazioni della patologia, percentuale di uso di steroidi al bisogno e numero di ricoveri ospedalieri per riacutizzazione. Il tiotropio ha portato ad una riduzione maggiore rispetto al salmeterolo del tempo alla comparsa della prima esacerbazione e del numero medio di esacerbazioni per paziente.

Il tiotropio è stato confrontato con salmeterolo e con placebo in un **ulteriore studio randomizzato della durata di sei mesi, in doppio cieco e double dummy**, su un totale di 623 pazienti di età media di 65 anni con BPCO stabile (9). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere per via inalatoria tiotropio (n=209) 18 mcg al mattino, salmeterolo (n=213) 50 mcg tramite uno spray dosato 2 volte al giorno o placebo (n=201). Dopo 24 settimane è stato osservato un incremento del FEV1 pre-dose rispetto a quello del placebo sia nel gruppo tiotropio sia nel gruppo salmetero-

lo; anche la differenza fra i due farmaci è risultata statisticamente significativa ($p<0.01$).

Secondo l'FDA il confronto di tiotropio con ipratropio e con salmeterolo è sbilanciato a favore del tiotropio in quanto il FEV1 è stato misurato al mattino a distanza di 23-24 ore dall'ultima dose di tiotropio e di 8-9 ore dall'ultima dose di ipratropio. Poiché la durata d'azione di ipratropio è di circa 3-6 ore, questa scelta può aver favorito il tiotropio che possiede un'azione broncodilatatrice molto più lunga (10, 11).

Tollerabilità

Negli studi clinici considerati, della durata massima di un anno, la reazione avversa più comunemente riportata nei pazienti trattati con tiotropio bromuro è stata la secchezza delle fauci, significativamente più frequente rispetto a ipratropio (6) e a salmeterolo (8). Nella maggior parte dei casi tale reazione avversa è stata moderata e negli studi clinici a un anno ha portato all'interruzione del trattamento solo in una piccola percentuale dei pazienti trattati. Altre reazioni avverse correlate all'azione anticolinergica del farmaco sono rappresentate dalla stipsi e dalla ritenzione urinaria. Con l'uso di tiotropio bromuro sono state riportate reazioni avverse isolate di tachicardia sopraventricolare e fibrillazione atriale, solitamente in pazienti suscettibili (10).

Conclusioni

Gli studi analizzati hanno dimostrato che tiotropio migliora la funzionalità polmonare, valutata in base al parametro FEV1, e, rispetto alle alternative terapeutiche considerate (ipratropio e salmeterolo), ha il vantaggio di richiedere una unica somministrazione giornaliera, migliorando in questo modo la compliance del paziente. Non sono disponibili studi di confronto con oxitropio e con altri farmaci aventi la medesima indicazione terapeutica. L'FDA ha segnalato che i risultati degli studi potrebbero essere viziati da alcuni problemi metodologici quali la scelta del dosaggio del comparator o la scelta del momento in cui misurare il valore di FEV1 che potrebbero mettere in discussione l'entità dei vantaggi riscontrati con il trattamento con tiotropio (10, 11).

Il farmaco è risultato ben tollerato: l'unico evento avverso verificatosi con frequenza maggiore rispetto ai comparator è stata la secchezza delle fauci.

Relativamente ai costi, il farmaco risulta più costoso dell'oxitropio e dell'ipratropio mentre risulta paragonabile al salmeterolo.

BIBLIOGRAFIA:

1. Harrison. "Principi di medicina interna" XV edizione vol. 2.
2. Drugdex Micromedex 2005; vol. 122.
3. Gross N. *Chest* 2004; 126: 1946-53.
4. Anonimus. *The medical letter* 2004. 15: 57-8.
5. Casaburi R, et al. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-24.

6. Vincken W. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-16.

7. Van Noord JA, et al. *Thorax* 2000; 55: 289-94.

8. Brusasco V, et al. *Thorax* 2003; 58: 399-404.

9. Dohonue JF, et al. *Chest* 2002; 122: 47-56.

10. Anonimus. *Informazione sui farmaci*. www.informazione.suifarmaci.it (accesso il 20.07.05).

11. <http://www.fda.gov> (accesso il 20.07.05).

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO/DIE ALL'OSPEDALE	COSTO/DIE AL PUBBLICO
Tiotropio bromuro	18 mcg/die	1,20 €*	1,98 €
Ipratropio bromuro	120 – 160 mcg/die	0,07 – 0,10 €**	0,16 – 0,21 €
Oxitropio bromuro	200 – 400 mcg/bid	0,09 – 0,19 €**	0,21 – 0,42 €
Salmeterolo	50 – 100 mcg/bid	0,56 – 1,12 €**	1,23 – 2,47 €

Prezzi al pubblico da banca dati Informatore farmaceutico, aggiornamento giugno 2005.

*Prezzo ex-factory IVA esclusa GU n°140 del 17.06.2004.

**Prezzo all'ospedale: 50% rispetto al prezzo al pubblico (IVA esclusa).

Tension-free vaginal tape nell'incontinenza urinaria da stress

L'incontinenza da stress o da sforzo viene definita come la perdita involontaria di urina in seguito a sforzi fisici (tosse, starnuto, sport, attività sessuali). Tale sintomatologia è secondaria all'iper mobilità uretrale o, meno comunemente (meno del 10% dei casi) a deficit intrinseco dello sfintere. L'incontinenza da sforzo di grado lieve può essere trattata non chirurgicamente con farmaci, terapia sostitutiva con estrogeni o tecniche di biofeedback. Quando tali metodiche non invasive non sono più efficaci e l'incontinenza è di grado moderato-grave, è necessario un intervento chirurgico che vada a creare un sostegno alla parete vaginale anteriore o a migliorare la chiusura uretrale a seconda della causa dell'incontinenza (1).

Il presente articolo riporta le conclusioni di due review (2, 3) pubblicate rispettivamente a maggio e a luglio di quest'anno, che hanno valutato, sulla base dell'*evidence based medicine*, i dati attualmente disponibili relativamente al trattamento dell'incontinenza tramite la metodica "Tension-free Vaginal Tape" (TVT).

La TVT si è diffusa nella pratica clinica con grande rapidità a partire dal 1996, anno in cui è stata introdotta da Ulmsten, sulla base dei promettenti risultati associati alla minor invasività per la paziente ed è stata oggetto in questi anni di numerosi studi e pubblicazioni.

La prima review (2) ha considerato gli studi più rilevanti dal 1990 al 2003 reperiti tramite una ricerca in MEDLINE, e gli abstract dai meeting annuali della International Continence Society e International Urogynaecological Association dal 1997 al 2003; la seconda review (3) ha considerato gli studi pubblicati nel 2004 relativamente agli sling soprattutto alla TVT.

La metodica TVT è stata sviluppata a partire dalle tecniche di sling intravaginali (IVS) sulla base della "Integral Theory of Female Urinary Incontinence" che ipotizza come causa dell'incontinenza da stress un difetto anatomico nella parete anteriore della vagina. Tale deficit si traduce, secondo tale teoria, in un disfunzione nel legamento pubo-uretrale e nella chiusura dell'uretra e del collo della vescica.

La TVT rappresenta una alternativa alle numerose pra-

tiche chirurgiche disponibili per il trattamento dell'incontinenza urinaria da stress; tra queste, ad oggi, il *gold standard* è considerato la Colposospensione di Burch (4) che, attraverso una via di accesso addominale prevede di ancorare a strutture fisse del bacino (legamento di Cooper) la vescica e la parete vaginale anteriore.

Efficacia clinica

I risultati dei *principali studi non comparativi* relativi alla tecnica TVT nel trattamento dell'incontinenza da stress sembrano dimostrare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con percentuali di cura comparabili a quelle riportate per le procedure convenzionali. I dati disponibili a lungo termine provengono da due studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della procedura di TVT per un periodo medio di follow up di 7 anni. Entrambi gli studi riportano un mantenimento dell'efficacia del trattamento nel tempo con una percentuale di cura oggettiva rispettivamente dell'81% e del 95% e senza complicazioni nel lungo termine.

I dati più interessanti sono comunque deducibili dagli *studi comparativi*.

Gli studi principali sono stati condotti verso colposospensione e riportano follow up da 6 a 36 mesi. I dati sembrano indicare una efficacia sovrapponibile dei due trattamenti in termini di percentuale di cura e mantenimento dell'efficacia nel periodo di follow up. Gli studi pubblicati più recenti, sembrano confermare una equivalenza rispetto alla Colposospensione di Burch o addirittura una maggiore efficacia rispetto ad altre tecniche di confronto (es: Colposospensione laparoscopica).

Entrambe le review segnalano che molti degli studi condotti riportano delle carenze metodologiche soprattutto in termini di dimensioni del campione, mancanza di randomizzazione, durata del follow up considerato o scelta delle modalità di valutazione degli end point e, quindi, la reale differenza in termini di percentuali di cura nel tempo tra le diverse metodiche non è, ad oggi, ancora ben stabilita.

Gli studi pubblicati, pur numerosi, non forniscono dati definitivi relativamente all'efficacia e alla sicurezza del trattamento con TVT in popolazioni particolari quali possono essere le pazienti già sottoposte ad altri interventi di chirurgia per IU, altre tipologie di incontinenza.

nenza, precedente radioterapia pelvica, donne anziane o donne obese o nel trattamento del prolasso eseguito in concomitanza.

Nella maggior parte degli studi i pazienti trattati con TVT sono stati sottoposti ad anestesia locale. Il medico che opera in questa modalità, basandosi sul test della tosse eseguito in condizioni molto vicine alla normalità, può verificare in modo immediato la riuscita dell'intervento. In realtà, ad oggi, non ci sono evidenze che suggeriscano una maggior morbilità associata alla TVT eseguita in anestesia generale o regionale.

TVT e gravidanza

Non esistono dati di donne che abbiano partorito naturalmente dopo un trattamento con TVT; tuttavia il National Institute for Clinical Excellence (NICE) sconsiglia tutte le procedure chirurgiche per il trattamento dell'incontinenza, inclusa la TVT, alle donne che intendono intraprendere una gravidanza (2, 5).

Qualità della vita

Numerosi studi confermano che la TVT migliora la qualità della vita mentre i dati relativi alla funzionalità sessuale sono scarsi e riportano conclusioni discordanti. Di difficile analisi è, inoltre, l'impatto sulla sfera sessuale dell'incontinenza urinaria rispetto all'impatto dell'intervento di TVT.

Complicanze

Tutte le complicanze che sono state riportate per le altre procedure di sling e retropubiche si sono verificate anche con la TVT anche se i dati sembrano indicare una percentuale minore.

La reale incidenza di complicanze è di difficile determinazione poiché in letteratura vengono riportate solo quelle verificatesi all'interno di studi clinici, e non nella pratica quotidiana. Molte complicanze, quindi, possono rimanere sottostimate. Due studi prospettici di grandi dimensioni condotti in Finlandia e in Austria hanno valutato le complicanze rispettivamente su 1.455 e 2.795 procedure di TVT. I dati dei due studi sono sovrapponibili e indicano che le complicanze più numerose sono di entità minore mentre le complicanze maggiori (laparotomia, fistola, danno al nervo otturatorio,

ematoma, ascesso, etc.) hanno una bassa incidenza (~1.4%).

Casi di rigetto o infiammazione nel lungo termine non sono comuni a dimostrazione della buona tollerabilità del dispositivo. Disordini nello svuotamento sembrano meno comuni rispetto ad altre procedure per l'incontinenza, ma comunque non trascurabili.

Tra le complicanze durante l'intervento la perforazione della vescica è tra le più frequenti, ma nella maggior parte dei casi non causa conseguenze importanti.

Costi del trattamento

Alcuni studi di farmacoeconomia hanno confrontato i costi del trattamento TVT vs colposospensione e i risultati sembrano indicare che la TVT presenta un miglior rapporto costo-efficacia rispetto al confronto visti soprattutto la riduzione della degenza ospedaliera, e i tempi ridotti per l'intervento.

Tale valutazione è confermata anche dall'analisi farmacoeconomica del NICE (National Institute for Clinical Excellence) che, basandosi sull'assunzione di una uguale efficacia tra colposospensione e TVT, afferma che quest'ultima risulta più vantaggiosa in termini economici nonostante il costo del Device per la TVT sia maggiore che per la colposospensione (2, 5).

Conclusioni

La tecnica di TVT ha raggiunto in breve tempo un'ampia diffusione ed è stata argomento, negli ultimi anni, di numerose pubblicazioni e studi clinici.

I dati di efficacia a 5-7 anni proveniente dagli studi non comparativi e a 2 anni dagli studi comparativi sono promettenti; tuttavia va segnalata la necessità di avere studi rigorosi randomizzati e controllati di almeno 5 anni di follow up per stabilire la sicurezza e l'efficacia nel lungo periodo.

La TVT sembra presentare un rapporto di costo-efficacia favorevole rispetto alle tecniche convenzionali retropubiche sulla base dei dati di efficacia, morbilità e tempi di ricovero ospedaliero.

Il NICE ha pubblicato una valutazione positiva sulla metodica TVT considerandola una valida opzione da considerare per il trattamento chirurgico di donne con incontinenza da stress quando i trattamenti conservativi non siano più efficaci.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Harrison. Principi di medicina interna; 15^a ed. McGraw-Hill 2002.
- 2) Atherton MJ & Stanton SL. BJOG 2005; 112: 534-546.
- 3) Dwyer NT & Kreder KJ. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 244-249.

4) Lapitan MC, et al. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; issue 3.

5) National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of Tension-free Vaginal Tape (Gynecare TVT) for stress incontinence. Technology Appraisal Guidance 2003; 56.

Sperimentare in Veneto

È ormai assodato (e ne è conferma la presenza di numerosi articoli nella recente letteratura internazionale) quanto sia importante che gli studi clinici in corso vengano raccolti e resi pubblici attraverso registri informatizzati, al fine di evitare duplicazioni di ricerche e di limitare il cosiddetto bias di pubblicazione (1).

Al di là del registro dei clinical trial promossi dal National Institute of Health negli Stati Uniti, nessuna nazione, a parte l'Italia, possiede un registro nazionale degli studi clinici in corso (2). Infatti, in Italia, per poter essere iniziato, ogni studio clinico con farmaci deve essere preventivamente registrato nel database informatizzato dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): le informazioni generali sullo studio vengono inserite dallo sponsor, mentre il Comitato Etico inserisce i dati relativi al parere rilasciato. Sulla base delle informazioni inserite, l'AIFA rende pubblico un report annuale che descrive le caratteristiche generali degli studi in corso. Il registro, attivo dal 2000, contiene a tutt'oggi informazioni su 3397 sperimentazioni con farmaci.

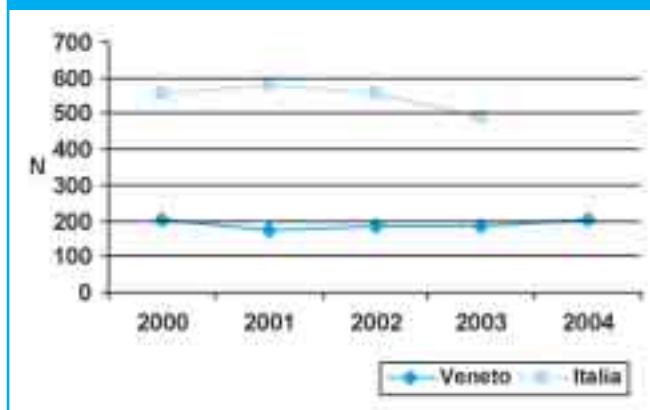
A cinque anni dall'istituzione dell'Osservatorio, si vuole descrivere l'attività sperimentale nella Regione Veneto così come appare nel database Nazionale. Si sono analizzate le sperimentazioni valutate dai Comitati Etici veneti per le quali il Comitato coordinatore abbia espresso il proprio giudizio nel quinquennio 2000-2004. Per un confronto con il dato italiano è stato utilizzato il terzo Rapporto Nazionale (3); pur facendo tale rapporto riferimento ad un periodo (2000-2003) non completamente sovrapponibile ai dati riferiti alla regione, si è operato, ove possibile, ugualmente un confronto in termini percentuali fra Regione e territorio nazionale, ipotizzando che le caratteristiche analizzate non differissero in maniera sostanziale.

Quanto si sperimenta

Negli anni 2000-2004 sono state complessivamente valutate, dai 24 Comitati Etici presenti nella Regione Veneto, 954 diverse sperimentazioni cliniche con farmaci, con un trend in aumento dal 2002 al 2004; negli stessi anni a livello nazionale, dopo un aumento registrato nel 2001 rispetto al 2000, il numero è andato progressivamente diminuendo (Figura 1).

Il numero di "valutazioni" dei Comitati Etici è risultato essere 1580, in quanto una stessa sperimentazione può essere stata condotta (e quindi valutata) in più centri sperimentali / reparti ospedalieri della nostra regio-

Figura 1 - Numero di sperimentazioni condotte in Veneto e sul territorio nazionale per anno di rilascio della valutazione da parte del CE del centro coordinatore.



ne (in media ogni sperimentazione è stata condotta in 1,6 centri Veneti). Il numero di valutazioni per ogni Comitato Etico della Regione Veneto è riportato in Tabella 1.

Tabella 1 - Numero di valutazioni per singolo Comitato Etico veneto, periodo 2000-2004

AULSS/AO	N. valutazioni	%
AO Padova	371	23,5
AO Verona	251	15,9
AULSS 6 Vicenza	158	10,0
AULSS 12 Veneziana	132	8,4
AULSS 9 Treviso	94	5,9
AULSS 15 Alta Padovana	59	3,7
AULSS 13 Mirano	47	3,0
AULSS 18 Rovigo	44	2,8
AULSS 22 Bussolengo	43	2,7
AULSS 8 Asolo	38	2,4
AULSS 21 Legnago	38	2,4
AULSS 16 Padova	34	2,2
AULSS 7 Pieve di Soligo	34	2,2
AULSS 20 Verona	33	2,1
AULSS 3 Bassano	32	2,0
AULSS 1 Belluno	30	1,9
AULSS 17 Este	24	1,5
AULSS 14 Chioggia	23	1,4
AULSS 10 Veneto Orientale	22	1,4
AULSS 4 Alto Vicentino	22	1,4
AULSS 5 Ovest Vicentino	15	0,9
AULSS 2 Feltre	14	0,9
Ospedale Sacro Cuore Negrar	12	0,8
AULSS 19 Adria	10	0,6
Totale	1580	100,0%

Tabella 2 - Sperimentazioni con centro coordinatore in Veneto, periodo 2000-2004

Centro coordinatore	N. sperimentazioni	%
Azienda Ospedaliera di Padova	81	52,6%
Azienda Ospedaliera di Verona	37	24,0%
Unità di farmacologia clinica di GlaxoSmithKline S.p.A. - Vr	12	7,8%
AULSS 12 Veneziana	5	3,2%
AULSS 7 di Pieve Di Soligo	4	2,6%
AULSS 20 di Verona	3	1,9%
AULSS 22 di Bussolengo	3	1,9%
AULSS 16 di Padova - Padova (Pd)	3	1,9%
AULSS 8 di Asolo	2	1,3%
AULSS 6 di Vicenza	1	0,6%
Ospedale 'Sacro Cuore-Don Calabria' Negrar (Vr)	1	0,6%
AULSS 3 di Bassano Del Grappa	1	0,6%
AULSS 13 di Mirano	1	0,6%
Totale	154	100,0%

In proporzione, almeno un centro del Veneto è presente nel 32,7% delle sperimentazioni condotte su tutto il territorio nazionale (3). Questa percentuale di “presenza” colloca il Veneto al quinto posto, dopo Lombardia (60,6%), Emilia Romagna (41%), Toscana (34,9%) e Lazio (34,4%). Se si calcolano, invece, il numero di valutazioni per 100 posti letto, il Veneto si colloca al 7° posto, con 7,3 valutazioni per 100 posti letto, dopo l'Emilia Romagna (12,5), la Lombardia (10,9), la Toscana (10,8), la Liguria (11,9), il Lazio e la Campania (entrambi con 8,9).

Ogni sperimentazione clinica multicentrica, prevede che venga individuato uno sperimentatore che funge da coordinatore scientifico, a livello italiano, della ricerca. La scelta dello sperimentatore viene fatta sulla base del suo curriculum scientifico e della rilevanza del centro sperimentale per quanto riguarda la patologia oggetto d'esame. Delle 954 sperimentazioni condotte

in Veneto, 154 (16,1%) hanno il centro sperimentale coordinatore in Veneto (Tabella 2). Oltre la metà delle sperimentazioni viene coordinata dall'Azienda Ospedaliera di Padova (52,6%), e circa un quarto dall'Azienda Ospedaliera di Verona (24%). L'unità di Farmacologia Clinica di una azienda farmaceutica (Glaxo-SmithKline) è al terzo posto come centro coordinatore. Delle 954 sperimentazioni condotte in Veneto, 35 (corrispondente al 3,7% delle sperimentazioni condotte) hanno come promotore una azienda sanitaria veneta.

Come si sperimenta

Le sperimentazioni cliniche svolte in Veneto sono prevalentemente studi multicentrici (903/954, 94,7%), di fase III (639/954, 67,0%), promossi da industrie farmaceutiche (806/954, 84,5%). Degli studi multicentrici, 51,7% (467/903) è internazionale comprendente anche nazioni al di fuori dell'Europa, 8,3% (75/903) è Europeo, 39,3% (355/903) è nazionale e il dato per i rimanenti 6 è mancante. Confrontando i dati regionali con quelli nazionali in percentuale, relativamente alle fasi della sperimentazione si può evidenziare che a livello nazionale trovano maggiore spazio l'attività di ricerca di fase I (non effettuata a livello regionale) e di fase II, e gli studi di bioequivalenza / biodisponibilità; a livello regionale è invece maggiormente sviluppata la ricerca nelle fasi avanzate dello sviluppo del farmaco (III e IV).

Per quanto riguarda le sperimentazioni con centro coordinatore in Veneto, molto alta è la percentuale di studi di fase II (41,6% del totale delle sperimentazioni coordinate da un centro Veneto, Tabella 3).

Relativamente al tipo di sponsor che promuove la ricerca si può invece osservare che a livello regionale la sperimentazione è sponsorizzata prevalentemente da aziende farmaceutiche, mentre a livello nazionale trova maggiore spazio la ricerca promossa da enti che non hanno interessi commerciali nella sperimentazione (ASL o Aziende ospedaliere, associazioni scientifiche e IRCSS pubblici e privati, Tabella 4).

Tabella 3 - Fase delle sperimentazioni condotte in Veneto, in Italia, e coordinate dal Veneto

Fase di sperimentazione	% su totale sperimentazioni cliniche condotte in Veneto 2000-2004 (n = 954)	% su totale sperimentazioni cliniche condotte in Italia 2000-2003 (n = 2186)	% su sperimentazioni cliniche coordinate da un centro Veneto 2000-2004 (n = 154)
Bioequivalenza / biodisponibilità	1,4	2,4	8,4
Fase I	0	1,5	0
Fase II	23,5	33,3	41,6
Fase III	67,0	54,8	44,2
Fase IV	8,2	8,0	5,8

Tabella 4 - Percentuale di sperimentazioni per tipologia di sponsor, in Veneto e in Italia

Tipo di sponsor	% su totale sperimentazioni cliniche condotte in Veneto 2000-2004 (n = 954)	% su totale sperimentazioni cliniche condotte in Italia 2000-2003 (n = 2156)
Azienda farmaceutica	84,5	75,4
ASL o Azienda ospedaliera	7,1	10,3
Associazione scientifica	3,7	4,0
IRCCS pubblico o privato	2,4	7,5
Altro	1,5	1,1
Università	0,8	1,6
Totale	100,0	100,0

La ripartizione per area terapeutica delle sperimentazioni condotte in Veneto ricalca quella nazionale. Infatti, l'area terapeutica maggiormente indagata, sia a livello regionale (21.7%) che a livello nazionale (25.7%) è l'oncologia, seguita dalla cardiologia e dalla gastroenterologia (Tabella 5).

Tabella 5 - Percentuale di sperimentazioni per area terapeutica oggetto di sperimentazione, in Veneto e in Italia

Area terapeutica	% su totale sperimentazioni cliniche condotte in Veneto 2000-2004 (n = 954)	% su totale sperimentazioni cliniche condotte in Italia 2000-2003 (n = 2147)
Oncologia	21,7	25,7
Cardiologia/Malattie vascolari	14,9	12,5
Gastroenterologia	8,9	8,8
Immunologia e malattie infettive	8,4	8,9
Neurologia	7,8	7,8
Malattie dell'apparato respiratorio	6,3	4,7
Endocrinologia	6,0	5,5
Psichiatria/psicologia	5,1	3,0
Nefrologia/Urologia	4,6	3,7
Malattie dell'apparato muscolo-scheletrico	3,5	3,4
Ematologia	2,4	2,2
Sistema Genito Urinario	2,2	2,0
Reumatologia	2,0	1,8
Dermatologia/chirurgia plastica	1,8	2,2
Oftalmologia	1,7	2,5
Ginecologia e ostetricia	1,5	2,2
Farmacologia/tossicologia	1,0	1,2
Otorinolaringoiatria	0,2	0,3
Traumatologia e medicina d'urgenza	0,1	0,2
Anestesiologia	0	0,9
Odontoiatria e chir, Maxillo-facciale	0	0,3
Pediatria/neonatologia	0	0,2

Se si analizzano le sperimentazioni il cui sponsor no profit è costituito da una azienda sanitaria veneta (n=35), le sperimentazioni risultano principalmente di fase III (80%, 28/35) ed il resto di fase II (20%, 7/35) e riguardanti l'area terapeutica dell'oncologia (Tabella 6).

Tabella 6 - ripartizione delle sperimentazioni aventi come sponsor no profit una azienda sanitaria veneta, per area terapeutica

Area terapeutica	N	%
Oncologia	20	57,15
Nefrologia/ urologia	3	8,60
Gastroenterologia	3	8,60
Immunologia/ malattie infettive	2	5,70
Cardiologia/ malattie vascolari	2	5,70
Malattie apparato muscolo-scheletrico	1	2,85
Farmacologia/ tossicologia	1	2,85
Endocrinologia	1	2,85
Psichiatria/ psicologia	1	2,85
Neurologia	1	2,85
Totale	35	100,00

Commenti

L'attività sperimentale in ambito clinico è una realtà che, almeno da un punto di vista quantitativo, sta assumendo in Veneto una rilevanza crescente.

Dall'analisi dei dati presenti nell'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica emerge però che, a livello regionale, la "spinta" alla ricerca clinica proviene prevalentemente dall'esterno, ossia da Aziende Farmaceutiche che sponsorizzano soprattutto studi poco innovativi (di fase III o IV). In aggiunta a questo si deve osservare che, nella maggior parte dei casi, i centri del Veneto partecipano alle sperimentazioni in qualità di "centri satellite", e solo in un numero ridotto di ricerche i clinici veneti ricoprono il ruolo di sperimentatore coordinatore dello studio, che conferisce a tutto il centro responsabilità e prestigio.

Volendo incrementare ulteriormente l'attività sperimentale nella nostra regione, da un punto di vista quantitativo, ma soprattutto per quanto riguarda la qualità e la rilevanza della ricerca, risulta importante promuovere e diffondere maggiormente una "cultura della sperimentazione clinica": la sensibilizzazione della comunità medica verso questa attività potrebbe infatti, da un lato, portare le Aziende farmaceutiche ad identificare più frequentemente nei clinici veneti gli sperimentatori coordinatori delle ricerche multicentriche sponsorizzate, e, dall'altro lato, potrebbe tradursi nella stesura e nell'avvio di protocolli di ricerca indipendenti ed innovativi, volti a rispondere a quesiti clinici rilevanti.

BIBLIOGRAFIA:

1. Tonks A. Registering clinical trials. *BMJ*. 1999; 319: 1565-8.
 2. Martini N, Tomino C, Liberati A. Role of a research committee in follow-up and publication of results. *Lancet*. 2003; 361: 2246.
 3. AIFA, Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica. La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 3° Rapporto Nazionale – Luglio 2004.
-

Omeopatia: tra evidenze (!) e proposte di legge

Venerdì 26 agosto 2005 la rivista *Lancet* ha pubblicato una metanalisi sull'efficacia dell'omeopatia confrontata con gli effetti del placebo (1). Lo studio è stato condotto da alcuni ricercatori di Berna che hanno preso in esame 110 lavori in cui si confrontano omeopatia e placebo e li hanno paragonati a 110 lavori in cui si compara medicina convenzionale e placebo. Tutti gli studi erano controllati verso placebo, prevedevano la randomizzazione (o un sistema analogo) quale procedura di assegnazione al trattamento ed avevano quali obiettivi outcome clinicamente misurabili.

Il risultato? Negli studi di piccole dimensioni e metodologicamente deboli, l'effetto dei farmaci tradizionali ed omeopatici è sempre superiore a quello del placebo. Ma se si limita l'analisi a sperimentazioni su larga scala ed elevata qualità, non c'è evidenza che l'omeopatia sia più efficace del placebo. Non così per la medicina "convenzionale", dove l'efficacia dimostrata negli studi più scarsi viene confermata da quelli di disegno adeguato.

Dal suo editoriale il *Lancet* lancia un appello agli operatori sanitari "I medici devono essere coraggiosi e onesti nel comprendere l'assenza di benefici dell'omeopatia, non solo con i propri pazienti ma anche con se stessi, ammettendo che la medicina moderna non è riuscita a rispondere all'esigenza di coloro che desiderano cure personalizzate" (2).

La nuova ricerca con ogni probabilità non chiuderà l'annosa discussione sui benefici dell'omeopatia, mai dimostrati nonostante i 200 anni di età della disciplina, ma offre l'opportunità di fare il punto sul contrasto tra scienza e la politica a questo riguardo.

È fin troppo evidente come le ragioni scientifiche avrebbero dovuto suggerire già da tempo iniziative ministeriali decise e capillari per segnalare ai cittadini la mancanza di prove di efficacia per queste terapie e la conseguente pericolosità nell'utilizzarle al posto di terapie che realmente funzionino, in particolare in caso di patologie gravi (3). Ma ciò non è mai avvenuto, né si ha sentore che stia per avvenire.

Al contrario, continue proroghe consentono ai medicinali omeopatici già in commercio di rimanervi (almeno) fino al 31 dicembre 2008 (4). Nel frattempo, nulla vieta l'immissione in commercio di nuovi medicinali omeopatici con procedura semplificata¹. È vero, l'age-

volazione si limita a prodotti da somministrare per os o localmente, con un grado di diluizione tale da garantirne l'innocuità, privi di foglietto illustrativo e di indicazioni terapeutiche, ma proprio perché il sistema consente la commercializzazione dell'"acqua fresca" appare vagamente truffaldino. La procedura semplificata, peraltro, non costituisce una stortura italiana, ma è prevista dalla Direttiva 2001/83 della Comunità Europea. Con tale direttiva la commissione CE ha chiaramente assunto nei confronti dei prodotti omeopatici un atteggiamento pilatesco, stabilendo che essi sono dei medicinali, ma puntando a fornire non tanto garanzie sull'efficacia, quanto sulla qualità dei processi di fabbricazione e del prodotto finito e sull'innocuità dei medicinali omeopatici disponibili nei vari Paesi (5).

Ciliegina sulla torta, la Camera dovrebbe riprendere presto in esame una proposta di legge che, in nome della libertà di scelta terapeutica individuale, riconosce e tutela le medicine e pratiche non convenzionali (6). Tale progetto di legge ha il chiaro intento di integrare in tutto e per tutto le medicine non convenzionali alla medicina scientifica. Vengono previsti l'allargamento del Consiglio superiore di Sanità a sei rappresentanti di queste discipline, l'accreditamento di associazioni e società scientifiche da parte del Ministero, la possibilità per le regioni di istituire servizi ambulatoriali e ospedalieri in questo ambito, l'istituzione della qualifica di esperto di medicine non convenzionali da conseguirsi (da parte di laureati in medicina, odontoiatria e veterinaria – e meno male!) mediante specifici master. Contemplata anche la formazione di tre Commissioni di esperti del settore, la permanente, per la formazione e per i medicinali non convenzionali. L'articolo sui medicinali non convenzionali (il 10), oltre alla procedura semplificata per i prodotti molto diluiti, prevede l'esecuzione di studi specifici, atti ad accertare l'efficacia e la sicurezza per i medicinali omeopatici che non rientrano nella procedura. Un'ottima cosa, se non si precisasse immediatamente dopo che i criteri rimangono appannaggio di una Commissione, quella sui medicinali, prevalentemente costituita da tecnici di parte (16 su 30).

Ad oggi non è possibile sapere quale sarà il testo definitivo della legge. Ma una riflessione è almeno d'obbligo. Il riconoscimento ufficiale dell'omeopatia e delle

¹ La procedura semplificata esenta il richiedente dal fornire i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

sue “sorelle” non convenzionali costituisce il primo possibile passo verso la loro rimborsabilità da parte del SSN.

In Francia, dove l'utilizzo dell'omeopatia è diffusissimo, il rimborso (!) dei medicinali omeopatici è sceso nel 2004 dal 65% al 35% e l'Accademia di Francia ha recentemente definito i rimedi omeopatici “senza efficacia, concepiti sulla base di idee e preconcetti vecchi di secoli”, sottolineando come essi manchino di un interesse terapeutico confermato da test clinici e farma-

cologici. Qualcosa dunque inizia a scricchiolare, ma fare passi indietro è sempre molto difficile. In un Paese come l'Italia, in cui i cordoni della borsa per la Sanità sono sempre più stretti e manca lo spazio per qualsiasi spreco, non sarebbe stato più onesto, invece di legittimare acriticamente queste pratiche, promuovere degli studi veramente seri per determinarne la reale validità? I costi, certo, ci sarebbero stati, ma si sarebbe offerto al cittadino qualche strumento diverso dal “credere o non credere”.

Ai posteri una sentenza che forse non è così ardua.

BIBLIOGRAFIA:

1. Shang A, et al. Lancet 2005;366: 726-732.
 2. AA.VV. Lancet 2005; 366: 690.
 3. http://it.health.yahoo.net/c_special.asp?Id=12630&s=2&c=26 (accesso il 02.09.05).
 4. Legge Finanziaria 2003, art. 52 p12.
 5. DL. 185/95 Gazzetta Ufficiale 22.5.1995.
 6. XII Commissione affari sociali. AC 137 e abbinate. 27.1.2005.
-

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

SONO DISPONIBILI SUL SITO WWW.UVEF.IT I NUOVI PROFILI DEI FARMACI ELABORATI DALL'UVEF

CLICCA SU

WWW.UVEF.IT

NELLA SEZIONE news - FARMACI

