



INFORMAZIONE

BOLLETTINO DI

UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

anno IV - n. 4 DICEMBRE 2005

WWW.UVEF.IG

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

Dispositivi medici

**Primo piano
sui Comitati Etici**

**La redazione
ha scelto per voi**

Farmaci inseriti

FOSAMPRENAVIR	15
---------------	----

Farmaci inseriti con nota

ARIPIPRAZOLO	2
BORTEZOMIB	6
PARACALCITOLO	20

Allargamenti indicazioni

DOCETAXEL	10
RITUXIMAB	24
TRASTUZUMAB	27

Nuove vie di somministrazione

ESOMEPRAZOLO (EV)	13
MIRTAZAPINA (EV)	18

Dispositivi medici

GLI STENT MEDICATI: SIROLIMUS VERSUS PACLITAXEL - IL TALLONE DI ACHILLE	30
--	----

Primo piano sui comitati etici

COME PRESENTARE LA NOTIFICA DI SPERIMENTAZIONE CLINICA CON DISPOSITIVI MEDICI AL MINISTERO DELLA SALUTE	33
---	----

La redazione ha scelto per voi

REVISIONI SISTEMATICHE: PROBLEMATICHE E SUGGERIMENTI	37
---	----



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

ARIPIPRAZOLO

Specialità: Abilify® (Bristol-Myers)

Forma farmaceutica: 28 cpr 5 mg
28 cpr 10 mg
28 cpr 15 mg

Prezzo € 138,63

€ 147,88

€ 147,88

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2005

ATC: N05AX12

Categoria terapeutica: Altri antipsicotici.

Fascia di rimborsabilità: A

Indicazioni ministeriali: Aripiprazolo è indicato per il trattamento della schizofrenia.

Decisioni della CTR: farmaco inserito con NOTA (data valutazione: 21.06.05).

Nota: Limitatamente a pazienti refrattari agli antipsicotici tipici e in quelli che presentano sintomi negativi o che manifestano intollerabili effetti extrapiramidali.

Commenti: Farmaco antipsicotico atipico, che mostra un profilo di efficacia simile ai congeneri. Rispetto ad olanzapina sembra presentare minore aumento ponderale. Si attendono i risultati degli studi a lungo termine per confermare l'efficacia verso gli altri atipici.

Si sottolinea che l'AIFA in una nota informativa di febbraio 2005 indica che il farmaco "[...] non è approvato per il trattamento della psicosi e/o dei disturbi comportamentali associati alla demenza e non è raccomandato per l'uso in questo gruppo particolare di pazienti".

ANALISI DELLA LETTERATURA

Aripiprazolo è un nuovo antipsicotico di ultima generazione ("atipico"), autorizzato con procedura centralizzata a livello europeo per il trattamento della schizofrenia.

L'efficacia del farmaco sembra derivare da una combinazione di attività agonista parziale a livello dei recettori D₂ e 5-HT_{1A} e di attività antagonista a livello dei recettori 5-HT_{2A}. Il farmaco sembra quindi agire da agonista o antagonista a seconda dei livelli sierici dei mediatori fisiologici e tali attività sembrano comportare un effetto "stabilizzatore" sull'equilibrio dopamina-serotonina. Va segnalato che la reale rilevanza clinica dell'azione da agonista parziale di aripiprazolo necessita di ulteriori conferme (1).

Aripiprazolo è ben assorbito per via orale e presenta una emivita di 75 ore che consente la monosomministrazione giornaliera. Il farmaco viene estesamente metabolizzato dal fegato (CYP3A4 e CYP2D6) e vanno quindi attentamente considerate e ulteriormente studiate le possibili interazioni farmacologiche. Secondo le indicazioni della ditta stessa, quando aripiprazolo viene somministrato con farmaci che inibiscono l'enzima epatico 2D6 quali chinidina, fluoxetina, paroxetina o con inibitori del 3A4 quali itraconazolo o eritromicina, il dosaggio dovrebbe essere adeguatamente ridotto mentre quando somministrato con induttori del 3A4 quali carbamazepina la dose dovrebbe essere aumentata (2).

Efficacia clinica

Il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ha valutato aripiprazolo principalmente sulla base di **3 studi pilota di fase III randomizzati, in doppio cieco e multicentrici** sul trattamento nel breve periodo della schizofrenia e di **6 studi sul lungo periodo** di cui 2 risultano non essere pubblicati e sono stati valutati solo relativamente al profilo di sicurezza perché considerati non utili per il profilo di efficacia (3).

Studi a breve termine

Nel primo studio (4) 414 pazienti con diagnosi primaria di schizofrenia o disordini schizofrenici sono stati randomizzati a ricevere aripiprazolo 15 mg/die o 30 mg/die, aloperidolo 10 mg/die o placebo per 4 settimane.

I parametri di efficacia considerati sono stati la scala PANSS (scala di sindrome positiva e negativa per la schizofrenia) e le relative sottoscale per i soli sintomi positivi o negativi, la scala di valutazione psichiatrica breve (BPRS, una derivazione semplificata della PANSS), le scale di valutazione globale clinica per la severità della malattia prima del trattamento (CGI-S) e il miglioramento post trattamento (CGI-I), la percentuale di risposta complessiva e la rapidità di inizio d'azione. Oltre alla tollerabilità complessiva, sono stati considerati l'incidenza e la gravità degli episodi extrapiramidali (EPS), l'aumento ponderale,

il livello sierico di prolattina ed eventuali cambiamenti all'intervallo QTc.

Le analisi di efficacia sono state effettuate sulla popolazione "intention to treat" (popolazione che aveva ricevuto una valutazione prima e almeno una valutazione dopo l'inizio del trattamento). Tutte le analisi statistiche di efficacia sono state condotte confrontando i due trattamenti attivi rispetto al placebo e non tra di loro.

Dei 414 pazienti randomizzati solo 248 hanno completato le 4 settimane di studio (60%).

Aripiprazolo 15 mg e aloperidolo hanno mostrato di migliorare tutti i parametri di efficacia valutati rispetto al placebo in modo statisticamente significativo; aripiprazolo 30 mg ha modificato la maggior parte dei parametri in modo significativo tranne la scala PANSS per i sintomi negativi, in cui però si è mostrato un trend favorevole al trattamento attivo.

Le percentuali di abbandono per motivi di tollerabilità sono risultate sovrapponibili nei gruppi. I pazienti trattati con aripiprazolo hanno riportato una incidenza di effetti extrapiramidali e livelli ematici di prolattina simili al gruppo placebo e minori rispetto ad aloperidolo. Non sono state rilevate differenze significative relativamente all'aumento ponderale rispetto al placebo.

Tre pazienti nel gruppo aloperidolo e nessun paziente nel gruppo aripiprazolo hanno riportato cambiamenti nell'intervallo QTc clinicamente significativi.

Nel secondo studio (5) 404 pazienti con schizofrenia acuta o disturbi schizofrenici sono stati randomizzati a ricevere aripiprazolo 20 mg/die o 30 mg/die, risperidone 6 mg/die o placebo per 4 settimane. Il disegno e gli end point di efficacia e tollerabilità erano sovrapponibili a quelli dello studio precedente. Anche in questo caso le analisi hanno confrontato i due trattamenti attivi vs placebo e non tra di loro e non permettono, quindi, di valutare differenze tra i due antipsicotici.

Il 60% dei pazienti ha completato le 4 settimane di studio; gli abbandoni erano legati in ugual misura a mancanza di efficacia, eventi avversi e motivi personali.

Sia aripiprazolo che risperidone sono stati significativamente superiori al placebo in tutte le misure di efficacia valutate. L'incidenza totale di sintomi extrapiramidali è risultata simile per risperidone e aripiprazolo ad entrambi i dosaggi e maggiore rispetto al placebo; tuttavia, la differenza rispetto al placebo non raggiunge la significatività statistica. Entrambi i trattamenti attivi hanno comportato un aumento ponderale $\geq 7\%$ dal baseline, statisticamente significativo rispetto al placebo. Solo il gruppo trattato con risperidone ha mostrato un aumento del livello di prolattina statisticamente significativo rispetto al placebo ($p < 0.01$). Nessun paziente trattato con aripiprazolo o con placebo e 3 pazienti trattati con risperidone hanno riportato aumenti nell'intervallo QTc.

Il terzo studio, non pubblicato (3) valutato dall'EMA ha confrontato aripiprazolo alle dosi di 10, 15 o 20 mg/die vs placebo per 6 settimane in 313 pazienti con schizofrenia cronica in ricaduta. Il 66% dei pazienti non ha con-

cluso lo studio. Relativamente ai parametri di efficacia tutti e tre i dosaggi hanno mostrato un significativo miglioramento rispetto al placebo nella scala PANSS totale (end point primario). Solo nel gruppo trattato con 20 mg di aripiprazolo i responder per il parametro CGI sono risultati statisticamente superiori al placebo.

Nella Scientific Discussion, il CHMP segnala che i primi due studi sono stati condotti per un periodo più breve (4 settimane) rispetto allo standard ideale (6 settimane). Nonostante in tutti e tre gli studi aripiprazolo abbia mostrato di migliorare i parametri di efficacia rispetto al placebo, viene segnalato che ad oggi non è stato dimostrato un effetto dose dipendente e che gli studi di "dose finding" non hanno dato risultati conclusivi in tal senso.

Studi sul lungo termine

Due studi di 52 settimane (6) condotti con il medesimo disegno sono stati valutati accorpando i risultati. Gli studi, randomizzati, in doppio cieco e multicentrici hanno arruolato un totale di 1294 pazienti con diagnosi di schizofrenia cronica in ricaduta. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere aripiprazolo 30 mg/die oppure aloperidolo 10 mg/die per 52 settimane. Dopo una settimana di trattamento era possibile una riduzione del dosaggio a 20 mg e 7 mg rispettivamente.

End point primario di efficacia è stato definito come il tempo al fallimento nel mantenimento della risposta nei pazienti responder.

La risposta clinica era definita come una diminuzione $\geq 20\%$ nel punteggio PANSS ad ogni misurazione senza indici di fallimento della terapia (punteggio CGI-I di 6 o 7, un evento avverso collegato al peggioramento della schizofrenia, punteggio di 5, 6 o 7 in una delle sottoscale PANSS). Questa valutazione di risposta non è stata considerata sufficiente da parte degli autori, perché non indicativa di una risposta protratta nel tempo, e pertanto essa è stata valutata anche sulla base di un'ulteriore definizione dei suoi parametri: diminuzione $\geq 30\%$ dal baseline nella scala PANSS senza indici di fallimento per almeno 28 giorni.

Altri end point valutati sono stati, oltre alle valutazioni sulla base delle scale PANSS, CGI e MADRS (valutazione dello stato depressivo), la percentuale di pazienti che hanno mantenuto una risposta e il tempo all'abbandono per ogni causa, per mancanza di efficacia o per eventi avversi. Lo studio è stato completato in totale dal 38% dei pazienti arruolati e in percentuale maggiore nel gruppo aripiprazolo (43% vs 30%; $p < 0.001$) nel quale si è registrato un minor numero di abbandoni per eventi avversi non legati alla patologia.

Il tempo al fallimento (end point primario) è risultato non statisticamente differente nei due gruppi con entrambe le definizioni adoperate.

La risposta clinica (diminuzione $\geq 20\%$ del punteggio PANSS) non è stata diversa (69% aloperidolo vs 72% aripiprazolo) mentre sulla base della seconda definizione di risposta clinica ($\geq 30\%$ mantenuta per almeno 28 giorni)

aripiprazolo è risultato statisticamente superiore (52% vs 44%; $p < 0.003$). Aripiprazolo è risultato statisticamente superiore nel tempo all'abbandono sia per mancanza di risposta che per eventi avversi ($p < 0.001$).

Relativamente alla valutazione di efficacia sulla base delle diverse scale, le uniche differenze significative sono state registrate a favore di aripiprazolo nel migliorare i sintomi negativi (sottoscala PANSS negativa) e i sintomi depressivi (scala MADRS). Nel corso dello studio sono stati registrati 5 decessi, (4 nel gruppo aripiprazolo) non ritenuti collegati ai farmaci in studio.

L'incidenza di effetti extrapiramidali è stata significativamente maggiore nel gruppo aloperidolo (58% vs 27%; $p < 0.001$); aloperidolo ha causato un aumento significativo del livello di prolattina al contrario di aripiprazolo che ha comportato una diminuzione ($p < 0.001$). Non sono state riscontrate differenze tra i due farmaci in termini di aumento ponderale. Nessuno dei due farmaci ha causato alterazioni all'ECG clinicamente rilevanti.

Sono state rilevate dalla Scientific Discussion alcune criticità nei due studi: a. non viene definito nello studio il tempo entro cui ci si attende la risposta clinica al farmaco e pertanto potrebbe essere equiparata una risposta a 4 come a 26 settimane; b. lo studio non americano è stato condotto principalmente in paesi dell'est Europa (quelli dell'ovest non avevano arruolato un numero sufficiente di pazienti) in cui le ispezioni previste dalle GCP per la procedura centralizzata non erano ancora state effettuate. Dalle ispezioni specificamente richieste dall'EMA sono emerse diverse non conformità che potrebbero inficiare la validità dei dati. Esse riguardavano la dose utilizzata, la definizione di risposta (emendata 3 volte, l'ultima ad un mese dalla fine dello studio) e la mancanza di monitoraggio interni della ditta.

Un terzo studio, randomizzato, in doppio cieco (7) di 26 settimane ha confrontato aripiprazolo 15 mg/die vs placebo in 310 pazienti con schizofrenia cronica in fase stabile. Il parametro primario di efficacia era il tempo alla ricaduta, che è risultato significativamente più lungo con aripiprazolo vs placebo ($p < 0.001$). Proprio per la tipologia di pazienti arruolati questo è stato considerato dal CHMP uno studio di supporto e non pilota.

Un quarto studio, randomizzato, in doppio cieco (8) di 26 settimane ha confrontato aripiprazolo 15 o 20 mg/die vs olanzapina 10 o 20 mg/die in 317 pazienti con schizo-

frenia cronica in ricaduta. Scopo principale dello studio era valutare l'aumento ponderale con i due farmaci. Un aumento di peso importante ($\geq 7\%$) è stato riscontrato in percentuale maggiore nel gruppo olanzapina (37% vs 17%; $p < 0.001$). Dopo 26 settimane la variazione ponderale media è stata di + 4.23 kg nel gruppo olanzapina vs -1.37 kg nel gruppo aripiprazolo ($p < 0.001$). Relativamente all'efficacia i due farmaci sono risultati sovrapponibili secondo i parametri delle scala PANSS e CGI-I.

Tollerabilità

Aripiprazolo è risultato generalmente ben tollerato. I più comuni eventi avversi sono stati mal di testa, ansietà, insonnia e agitazione, tremore, acatisia, nausea e vomito generalmente di grado lieve-moderato. Relativamente ai sintomi extrapiramidali, aripiprazolo ha mostrato un buon profilo rispetto agli altri antipsicotici. Aripiprazolo ha comportato in quasi tutti gli studi un aumento ponderale significativo rispetto al placebo, in percentuale simile ad aloperidolo, ma minore rispetto ad olanzapina. Aripiprazolo non ha comportato aumenti nei livelli di prolattina sierica, né modifiche clinicamente rilevanti all'ECG (9).

Nel febbraio 2005 è uscita una nota AIFA relativa alla sicurezza del trattamento con aripiprazolo. La nota avverte che il farmaco non è approvato per il trattamento della psicosi e/o dei disturbi comportamentali associati alla demenza e non è raccomandato per l'uso in questo gruppo particolare di pazienti, in cui l'utilizzo del farmaco è stato associato ad eventi avversi cardiovascolari (10).

Conclusioni

Dai dati a disposizione aripiprazolo non sembra mostrare reali vantaggi in termini di efficacia nei confronti di altri antipsicotici sia atipici sia tradizionali (3). Nello studio principale, di confronto con aloperidolo, il CHMP ha verificato delle non conformità che possono aver inficiato la validità dei risultati ottenuti.

Si attendono i risultati vs olanzapina nel lungo periodo. Relativamente alla sicurezza, il farmaco non innalza i livelli di prolattina né provoca alterazioni all'intervallo QTc e sembra offrire dei vantaggi anche in termini di minori effetti extrapiramidali rispetto ad aloperidolo.

Il prezzo del farmaco, sovrapponibile a quello di olanzapina, è di molto superiore rispetto ad aloperidolo (il principale comparator) e risperidone.

BIBLIOGRAFIA:

- 1 Drugdex Micromedex 2005; vol 123.
- 2 Anonimus. *The Medical Letter* 2003; 7: 27-28.
- 3 Aripiprazolo (Abilify®). European Public Assessment Report - Scientific Discussion. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/usilify.htm (accesso del 10.10.2005).
- 4 Kane JM, et al. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 763-771.

- 5 Potkin SG, et al. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 681-690.
- 6 Kasper S, et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 325-337.
- 7 Pigott TA, et al. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1048-1056.
- 8 McQuade RD, et al. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 18): 47-56.
- 9 Swainston T. *Drugs* 2004; 64(15): 1715-1736.
- 10 http://www.agenziafarmaco.it/documenti/ddl_aripiprazolo.pdf (accesso il 10.10.2005).

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE DA SCHEDA TECNICA	COSTO/DIE AL PUBBLICO	COSTO/DIE AGLI OSPEDALI
Aripiprazolo*	15-30 mg/die	€ 5,28-10,56	€ 3,20-6,40 (prezzo ex factory IVA esclusa)
Risperidone**	4-10 mg/die	€ 3,44-8,55	€ 1,53-3,85 (prezzo al 50% IVA esclusa)
Aloperidolo**	3-60 mg/die	€ 0,22-1,94	€ 0,10-0,87 (prezzo al 50% IVA esclusa)
Olanzapina**	10-20 mg/die	€ 5,28-10,57	€ 3,20-6,40 (prezzo ex factory IVA esclusa)

* Prezzi da GU n. 30 del 07.02.05

** Prezzi forniti dalla ditta produttrice - febbraio 2005

BORTEZOMIB**Specialità:** Velcade® (Janssen Cilag SpA)**Forma farmaceutica:** 1 fl 3.5 mg 1 mg/ml

Prezzo € 2.145,52

Prezzo al pubblico banca dati Farmadati novembre 2005

ATC: L01XX32**Categoria terapeutica:** Altri agenti antineoplastici.**Fascia di rimborsabilità:** H**Indicazioni ministeriali:** Bortezomib è indicato per il trattamento in monoterapia del mieloma multiplo in progressione in pazienti che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di midollo osseo.**Decisioni della CTR:** farmaco inserito in PTORV con NOTA (data valutazione: 21.06.05).**Nota:** limitatamente alle indicazioni registrate: "Indicato nei pazienti affetti da mieloma multiplo, che sono già stati sottoposti ad almeno una precedente linea di trattamento con progressione della malattia dopo l'ultima terapia".**Commenti:** si tratta di un farmaco dal meccanismo d'azione innovativo, studiato in II e III linea per il trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo. La percentuale di risposte ottenuta in III linea e l'aumento del tempo alla progressione rispetto a desametasone in II linea lo rendono un farmaco interessante, anche se l'impatto sulla sopravvivenza e la qualità della vita sono ancora da definire chiaramente e il costo del trattamento è molto elevato.**ANALISI DELLA LETTERATURA**

Il mieloma multiplo rappresenta la neoplasia ematologica più diffusa dopo il linfoma non-Hodgkin. La patologia, ad eziologia ignota ed esordio tardivo (l'età media alla diagnosi è di 68 anni), è caratterizzata da un'anomala proliferazione di plasmacellule con conseguente diminuita resistenza alle infezioni, lesioni ossee, ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e, con minor frequenza, complicanze neurologiche (1,2).

Il decorso della malattia è caratterizzato da un periodo asintomatico antecedente la diagnosi, da una successiva fase cronica che dura alcuni anni e da una fase terminale acuta. La sopravvivenza successiva alla diagnosi varia dai 6 ai 12 mesi in assenza di trattamento e si prolunga a 3 anni con la chemioterapia (1).

La terapia di induzione è generalmente costituita da una combinazione di melfalan e prednisone somministrati per una settimana in cicli di 6 settimane per un periodo di 12-18 mesi. Altre opzioni sono costituite da vincristina, doxorubicina e desametasone o, nel caso di pazienti < 65 anni, anche dal trapianto di midollo osseo. La chemio-

terapia ad alte dosi seguita da trapianto di midollo è l'unica opzione ad aver dimostrato un aumento significativo della sopravvivenza. La remissione completa¹ costituisce l'obiettivo da raggiungere per migliorare la prognosi (3,4).

Il trattamento di mantenimento con interferone alfa non ha dimostrato vantaggi significativi ed è stato sostituito da prednisone ad elevate dosi, che però è dubbio possa essere attivo nei pazienti non responsivi ai corticosteroidi.

Le ricadute vengono generalmente trattate con nuovi cicli dei farmaci già adoperati per l'induzione, verso i quali peraltro viene spesso sviluppata resistenza. Buone percentuali di risposta si ottengono con la combinazione di vincristina, doxorubicina e desametasone o con il solo desametasone. Negli ultimi anni il trattamento con talidomide da sola o in associazione con desametasone ha dimostrato di indurre risposte durature per 12 mesi. Non si sa però ancora quanto la talidomide impatti sulla sopravvivenza. Tale farmaco è inoltre gravato da importanti effetti collaterali e deve essere oggetto di uno stretto monitoraggio per il potenziale teratogeno (4).

Bortezomib è un inibitore reversibile del proteasoma 26S;

¹ Secondo l'European Group for Blood & Marrow Trasplantation la risposta completa è definita come assenza di paraproteina monoclonale sierica e urinaria determinata con il metodo dell'immunofissazione, assieme ad una percentuale di plasmacellule <5% nell'aspirato e nella biopsia midollare, a nessun aumento delle lesioni ossee e a scomparsa dei plasmacitomi dei tessuti molli; tale risposta deve perdurare per almeno 6 settimane (Bladè et al. Br J Haematol. 1998 Sep;102(5):1115-23).

il blocco dell'attività proteasomica previene l'attivazione di un fattore di trascrizione nucleare che promuove la crescita cellulare e la resistenza all'apoptosi indotta dalla chemioterapia, e porta pertanto alla morte le cellule neoplastiche (5). È stato dimostrato che le cellule cancerose risultano molto più sensibili di quelle sane agli effetti proapoptotici dell'inibizione del proteasoma (6).

Bortezomib viene somministrato in cicli di 21 giorni. La somministrazione avviene in bolo, attraverso un catetere centrale o periferico, al dosaggio di 1.3 mg/m² per due volte alla settimana per 2 settimane, seguiti da un periodo di riposo di 10 giorni. I pazienti che ottengono una risposta completa confermata ricevono 2 cicli supplementari, mentre quelli che hanno risposto in maniera parziale ricevono un totale di 8 cicli di trattamento (6). È da notare che nei flaconi attualmente disponibili è presente un quantitativo di farmaco (3.5 mg) molto superiore rispetto al dosaggio da somministrare ad una persona di corporatura media (2.2-2.5 mg) e che ciò costituisce uno spreco di sostanza.

L'emivita media di eliminazione è compresa tra le 9 e le 15 ore e il farmaco viene metabolizzato a livello epatico da una serie di enzimi del citocromo P450, tra cui il 3A4 (5). Il farmaco risulta citotossico per le cellule mielomatose sia in vivo che in vitro ed è indicato per il trattamento in monoterapia del mieloma multiplo in progressione in pazienti che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di midollo osseo (1).

Efficacia clinica

I dati clinici che hanno condotto all'approvazione di bortezomib derivano da **due studi di fase II e uno studio di fase III**. Entrambi gli studi di fase II erano in aperto, ma prevedevano la valutazione dei risultati da parte di un comitato di esperti indipendente.

Il primo studio in aperto ha arruolato 202 pazienti con durata mediana della malattia pari a 4 anni in ricaduta dopo terapia convenzionale e resistenti alla chemioterapia di salvataggio (7). Il numero mediano di terapie precedenti era sei. I pazienti venivano trattati con bortezomib 1.3 mg/m² due volte alla settimana per 2 settimane in cicli di 21 giorni fino ad un massimo di 8 cicli. In pazienti con risposta subottimale poteva venire aggiunto desametasone alla dose di 20 mg il giorno della somministrazione e il giorno successivo. L'end point primario era definito come la somma delle risposte complete (OR), risposte parziali (PR) e risposte minime (MR). La sopravvivenza costituiva un end point secondario. L'end point primario è stato raggiunto dal 35% dei pazienti; una risposta completa o quasi completa è stata invece ottenuta nel 10% dei casi (19 pazienti). La percentuale di risposte complete secondo i criteri più stringenti¹ è risultata però solo del 4% (1, 7); tale percentuale è scesa al 2.7% in una valutazione indipendente effettuata dall'FDA (1). Il tempo mediano alla progressione, riferito a tutti i pazienti, è risultato di 7 mesi, significativamente superiore a quello,

pari a 3 mesi, registrato per l'ultima terapia effettuata da questi pazienti (p=0.01); questo tempo è salito a 13 mesi per i pazienti che avevano ottenuto una risposta completa o parziale (7). La sopravvivenza mediana riferita a tutti i pazienti è stata di 17.5 mesi e non è stata ancora definita per i pazienti che avevano risposto alla terapia, mentre è stata di 8 mesi per i pazienti non responder, in linea con l'aspettativa di vita risultante dai dati di letteratura, compresa tra i 6 e 9 mesi. Un'analisi ancillare ha confermato la buona correlazione tra risposta al trattamento e sopravvivenza. Anche una successiva revisione degli studi randomizzati condotti tra il 1966 e il 2001 nella terapia del mieloma multiplo, condotta dalla ditta, ha confermato la stretta correlazione tra risposta complessiva al trattamento e sopravvivenza (1).

Il secondo studio, randomizzato e in aperto, ha incluso 54 pazienti con durata mediana della malattia pari a 2 anni e in ricaduta o non responder alla terapia di prima linea. I pazienti sono stati trattati con bortezomib 1.0 o 1.3 mg/m² due volte alla settimana per 2 settimane in cicli di 21 giorni fino ad un massimo di 8 cicli (8). Il numero mediano di regimi terapeutici precedenti era pari a tre. Desametasone 40 mg per 4 giorni ogni 4 settimane poteva essere aggiunto dopo 2 cicli in caso di progressione o dopo 4 cicli in caso di malattia stabile. L'end point primario dello studio era costituito dal numero complessivo delle risposte, definito come la somma delle risposte complete (OR), risposte parziali (PR) e risposte minime (MR). Nessuna analisi statistica di raffronto tra i due dosaggi era stata prevista. Gli 8 cicli di terapia sono stati completati dal 61% dei pazienti che ricevevano la dose di 1.0 mg/m² e dal 27% dei pazienti che ricevevano il dosaggio maggiore. La terapia aggiuntiva con desametasone è stata instaurata nel 57% dei pazienti del gruppo a dosaggio minore e nel 46% dei pazienti del gruppo a dosaggio maggiore. Sebbene una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo a dosaggio maggiore abbia raggiunto l'end point primario (50% gruppo 1.3 mg/m² vs 33% gruppo 1.0 mg/m²), una risposta completa è stata raggiunta da una percentuale maggiore di pazienti del gruppo a dosaggio minore (11% gruppo 1.0 mg/m² vs 4% gruppo 1.3 mg/m²). Differenze di risposte analoghe sono state rilevate nei pazienti trattati anche con desametasone. La durata mediana della risposta è stata di 9.5 mesi nel gruppo 1.0 mg/m² e di 13.7 mesi nel gruppo 1.3 mg/m², mentre il tempo mediano alla progressione è risultato di 7 ed 11 mesi nei due gruppi a dosaggio inferiore e superiore rispettivamente. Gli autori sottolineano come i risultati ottenuti in questo studio siano più incoraggianti rispetto a quelli dello studio precedente, attribuendo la differenza a una minor gravità dei pazienti arruolati.

Sulla base di questi due studi il CHMP ha espresso per bortezomib un parere positivo in circostanze eccezionali per il trattamento in terza linea, ritenendo che il farmaco rispondesse alle caratteristiche previste dalle specifiche li-

nee guida per i farmaci antitumorali; si è però sottolineata la necessità di studi comparativi per meglio delineare la relazione tra risposta e sopravvivenza, determinare il beneficio clinico complessivamente apportato da bortezomib e le categorie di pazienti che maggiormente ne possono beneficiare (1).

Uno studio randomizzato di fase III, ha arruolato 669 pazienti affetti da mieloma multiplo resistente alle terapie o recidivante dopo un numero di terapie variabile da 1 a 3 (9). I pazienti con malattia resistente a desametasone venivano esclusi. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere bortezomib (8 cicli di terapia standard + 3 cicli di terapia ai giorni 1, 8, 15, 22 ogni 5 settimane) o desametasone 40 mg os nei giorni 1-4, 9-12, 17-20 ogni 5 settimane per 4 cicli + 40 mg os nei giorni 1-4 ogni mese per 3 cicli. I pazienti con progressione di malattia potevano ricevere bortezomib passando ad un protocollo parallelo. Lo stato della malattia veniva verificato ogni 3 settimane. End point primario è stato definito il tempo alla progressione secondo i criteri dell'European Group for Blood & Marrow Transplantation; end point secondari includevano la sopravvivenza complessiva, la sopravvivenza ad un anno, la percentuale complessiva di risposte e la tollerabilità. Circa il 40% dei pazienti avevano ricevuto una sola chemioterapia precedente. I pazienti trattati con bortezomib hanno riportato risultati superiori a quelli trattati con desametasone relativamente a tutti i parametri considerati: tempo mediano alla progressione (6.22 vs 3.49 mesi; $p < 0.001$), percentuale complessiva di risposta (38% vs 18%; $p < 0.001$), percentuale di risposte complete (6% vs 1%; $p < 0.001$), durata mediana della risposta (8.0 mesi vs 5.6 mesi), sopravvivenza ad 1 anno (80% vs 66%; $p = 0.003$). Anche l'analisi del sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto solo un trattamento precedente ha rilevato la superiorità di bortezomib vs desametasone rispetto alla risposta complessiva (45 vs 26%; $p = 0.004$), al tempo mediano alla progressione (7 mesi vs 5.6 mesi, $p = 0.002$) e alla sopravvivenza ad un anno (percentuali non riportate, $p = 0.01$) (9). In seguito all'analisi *ad interim* lo studio è stato interrotto per la superiorità di bortezomib vs desametasone (9). Questo studio ha determinato l'approvazione di bortezomib per la terapia di seconda linea del mieloma.

Tollerabilità

Gli effetti indesiderati riscontrati con maggior frequenza nei due studi non controllati sono risultati nausea, vomito,

affaticamento, diarrea o stipsi, febbre, trombocitopenia e neuropatia periferica (1). Tossicità di grado 3, riferita in particolare a trombocitopenia e neutropenia, è stata riscontrata nel 68% dei pazienti, mentre tossicità di grado 4 si è manifestata nel 13% dei casi.

Complessivamente, la percentuale di abbandoni dovuta ad un evento avverso è stata in questi studi del 28% (1). Si segnala l'assenza di alopecia correlata all'uso del farmaco (1). Nello studio di fase III una neuropatia periferica è stata rilevata nel 36% dei pazienti trattati con bortezomib vs il 9% dei pazienti tratti con desametasone, anche se una neuropatia di grado ≥ 3 si è rilevata solo nell'8% dei pazienti con bortezomib. Una trombocitopenia di grado ≥ 3 si è manifestata nel 30% dei pazienti del gruppo bortezomib vs il 10% del gruppo desametasone, ma sanguinamento è stato rilevato in meno del 5% dei pazienti in entrambi i gruppi (9).

Conclusioni

Bortezomib è un agente chemioterapico dal meccanismo d'azione innovativo, agendo attraverso l'inibizione del proteasoma 26S e conseguente sensibilizzazione delle cellule neoplastiche all'apoptosi.

I dati clinici disponibili nella terapia del mieloma multiplo in ricaduta dopo almeno due precedenti chemioterapie sono relativi a due studi di fase II, in cui il farmaco ha dimostrato di poter indurre una percentuale di risposte complessive incoraggiante; meno chiaro risulta invece quale sia la percentuale di risposte complete ottenibili. Il CHMP dell'EMEA, pur approvando il farmaco in circostanze eccezionali, ha richiesto alla ditta la produzione di ulteriori dati di efficacia e sicurezza.

Uno studio di confronto vs desametasone nella terapia di seconda e terza linea è stato precocemente interrotto per la maggior efficacia di bortezomib relativamente a tempo mediano alla progressione, percentuale complessiva di risposta, percentuale di risposte complete o quasi complete, durata mediana della risposta, sopravvivenza ad 1 anno.

Non sono disponibili dati di raffronto con talidomide, la terapia attualmente considerata di riferimento nel mieloma refrattario.

Gli effetti collaterali rilevati con la somministrazione di bortezomib sono numerosi: nausea, vomito, affaticamento, diarrea o stipsi, febbre, trombocitopenia, neutropenia e neuropatia periferica. Tossicità di grado 3 e 4 si sono manifestate soprattutto relativamente al profilo ematologico. Il costo del trattamento è molto elevato (vedi tabella costi comparativi).

BIBLIOGRAFIA:

1. Bortezomib (Velcade®). European Public Assessment Report - Scientific Discussion.
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/velcade/velcade.htm> (accesso il 10.11.05).
2. Harrison. *Principi di medicina interna* XV Edizione- Mc Graw Hill.
3. Sirohi et al. *Lancet* 2004; 363: 875-887.
4. Kyle RA, et al. *N Engl J Med* 2004;351: 1860-1873.
5. Anonimo *Med Lett* ed. it. 2003; 18: 69-70.
6. Velcade Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
7. Richardson P, et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 2609-17.
8. Jagannath S, et al. *Br J Haematol* 2004; 127: 165-172.
9. Richardson P, et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-98.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO PER CICLO DI TRATTAMENTO (per un uomo di 1,70 m² e 65 kg)	COSTO PER TRATTAMENTO
Bortezomib	1,3 mg/m² nei giorni 1,4,8,11 seguito da 10 giorni di sospensione (1 ciclo = 21 giorni)	€ 4.461*	€ 35.688* (8 CICLI)
Desametasone	40 mg os nei giorni 1-4, 9-12, 17-20 ogni 5 settimane per 4 cicli + 40 mg os nei giorni 1-4 ogni mese per 3 cicli	€ 29,18 [^]	€ 145,91 [^]

*Prezzo ex factory (IVA esclusa e comprensivo dello sconto obbligatorio alle strutture pubbliche SSN) da G.U. 28 del 4.2.2005

[^] Prezzo al pubblico al 50%, IVA esclusa da banca dati farmadati Novembre 2005

DOCETAXEL**Specialità:** Taxotere® (Aventis Pharma S.p.A.)**Forma farmaceutica:** 1 fl 80 mg
1 fl 20 mg

Prezzo € 872,60

€ 233,68

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2005

ATC: L01CD02**Categoria terapeutica:** Citostatici: taxani.**Fascia di rimborsabilità:** H**Indicazioni ministeriali:***Tumore della Mammella*

Docetaxel in combinazione con doxorubicina e ciclofosfamida è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo positivo.

Docetaxel in combinazione con doxorubicina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto una precedente terapia citotossica per questa patologia.

Docetaxel in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di una terapia citotossica. La precedente chemioterapia dovrebbe comprendere un'antraciclina o un agente alchilante.

Docetaxel in combinazione con trastuzumab è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella metastatico, con iperespressione di HER2 e che non hanno ricevuto in precedenza una terapia chemioterapica per malattia metastatica.

Docetaxel in combinazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di una chemioterapia citotossica. La precedente chemioterapia dovrebbe aver compreso un'antraciclina.

Tumore non a piccole cellule del polmone

Docetaxel è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di un precedente trattamento chemioterapico.

Docetaxel in combinazione con cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone inoperabile, localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie per questa condizione.

Carcinoma prostatico

Docetaxel in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato nella terapia dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario.

Decisioni della CTR: allargamento delle indicazioni con NOTA (data valutazione: 03.05.05).**Nota:** limitatamente a pazienti sintomatici (dolore, sintomi pelvici, ecc.) con schema di trattamento ogni 3 settimane.

Commenti: Docetaxel è l'unico farmaco per cui è stato dimostrato un aumento della sopravvivenza seppur limitato (2, 4 mesi) nel cancro della prostata ormono-refrattario allo schema terapeutico di una volta ogni 3 settimane, con contemporaneo miglior controllo del dolore e miglioramento della qualità della vita. Tale vantaggio non è stato dimostrato, invece, con lo schema di somministrazione una volta alla settimana. È da segnalare la presenza di numerosi effetti avversi e il maggior costo rispetto a mitoxantrone.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Il cancro della prostata rappresenta uno dei problemi di salute più importanti nei paesi industrializzati. La maggior parte dei Registri Tumori rileva un aumento dell'incidenza del carcinoma prostatico, che rappresenta il secondo tu-

more più frequente nel sesso maschile in molti Paesi occidentali. Nei Paesi della Comunità Europea il tasso d'incidenza del carcinoma prostatico è di 55 casi per 100.000 e quello di mortalità di 22.6 decessi per 100.000 individui. Il rischio cumulativo di ammalarsi di carcinoma prostatico,

considerato fino all'età massima di 74 anni, è del 3.9%, e quello di morire per questa malattia è dell'1.2%.

Il trattamento del carcinoma della prostata si propone obiettivi diversi, a seconda dell'estensione anatomica e dell'aggressività della malattia, ma anche della aspettativa di vita del paziente e della presenza di situazioni di comorbidità che possono costituire un rischio di morte superiore a quello rappresentato dalla stessa neoplasia prostatica. Nei pazienti con malattia metastatica la terapia palliativa diventa l'obiettivo più concretamente perseguibile, soprattutto in quelli sintomatici. In questi pazienti la terapia standard è la terapia ormonale (1). L'effetto dell'ablazione androgenica è però temporaneo e i pazienti che diventano non responsivi alla terapia ormonale vengono considerati affetti da malattia "ormono-refrattaria". Il paziente con carcinoma prostatico ormono-refrattario ha generalmente prognosi infausta con una sopravvivenza mediana attesa di circa 12 mesi. Allo stato attuale delle conoscenze non esistono opzioni terapeutiche che, per la loro efficacia, possano essere proposte come gold standard. Le opzioni convenzionali per pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario includono una seconda terapia ormonale, radioterapia e chemioterapia. Nonostante un miglioramento dei sintomi, nessuno di questi agenti ha dimostrato un effetto benefico sulla sopravvivenza complessiva. Tra i chemioterapici attivi si annoverano mitoxantrone, estramustina e i taxani. Mitoxantrone è registrato per l'uso in combinazione con basse dosi di cortisonici orali, incluso prednisone e idrocortisone, per il trattamento palliativo iniziale di pazienti con sintomatologia dolorosa correlata a carcinoma della prostata in stato avanzato non rispondente a terapia ormonale, estramustina è registrato per il trattamento palliativo dei pazienti con carcinoma della prostata. Con questi due farmaci non è stata provata un aumento della sopravvivenza globale (2).

Il docetaxel è un alcaloide semisintetico analogo al paclitaxel, appartenente alla famiglia dei taxani. Il farmaco era già approvato per il tumore della mammella e per il tumore non a piccole cellule del polmone (3).

Efficacia clinica

A livello europeo sono state ampliate le indicazioni del farmaco al trattamento dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario sulla base dei dati ottenuti da uno **studio randomizzato, multicentrico, in aperto, di fase III** (4). Questo studio ha arruolato 1006 pazienti con carcinoma alla prostata metastatico che avevano avuto una progressione della malattia durante la terapia ormonale e che stavano ricevendo terapia di ablazione androgena come terapia di mantenimento. I pazienti arruolati dovevano avere in atto progressione della malattia, un Karnofsky performance-status score di almeno il 60% e non dovevano essere stati trattati in precedenza con altri chemioterapici (ad eccezione della estramustina). Gli antiandrogeni, per evitare fattori di confondimento, dovevano essere sospesi almeno da 4 settimane (6 per la bicalutamida) prima dell'arruolamento. I pazienti sono

stati randomizzati a ricevere 75 mg/m² di docetaxel per via ev il giorno 1 ogni 21 giorni (fino a 10 cicli) o di docetaxel per via ev 30 mg/m² i giorni 1, 8, 15, 22, 29 ogni 6 settimane (fino a 5 cicli) o 12 mg/m² di mitoxantrone il giorno 1 ogni 21 giorni (fino a 10 cicli). Per tutti i pazienti era prevista l'assunzione di 5 mg di prednisone (o prednisolone se non vi era la disponibilità di prednisone) per os due volte al giorno ad iniziare dal giorno 1 e nel gruppo docetaxel era prevista la premedicazione con desametasone. End-point primario era la sopravvivenza complessiva, end-point secondari la riduzione del dolore (secondo la scala Present Pain Intensity PPI), il miglioramento della qualità della vita (questionario Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate - Fact-P), la riduzione del PSA di almeno il 50% e la risposta del tumore in base ai criteri della World Health Organisation.

La sopravvivenza è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con docetaxel 1 somministrazione ogni 3 settimane (sopravvivenza mediana 18.9 mesi) rispetto al gruppo trattato con mitoxantrone (sopravvivenza mediana 16.5 mesi; p=0.009). La significatività non è invece stata raggiunta nel gruppo trattato con docetaxel 1 volta alla settimana (sopravvivenza mediana 17.4 mesi; p=0.36). Tra gli end-point secondari sono stati dimostrati statisticamente significativi la riduzione del dolore (35% per il gruppo docetaxel una volta ogni tre settimane vs 22% del gruppo mitoxantrone, p=0.01), del PSA (p<0.001 per entrambi i gruppi docetaxel) e il miglioramento della qualità della vita (22% docetaxel ogni 3 settimane, 23% docetaxel ogni settimana vs 13% mitoxantrone; p=0.009 e p=0.005 rispettivamente).

Il trattamento previsto è stato completato dal 25% dei pazienti trattati con mitoxantrone, dal 46% dei pazienti trattati con docetaxel ogni tre settimane e dal 35% dei pazienti trattati con docetaxel settimanalmente. I principali motivi dell'interruzione sono stati la progressione della malattia (in misura maggiore per il gruppo mitoxantrone) e l'insorgenza di eventi avversi (in misura maggiore per i gruppi docetaxel). Il follow-up è terminato dopo che si erano verificati 535 decessi; ciò è avvenuto dopo 14 mesi dal termine dell'arruolamento. Non sono noti i risultati della sopravvivenza più a lungo termine.

Tollerabilità

Gli effetti avversi sono stati rilevati maggiormente a carico dei gruppi trattati con docetaxel, ad eccezione degli eventi cardiaci. Tra gli effetti collaterali più gravi si è riscontrata neutropenia di grado 3 e 4 (per il 32% dei pazienti docetaxel ogni tre settimane, 2% docetaxel ogni settimana, 22% mitoxantrone ogni tre settimane; p≤ 0.05 docetaxel ogni 3 settimane vs mitoxantrone) che ha però comportato raramente sviluppo di neutropenia febbrile. Analizzando solo gli eventi avversi seri, questi sono stati più frequenti nei gruppi trattati con docetaxel (rispettivamente 26%, 29% e 20% dei pazienti con almeno un evento serio nei gruppi docetaxel ogni 3 settimane, docetaxel ogni settimana e mitoxantrone ogni tre settimane). Gli effetti col-

lateralmente verificatisi in percentuale maggiore con docetaxel sono stati affaticamento, alopecia, nausea, vomito, diarrea, modificazione delle unghie e neuropatia sensoriale.

Conclusioni

Nel cancro della prostata ormone-refrattario docetaxel somministrato ogni tre settimane ad una dose di 75 mg/m² ha portato ad una sopravvivenza significativamente più prolungata (2.4 mesi) rispetto ai pazienti trattati con mitoxantrone. Tale differenza non si è evidenziata con la somministrazione settimanale. Attualmente è l'unico farmaco per il quale è stato dimostrato un effetto in termini di sopravvivenza per il cancro alla prostata ormone refrattario. Complessivamente i pazienti del grup-

po docetaxel hanno inoltre mostrato un controllo del dolore e una qualità di vita migliore a scapito però di un maggior numero di reazioni avverse. Gli effetti collaterali sono stati numerosi, tra i più frequenti: neutropenia, anche se raramente febbrile, affaticamento, alopecia, nausea, vomito, diarrea, neuropatia sensoriale.

Lo schema di dosaggio preferibile è quello di una somministrazione ogni tre settimane. In scheda tecnica è comunque riportato che alcuni pazienti potrebbero beneficiare della terapia settimanale in quanto ha presentato un profilo di tollerabilità leggermente migliore rispetto a docetaxel ogni 3 settimane.

Il costo della terapia è significativamente superiore a quello di mitoxantrone.

BIBLIOGRAFIA:

1. AIOM *Linee guida per il carcinoma alla prostata, Settembre 2004.*
2. Fusi A, et al. *Tumori* 2004, 90: 535-546.
3. Taxotere®, *Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Revisione Gennaio 2005.*
4. Tannock IF, et al. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO PER CICLO DI TRATTAMENTO* (per un uomo di 70 kg)	COSTO PER TRATTAMENTO
Docetaxel	75 mg/m ² ogni 21 giorni (1 ciclo = 21 giorni)	€ 953,49	€ 9.534,90 (10 cicli)
Docetaxel	30 mg/m ² ogni settimana per le prime 5 settimane (1 ciclo = 6 settimane)	€ 2.123,85	€ 10.619,20 (5 cicli)
Mitoxantrone	12-14 mg/m ² ogni 21 giorni (1 ciclo = 21 giorni)	€ 148,89	€ 1.488,90 (10 cicli)

* Prezzi ex factory IVA esclusa (banca dati sito Internet AIFA novembre 2005)

ESOMEPRAZOLO (ev)

Specialità: Axagon® (Simesa)
 Lucen® (Malesi)
 Nexium® (Astrazeneca)

Forma farmaceutica: 1 fl 40 mg

Prezzo € 9,51

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2005

ATC: A02BC05

Categoria terapeutica: Inibitori della pompa acida.

Fascia di rimborsabilità: H.

Indicazioni ministeriali: Malattia da reflusso gastroesofageo, come alternativa alla terapia orale, nei pazienti con esofagite e/o sintomi gravi da reflusso, quando la somministrazione orale non è appropriata.

Decisioni della CTR: inserimento in PTORV con NOTA (data valutazione: 21.06.05).

Nota: in equivalenza con gli altri preparati della categoria relativamente alle indicazioni comuni.

Commenti: l'unico studio disponibile ha confrontato esomeprazolo ev verso la formulazione orale. Non sono, invece, disponibili studi di numerosità adeguata che confrontino l'efficacia dell'esomeprazolo ev con quella degli altri inibitori di pompa per via endovenosa disponibili sul mercato. La Commissione ritiene di inserire esomeprazolo ev in equivalenza rispetto alla formulazione ev degli altri inibitori di pompa protonica.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Nuova forma farmaceutica autorizzata con procedura di mutuo riconoscimento.

La formulazione endovenosa di esomeprazolo è stata sviluppata, come alternativa alla via orale, per l'utilizzo in pazienti affetti da malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) quando la somministrazione orale non è appropriata (in caso di nausea, vomito, particolari interventi chirurgici o altre situazioni che temporaneamente non rendono possibile la somministrazione orale)(1). La somministrazione endovenosa degli inibitori di pompa in pazienti incapaci di assumere il farmaco per os assume rilevanza alla luce dell'evidenza che l'eventuale interruzione del trattamento può comportare danni alla mucosa (2).

Per questa indicazione esistono già in commercio altri inibitori di pompa quali omeprazolo ev e pantoprazolo ev. La durata del trattamento per via endovenosa è solita-

mente breve e il passaggio alla terapia orale deve avvenire appena possibile (1).

Efficacia clinica

L'efficacia e la tollerabilità di esomeprazolo ev sono state valutate in **uno studio multicentrico randomizzato**, condotto su pazienti con esofagite erosiva confermata endoscopicamente, di grado A-D secondo la Los Angeles Classification* (2-4). In una prima fase in doppio cieco, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere esomeprazolo 40 mg per iniezione endovenosa della durata di 3 minuti (n=79) oppure per infusione endovenosa della durata di 30 minuti (n=81) oppure per via orale (n=86) una volta al giorno per 1 settimana. Tutti i pazienti hanno quindi ricevuto (in una seconda fase in aperto) esomeprazolo orale 40 mg una volta al giorno per 3 settimane.

L'obiettivo primario dello studio era valutare la sicurezza

* Los Angeles Classification

Convenzionalmente, la gravità delle lesioni viene indicata secondo un sistema di classificazione internazionale, la Los Angeles Classification. Secondo tale classificazione, l'esofagite da reflusso può essere divisa in 4 gradi, dal più lieve (grado A) al più grave (grado D)

- Grado A: una o più lesioni della mucosa inferiori a 5 mm, localizzate sulle pliche mucose
- Grado B: una o più lesioni della mucosa, maggiore di 5 mm, localizzata sulle pliche ma senza continuità tra gli apici di due pliche mucose
- Grado C: una o più lesioni della mucosa continua tra gli apici di due o più pliche, ma non circonferenziale (< 75% della circonferenza esofagea)
- Grado D: una o più lesioni della mucosa che coinvolgono almeno il 75% della circonferenza esofagea

di tale farmaco dopo la prima settimana di trattamento. I pazienti sono stati sottoposti a visite mediche e ad esami di vario tipo (analisi di laboratorio, endoscopie). Le reazioni avverse segnalate spontaneamente dai pazienti e/o osservate dallo sperimentatore sono state registrate ad ogni visita. Gli obiettivi secondari erano valutare la sicurezza e l'efficacia tramite la rilevazione della percentuale di guarigioni (assenza di lesioni sulla mucosa) secondo la Los Angeles Classification, al termine delle 4 settimane di trattamento. L'efficacia è stata valutata sulla popolazione ITT. Per quanto riguarda l'efficacia, dopo quattro settimane non si sono riscontrate differenze significative fra i gruppi trattati con esomeprazolo endovenoso ed il gruppo trattato con esomeprazolo orale.

I tre gruppi di trattamento hanno mostrato livelli simili di guarigione: 79.7% iniezione endovenosa + orale, 80.2% infusione endovenosa + orale e 82.6% solo esomeprazolo orale. È stata fatta un'analisi per sottogruppi dividendo i pazienti in base al grado di gravità dell'esofagite (gradi A, B e C+D). La frequenza più elevata di guarigioni si è riscontrata nei pazienti con esofagite di grado da lieve a moderato (gradi A e B), ma data la bassa numerosità di ogni sottogruppo non è possibile arrivare a conclusioni definitive. Non sono presenti in letteratura studi di confronto di efficacia con gli altri inibitori di pompa ev.

Tollerabilità

Per quanto riguarda la tollerabilità, i profili di sicurezza di esomeprazolo 40 mg sono risultati simili nei tre gruppi di

trattamento dello studio multicentrico (3). Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state mal di testa, flatulenza, nausea, diarrea, dolore addominale, capogiri e vertigini. Dopo la prima settimana di terapia eventi avversi sono stati segnalati nel 56% dei pazienti trattati con esomeprazolo per iniezione ev, nel 63% dei pazienti trattati con esomeprazolo per infusione ev e nel 60% dei pazienti trattati con esomeprazolo orale. Solo tre pazienti, tutti appartenenti al gruppo esomeprazolo orale, hanno abbandonato lo studio a causa di reazioni avverse (diarrea, nausea, dolore addominale, gastroenterite, mal di testa e rash cutaneo). In quattro pazienti si sono verificate, durante la fase in aperto, reazioni gravi non imputabili, secondo lo sperimentatore, al farmaco studiato; questi pazienti hanno comunque proseguito lo studio.

Conclusioni

La formulazione endovenosa di un inibitore di pompa può rivelarsi utile in particolari condizioni che non consentono l'assunzione del farmaco per via orale. Dall'unico studio pubblicato, tuttavia, non emergono differenze significative di efficacia tra i gruppi trattati con esomeprazolo ev seguito da esomeprazolo orale nella successiva settimana e il gruppo trattato con solo esomeprazolo orale al medesimo dosaggio. Mancano, inoltre, in letteratura studi che confrontino l'efficacia di esomeprazolo ev con quella di altri inibitori di pompa per via endovenosa disponibili sul mercato. Ad oggi sono infatti disponibili solamente studi di farmacocinetica (5).

BIBLIOGRAFIA:

1. Nexium®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. Keating GM, Figgitt DP. *Drugs* 2004; 64: 875-82; discussion 883.
3. Schneider H, et al. *Digestion* 2004; 70: 250-6.
4. Lundell LR, et al. *Gut* 1999; 45: 172-80.
5. Wilder-Smith CH, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1099-104.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE DA SCHEDA TECNICA	COSTO/DIE ALL'OSPEDALE
Esomeprazolo ev	20-40 mg (1 fl /die)	5,76 €*
Omeprazolo ev	40 mg fino a 120 mg (1-3 fl/die)	4,32-12,96 €**
Pantoprazolo ev	40 mg (1 fl/die)	5,67 €*

* Prezzi ex-factory IVA esclusa da banca dati: AIFA www.ministerosalute.it/medicinali/bancadati/lista.jsp (accesso il 09.11.05).

** Prezzo al 50% del prezzo al pubblico IVA esclusa da banca dati AIFA: www.ministerosalute.it/medicinali/bancadati/lista.jsp (accesso il 09.11.05).

FOSAMPRENAVIR

Specialità: Telzir® (GlaxoSmithKline)

Forma farmaceutica: 60 cpr da 700 mg

Prezzo € 555,03

Prezzo da banca dati Farmadati Novembre 2005

ATC: J05AE07

Categoria terapeutica: Inibitori delle proteasi.

Fascia di rimborsabilità: H.

Indicazioni ministeriali: Fosamprenavir in associazione con una bassa dose di ritonavir è indicato nel trattamento di pazienti adulti con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana di Tipo I (HIV-1) in combinazione con altri farmaci antiretrovirali. In pazienti con limitata esperienza di trattamento con antiretrovirali, Telzir® in combinazione con una bassa dose di ritonavir, non ha mostrato di essere efficace come lopinavir/ritonavir. In pazienti pesantemente pre-trattati non è stato sufficientemente studiato l'uso di Telzir® in combinazione con una bassa dose di ritonavir. In pazienti già trattati con inibitori della proteasi (PI), la scelta di Telzir® deve essere basata sull'analisi individuale della resistenza virale e sulla storia terapeutica dei pazienti.

Decisioni della CTR: Farmaco inserito in PTORV (data valutazione: 25.01.05).

Commenti: Considerato il continuo aumento di resistenza ai farmaci antiretrovirali e la necessità di predisporre delle terapie individualizzate, la Commissione ritiene utile l'inserimento di questo nuovo inibitore delle proteasi nel Prontuario per poter disporre di una maggiore possibilità di scelta del regime di intervento.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Fosamprenavir, ottavo inibitore delle proteasi commercializzato in Italia, di per sé non presenta attività antiretrovirale ma viene rapidamente idrolizzato nell'epitelio intestinale ad amprenavir, farmaco già disponibile sul mercato, che una volta assorbito esplica la sua azione di inibitore competitivo delle proteasi dell'HIV-1(1). La dose raccomandata di fosamprenavir è 700 mg due volte al giorno in associazione a 100 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico, due volte al giorno, in combinazione con altri farmaci antiretrovirali (2), mentre amprenavir, a causa della scarsa solubilità, necessita di un elevato numero di assunzioni giornaliere (16 compresse/die o 10-12 compresse/die per lo schema posologico amprenavir in associazione a ritonavir a basse dosi) (1). Fosamprenavir in compresse, assunto con cibo ad alto contenuto di grassi, non altera la farmacocinetica plasmatica di amprenavir in confronto alla somministrazione della medesima formulazione a digiuno e può essere assunto indipendentemente dal cibo.

Le linee guida del Department of Health and Human Service US del 2005 raccomandano che pazienti naïve per la terapia antiretrovirale con infezione HIV debbano essere trattati inizialmente con due analoghi nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) più un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) o più uno o due inibitori delle proteasi (PI) o, nel caso le prime due com-

binazioni non possano essere utilizzate, tre NRTI (3). L'inibitore delle proteasi indicato come prima scelta è la coformulazione lopinavir/ritonavir; fosamprenavir, in associazione a ritonavir o da solo, è indicato tra le alternative allo stesso livello di atazanavir, indinavir/ritonavir e saquinavir/ritonavir. Nelfinavir è sempre indicato tra le alternative ma con un livello di raccomandazione più basso. Fosamprenavir ha quindi sostituito amprenavir, presente nella linea guida del DHHS di Marzo 2004, in virtù del minor numero di assunzioni di compresse/die e del fatto può essere assunto indipendentemente dal cibo.

Efficacia clinica

Nel dossier clinico sono stati presentati tre studi di fase III: due studi su pazienti naïve e uno studio su pazienti già trattati con antiretrovirali (4).

Il primo studio su pazienti naïve, di non inferiorità, multicentrico, randomizzato, in aperto, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di fosamprenavir 1400 mg in associazione al potenziatore farmacocinetico ritonavir 200 mg una volta die vs nelfinavir 1250 mg BID, entrambi i bracci in associazione ad abacavir 300 mg BID + lamivudina 150 mg BID (5). End point d'efficacia primario era la proporzione di pazienti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 400 copie/ml alla 48^a settimana. Dei 660 pazienti randomizzati, 649 hanno ricevuto almeno una dose di farmaco: 473 di essi (73%) hanno completato 48 settimane di trattamento.

Il 69% dei pazienti del gruppo fosamprenavir vs il 68% del gruppo nelfinavir ha raggiunto livelli di RNA < 400 copie/ml, confermando l'ipotesi di non inferiorità. Il fallimento della terapia è stato un fallimento virologico nel 7% dei casi del gruppo fosamprenavir vs 17% del gruppo nelfinavir e un fallimento non virologico (interruzione prematura del trattamento) nel 24% del gruppo fosamprenavir vs 15% del gruppo nelfinavir. L'interruzione del trattamento è dovuta a eventi avversi in misura maggiore nel gruppo fosamprenavir (9% vs 5%).

I pazienti che hanno completato le 48 settimane di trattamento con fosamprenavir potevano proseguire lo studio in aperto. Alla settimana 48 e 96 dello studio non comparativo il 96% dei pazienti (rispettivamente 198/207 e 109/113) avevano una carica virale < 400 copie/ml. Questi dati suggeriscono che la risposta antivirale perdura nel tempo, anche se questi risultati devono essere presi con cautela visto il disegno dello studio (4, 5).

Il secondo studio su pazienti naïve (n=249), randomizzato in aperto ha confrontato l'efficacia di fosamprenavir 1400 mg BID vs nelfinavir 1250 mg BID, in associazione a abacavir 300 mg BID e lamivudina 150 mg BID, con randomizzazione 2:1 (6). In questo studio fosamprenavir è somministrato senza il potenziatore farmacocinetico ritonavir, diversamente quindi da quanto indicato in scheda tecnica (4). L'end point primario era la proporzione di pazienti con livelli plasmatici di HIV RNA < 400 copie/ml. Alla settimana 48 si è registrata una differenza a favore di fosamprenavir: hanno raggiunto livelli < 400 copie/ml il 66% dei pazienti (109/166) vs 51% dei pazienti (42/83) del gruppo nelfinavir. End-point secondario, utilizzato per determinare la non inferiorità, era la riduzione dei livelli plasmatici di HIV-1RNA misurati come area media sotto la curva meno il basale (AAUCMB) alla settimana 48. I risultati, espressi in \log_{10} copie/ml, sono stati sovrapponibili, confermando l'ipotesi di non inferiorità (fosamprenavir -2.41; nelfinavir -2.32 con una differenza di AAUCMB pari a -0.082 (95%CI: -0.333 -0.169) (6). Il numero di pazienti che ha registrato fallimento virologico della terapia è stato 28% per il gruppo nelfinavir vs 14% del gruppo fosamprenavir. È peraltro da segnalare che il 30% dei pazienti del gruppo fosamprenavir e il 46% del gruppo nelfinavir ha interrotto prematuramente il trattamento (4).

Lo studio di fase III effettuato su pazienti experienced, non pubblicato, randomizzato in aperto ha valutato la sicurezza e l'efficacia di fosamprenavir OD (1400 mg) e BID (700 mg per 2 die) in associazione a ritonavir (200 mg/die) vs la coformulazione lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 die), tutti e tre i bracci in combinazione con due inibitori della trascrittasi inversa (4). I pazienti arruolati (n=315) dovevano aver già ricevuto 1 o 2 PI per almeno 12 settimane e aver quindi manifestato fallimento virologico (livelli plasmatici mai inferiore a 1000 copie/ml o, dopo un'iniziale soppressione, un successivo rialzo a valori superiori a 1000 copie/ml). È da sottolineare che i pazienti arruolati per la maggior parte avevano una limitata esperienza con la terapia antiretrovirale. End-point d'efficacia

primario era il livello plasmatico medio di HIV-1 RNA misurato come area media sotto la curva meno il basale (AAUCMB) alla settimana 24 e 48. Alla settimana 24 non vi era una differenza significativa tra i tre bracci mentre alla settimana 48 i risultati non hanno dimostrato la non inferiorità di fosamprenavir vs lopinavir/ritonavir, riportando valori di AAUCMB espressi in \log_{10} copie/ml di -1.49 per fosamprenavir OD, -1.53 per fosamprenavir BID e -1.76 per lopinavir/ritonavir (7).

Nei pazienti con carica virale alta al baseline (> di 100.000 copie/ml) il 50% dei pazienti del gruppo lopinavir/ritonavir (7/14) e il 32% (6/19) del gruppo fosamprenavir presentavano al termine del trattamento un HIV-1 RNA plasmatico < 400 copie/ml (4).

Anche relativamente ai pazienti con carica virale < alle 400 copie/ml, i risultati sono a favore di lopinavir/ritonavir (61% per lopinavir/ritonavir, 50% per fosamprenavir OD, 58% per fosamprenavir BID) (4).

Questi risultati si riflettono nella scheda tecnica del prodotto, in cui viene specificato che "in pazienti con limitata esperienza di trattamento con antiretrovirali, Telzir® in combinazione con una bassa dose di ritonavir, non ha mostrato di essere efficace come lopinavir/ritonavir. In pazienti pesantemente pretrattati non è stato sufficientemente studiato l'uso di Telzir® in combinazione con una bassa dose di ritonavir. In pazienti già trattati con inibitori della proteasi (PI), la scelta di Telzir® deve essere basata sull'analisi individuale della resistenza virale e sulla storia terapeutica dei pazienti". Inoltre, sulla base dei risultati prodotti dallo studio su pazienti experienced, viene indicato come schema posologico la somministrazione di fosamprenavir 700 mg e ritonavir 100 mg due volte/die (2).

Per quanto riguarda lo sviluppo di resistenze, la mutazione che principalmente si verifica in seguito al trattamento con amprenavir o fosamprenavir è la 150V. Nell'analisi dei virus condotta in entrambi gli studi di fase III su pazienti naïve (5, 6), le mutazioni che si osservano comunemente con gli altri inibitori delle proteasi non si sono verificate nei pazienti trattati con fosamprenavir (7). Questo suggerisce che pazienti che sviluppano fallimento virologico con fosamprenavir possono ancora mantenere sensibilità per altri PI (7).

È attualmente in corso uno studio su pazienti pesantemente trattati, in cui fosamprenavir è associato a ritonavir ed altra terapia antiretrovirale.

Alla 16ª settimana di trattamento il 69% dei 39 pazienti trattati mostravano livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 400 copie/ml. Tuttavia il disegno dello studio e la scarsa numerosità dei pazienti non consentono di raccomandare fosamprenavir + ritonavir nella terapia di salvataggio.

Tollerabilità

Il profilo di tollerabilità di fosamprenavir con ritonavir è paragonabile a quello di amprenavir; gli eventi avversi più frequenti sono quelli relativi all'apparato gastroenterico, in particolare diarrea, nausea, dolore addomina-

le (4). Si sono inoltre registrati affaticamento, mal di testa e rash (7).

La maggior parte degli inibitori delle proteasi in commercio sono stati associati a epatotossicità, complicanze metaboliche, redistribuzione del grasso corporeo e anomalie nel quadro lipidico. Sebbene non siano stati condotti studi sul lungo periodo, è ragionevole pensare che fosamprenavir possa essere gravato da simili eventi avversi (7).

Conclusioni

Sulla base dei tre studi sopra descritti, il CPMP ha considerato accettabili i risultati sui pazienti naïve trattati con fosamprenavir associato a ritonavir come potenziatore farmacocinetico, pur sottolineando che è necessario uno studio vs lopinavir/ritonavir, l'inibitore delle proteasi di

scelta. Ha inoltre deciso di approvare solo la somministrazione BID piuttosto che OD.

Lo studio su pazienti "experienced" ha invece fallito la dimostrazione di non inferiorità con l'associazione lopinavir/ritonavir con risultati ancora più a favore di lopinavir/ritonavir per pazienti con alta carica virale al baseline (> 100.000 copie/ml). Il CPMP ha comunque approvato l'uso di fosamprenavir anche in pazienti con limitata esperienza di trattamento, pur con specifiche limitazioni, argomentando che amprenavir aveva già l'autorizzazione per questa tipologia di pazienti e che in più presentava il vantaggio di un numero inferiore di assunzioni/die.

La tollerabilità è risultata analoga a quella del comparatore. Il costo è leggermente superiore sia ad amprenavir che alla coformulazione lopinavir/ritonavir.

BIBLIOGRAFIA:

1. Chapman TM, et al. *Drugs* 2004; 64 (18): 2101-2124.
2. Telzir® Riassunto Caratteristiche del Prodotto, Dicembre 2004.
3. Panel on Clinical Practices for treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents – 2005. www.aidsinfo.nih.gov (accesso il 26.08.05).
4. Fosamprenavir (Telzir®). European Public Assessment Report - Scientific Discussion. 2004. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/telzir/telzir.htm (accesso del 10.10.05).
5. Gathe JC, et al. *AIDS* 2004, 18: 1529-1537.
6. Rodriguez French, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004, 35 (1) 22-32.
7. Ellis JM, et al. *Formulary* 2004, 39: 151-160.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO (per un uomo di 70 kg)	COSTO/DIE (prezzo all'ospedale)*	COSTO PER 30 GIORNI DI TERAPIA (prezzo all'ospedale)*
Fosamprenavir+ ritonavir	Telzir®+Norvir®	700 mg (1 cpr) bid +100 mg (1 cps) bid	12,80 €	384,09 €
Amprenavir+ ritonavir	Agenerase®+Norvir®	600 mg (4 cps) bid+100/200 mg (1-2 cps) bid	8,57-10,17 €	257,10 € - 305,10 €
Lopinavir/ritonavir	Kaletra®	400/100 mg (3 cps) bid	12,01 €	360,23 €

*Prezzi all'ospedale: ex factory IVA esclusa (banca dati sito Internet AIFA Novembre 2005)

MIRTAZAPINA (ev)**Specialità:** Remeron® (Organon Italia)**Forma farmaceutica:** 12 fl 15 mg (3mg/ml)

Prezzo € 72,60

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2005

ATC: N06AX11**Categoria terapeutica:** Psicoanalettici - antidepressivi**Fascia di rimborsabilità:** C (OSP)**Indicazioni ministeriali:** Episodi di depressione maggiore.**Decisioni della CTR:** NON INSERITO in PTORV (data valutazione: 21.06.05)**Commenti:** A supporto dell'efficacia della formulazione ev di mirtazapina esistono solo due studi non controllati, di cui uno di limitata numerosità. Considerata la carenza di documentazione scientifica, la Commissione decide di non inserire la formulazione ev in PTORV.**ANALISI DELLA LETTERATURA**

Mirtazapina è un antidepressivo che agisce da antagonista dei recettori alfa 2 a livello presinaptico centrale, con conseguente aumento della trasmissione noradrenergica a livello del Sistema Nervoso Centrale. Il composto agisce inoltre mediante un blocco dei recettori post sinaptici 5-HT₂ e 5-HT₃, con conseguente aumento della trasmissione serotonergica mediata dai recettori 5-HT_{1A}. I principali effetti collaterali sono legati all'azione antistaminica: sedazione, aumento dell'appetito e aumento di peso (1, 2).

Già presente nella formulazione in compresse e gocce per gli episodi di depressione maggiore, è ora disponibile anche nella formulazione endovenosa per la medesima indicazione.

Il dosaggio indicato è scalare, con un inizio a 6 mg/die il primo giorno e il secondo giorno, per passare a 9 mg/die il terzo e quarto giorno, a 15 mg/die il quinto e sesto giorno per arrivare poi ad un massimo di 21 mg/die. Dopo l'inizio dell'azione terapeutica il paziente deve passare alla formulazione orale (1).

Gli studi a supporto dell'efficacia della formulazione endovenosa sono soltanto due, entrambi condotti in aperto per un periodo di 14 giorni.

Il primo studio ha reclutato 27 pazienti adulti, per lo più di sesso femminile, affetti da disordini depressivi maggiori secondo i criteri DSM-IV (3). Dopo un *wash out* di almeno 3 giorni da precedenti trattamenti i pazienti sono stati trattati con mirtazapina 15 mg/die endovena (e quindi senza la ti-

olazione della dose prevista dalla scheda tecnica). Dopo 14 giorni di trattamento era previsto lo *shift* alla formulazione orale (30 mg/die). Parametri primari di efficacia erano l'Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) a 17 voci e la Clinical Global Impression. Al termine del trattamento entrambi i parametri risultavano significativamente diminuiti ($p < 0.001$ rispetto al baseline); 23 pazienti mostravano una diminuzione del punteggio totale HDRS pari ad almeno il 20% già al settimo giorno di trattamento.

Il secondo studio, pubblicato in lingua tedesca con il solo abstract in inglese, ha incluso 104 pazienti trattati con mirtazapina endovena 15 mg/die per 14 giorni (4). Parametro primario di efficacia era la scala HDRS a 17 voci. Al 15° giorno il 50.4% dei pazienti mostrava una risposta (diminuzione del punteggio totale > 50%) e il 16.5% era in remissione (punteggio HDRS < 7).

Conclusioni

La formulazione endovenosa di mirtazapina si affianca a quella orale in gocce e compresse. A supporto dell'efficacia del prodotto esistono due soli studi non controllati, di cui uno di limitata numerosità.

Mancano studi di confronto verso la formulazione orale e altri antidepressivi.

La carenza di dati non permette pertanto di definire le situazioni in cui mirtazapina endovenosa potrebbe essere di utilità.

BIBLIOGRAFIA:

1. Remeron®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ottobre 2004.
2. Drugdex Micromedex vol.124 II trimestre 2005.

3. Kostandinidis A, et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; (12): 57-60.
4. König W, et al. *Psychopharmakotherapie* 2004; 11(3): 85-89.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO PER GIORNO DI TRATTAMENTO ALL'OSPEDALE
Mirtazapina endovena	6-21 mg al giorno	€ 2,75-5,50 (1-2 fiale da 5 ml)
Mirtazapina orodispersibile	15-45 mg al giorno	€ 0,41-0,91 (1 cpr da 15 mg – 1 cpr da 15 mg+1 cpr da 30 mg)
Mirtazapina orale	15-45 mg al giorno	€ 0,17-0,51 (0,5-1,5 cpr da 30 mg)
Clomipramina im, iv	Infusione endovenosa: 50-75 mg/die	€ 0,54-0,82 (2-3 fiale)
Citalopram iv (non inserito in PTORV)	20-60 mg/die	€ 4,34-8,68 (1-2 fl)
Trazodone im, iv	100-200 mg/die	€ 0,72-1,44 (2-4 fl)

Prezzi da banca dati Farmadati 50% IVA esclusa aggiornata a novembre 2005 tranne per la formulazione orodispersibile da 30 mg che presenta un prezzo ex factory IVA esclusa (dato fornito dalla ditta produttrice)

PARACALCITOLO

Specialità: Zemplar® (Abbott)

Forma farmaceutica: 5 fl 5 mcg

Prezzo € 166,69

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2005

ATC: A11CC07

Categoria terapeutica: Apparato gastrointestinale e metabolismo - vitamina D e analoghi

Fascia di rimborsabilità: H

Indicazioni ministeriali: È indicato nella prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario associato ad insufficienza renale cronica.

Decisioni della CTR: inserimento in PTORV con NOTA (data valutazione: 10.10.05).

Nota: Viste le linee guida della Società Italiana di Nefrologia pubblicate nel Giornale di Nefrologia (2003 - anno 20; S-24: S83-S92) si ammette l'utilizzo per i pazienti in trattamento dialitico affetti da:

- iperparatiroidismo secondario grave (PTH>700 pg/ml)
- iperparatiroidismo secondario medio (PTH>450 e <700 pg/ml)

La richiesta di paracalcitolo dovrà essere corredata da una relazione clinica che documenti, con i referti degli esami di laboratorio, l'impossibilità di ridurre i livelli di PTH plasmatico con i farmaci attualmente disponibili, a causa dell'insorgenza di aumenti patologici della calcemia e della fosfatemia dopo somministrazione di Vit. D, nonostante l'uso di chelanti del fosforo non contenenti calcio e di bagno di dialisi a contenuto ridotto di calcio. Per quanto riguarda l'iperparatiroidismo medio, si richiede anche documentazione degli esami strumentali attestanti le aumentate dimensioni di una o più paratiroidi.

Commenti: l'unico studio randomizzato verso calcitriolo non ha dimostrato differenze significative nella riduzione dei livelli di iPTH e nel verificarsi di singoli episodi di ipercalcemia, anche se si è osservata una differenza nel numero ripetuto di episodi di ipercalcemia a favore del gruppo paracalcitolo.

Gli incoraggianti risultati provenienti dagli studi retrospettivi in merito al numero di ospedalizzazioni, ai giorni di ospedalizzazione ed alla mortalità dovrebbero essere confermati da uno studio prospettico e randomizzato di ampie dimensioni.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Lo sviluppo di un iperparatiroidismo secondario è frequente nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica in dialisi. La ritenzione di fosfato, l'ipocalcemia e la ridotta produzione renale di calcitriolo, che la caratterizzano, provocano un incremento compensatorio della sintesi e della secrezione dell'ormone paratiroideo (PTH) che a sua volta mobilita calcio dalle strutture scheletriche provocando un complesso di alterazioni ossee che prende il nome di "osteodistrofia renale" (osteoporosi, osteomalacia, osteite fibroso-cistica e osteosclerosi). I valori ematici di molecola intatta di PHT (iPHT) sono considerati tra gli indicatori meglio correlati al turnover osseo. La prevenzione e il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario prevedono l'impiego di chelanti intestinali del fosfato, di supplementi orali di calcio e la terapia sostitutiva con calcitriolo, somministrato per via orale o endovenosa. Quest'ultimo, tuttavia, può indurre un eccessivo assorbimento

intestinale di calcio (Ca) e fosforo (P), con rischio di ipercalcemia e iperfosfatemia, conseguente aumento del prodotto Ca x P e accumulo di sali di calcio nei vasi e nelle articolazioni. Le calcificazioni vasali, soprattutto coronariche, contribuiscono ad aumentare la mortalità per cardiopatia ischemica, molto comune nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Questo limite della terapia con calcitriolo ha indirizzato la ricerca verso suoi analoghi con effetti terapeutici simili, ma con minori effetti sulle concentrazioni di calcio e fosforo.

Paracalcitolo è un analogo del calcitriolo privo del carbonio esociclico in posizione 19 e presenta la catena laterale della vitamina D2 in luogo di quella della vitamina D3 del calcitriolo (1). Dopo somministrazione per bolo ev, le concentrazioni plasmatiche del farmaco, per dosi comprese tra 0.04 e 0.24 mcg/kg, diminuiscono rapidamente e la sua eliminazione avviene principalmente per via epatobiliare (2).

Efficacia clinica

L'efficacia di paracalcitolo è stata inizialmente testata in **tre RCT di fase III in doppio cieco vs placebo** i cui risultati sono stati valutati congiuntamente (1,3,4). Sono stati randomizzati un totale di 78 pazienti affetti da insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico 3 volte/settimana, i cui valori di iPTH erano > 400 pg/ml, le concentrazioni sieriche di calcio comprese tra 8 e 10 mg/dL e il valore del prodotto $Ca \times P < 75$. Dopo un *wash out* di quattro settimane, i pazienti hanno ricevuto paracalcitolo o placebo 3 volte la settimana dopo il trattamento dialitico per un periodo di 12 settimane. La dose di paracalcitolo inizialmente somministrata era di 0.04 mcg/kg e poteva venire aumentata di 0.04 mcg/kg ogni 2 settimane fino ad un massimo di 0.24 mcg/kg o fino a che non si otteneva una diminuzione pari ad almeno il 30% dei livelli di iPTH basali: la dose di paracalcitolo con cui si otteneva tale risultato diveniva la dose di mantenimento. La dose di paracalcitolo poteva inoltre venire aumentata e diminuita nel corso del trattamento a seconda dei livelli di iPTH, Ca e rapporto $Ca \times P$ registrati. Il 68% dei pazienti che hanno ricevuto paracalcitolo e l'8% dei pazienti trattati con placebo hanno ottenuto una diminuzione dei livelli di iPTH per almeno 4 settimane consecutive e di almeno il 30% ($p < 0.001$). Nei pazienti che hanno ricevuto la terapia con paracalcitolo per 12 settimane i livelli di iPTH sono scesi significativamente rispetto al baseline (da 795 ± 86 a 406 ± 106 pg/ml; $p < 0.001$), mentre ciò non è accaduto nei pazienti del gruppo placebo; il medesimo risultato si è ottenuto per la riduzione della fosfatasi alcalina. Anche le differenze di concentrazione di iPTH dal baseline tra i due gruppi sono risultate significative ($p < 0.001$). Le concentrazioni di calcio non sono variate nel gruppo placebo, mentre sono aumentate da 9.24 ± 0.12 mg/dL al baseline a 9.56 ± 0.15 mg/dL al termine dello studio nel gruppo trattato con paracalcitolo ($p < 0.02$). Delle 414 determinazioni dei livelli di Ca effettuate nel gruppo in trattamento attivo, 27 sono risultate eccedere i 10.5 mg/dL vs le 14 del gruppo placebo.

In **un altro RCT** 35 pazienti in trattamento emodialitico sono stati randomizzati a ricevere paracalcitolo (a vari dosaggi, range 0.04-0.24 mcg/kg) o placebo per 4 settimane dopo un precedente *wash out* di 4 settimane (5). I pazienti che ricevevano paracalcitolo hanno complessivamente ridotto i propri livelli di iPTH in maniera significativa rispetto a placebo ($p = 0.006$). Una riduzione $\geq 30\%$ nei livelli di iPTH è stata raggiunta dal 68% dei pazienti trattati con paracalcitolo, qualsiasi fosse il dosaggio somministrato, e dall'83% dei pazienti trattati a dosaggi compresi tra 0.16 e 0.24 mcg/kg, ma soltanto da due pazienti trattati con placebo. I livelli di Ca del gruppo paracalcitolo sono aumentati significativamente rispetto al baseline pur rimanendo nei limiti della normalità.

Uno studio multicentrico non controllato della durata di 13 mesi ha arruolato 164 pazienti affetti da insufficienza

renale cronica sottoposti a trattamento dialitico; i pazienti venivano arruolati senza limiti di età ed indipendentemente dalla patologia sottostante (6). Dopo il *wash out*, i pazienti che presentavano valori di iPTH > 300 pg/ml, concentrazioni sieriche di calcio < 11.5 mg/dL ed un valore del prodotto $Ca \times P \leq 75$ hanno iniziato il trattamento con paracalcitolo alla dose iniziale di 0.04 - 0.24 mcg/kg 2-3 volte la settimana. Il dosaggio poteva essere regolato sulla base del monitoraggio dei vari parametri. I dati venivano analizzati considerando tutti i pazienti arruolati e solo quelli che avevano concluso i 13 mesi di trattamento. Il 41% dei pazienti ($n=67$) è stato trattato per 13 mesi. Le principali ragioni di abbandono sono risultate la mancata compliance, il trapianto renale, livelli di iPTH non adeguati o elevati livelli del prodotto $Ca \times P$. La dose media utilizzata, riferita a tutti i pazienti, è risultata di 0.10 mcg/kg. I livelli di iPTH riferiti a tutti i pazienti sono scesi da un livello di 628 ± 27.65 pg/ml al baseline ad un livello di 295 ± 25.69 pg/ml al 5 mese. Al 13° mese la proporzione di pazienti con livelli target di Ca (≤ 11.5 mg/dl), fosforo (≤ 6.5 mg/dl) e prodotto $Ca \times P$ (≤ 75) era del 99%, 63% e 81% rispettivamente. I pazienti che hanno concluso i 13 mesi di trattamento avevano un iPTH iniziale di 668.4 ± 47.66 pg/ml e tale valore si era abbassato in media di 409 ± 35 pg/ml al termine dello studio; i valori target di iPTH, compresi tra 100 e 300 pg/ml sono stati raggiunti dal 52% di tali pazienti. Anche i livelli di fosfatasi alcalina sono diminuiti, raggiungendo un picco di minima al 9° mese di trattamento ($p < 0.001$).

In questo studio il 26% dei pazienti ha subito reazioni avverse collegate al trattamento, principalmente ipercalcemia, iperfosfatemia, nausea e retrogusto metallico. Il 70% degli episodi di ipercalcemia verificatisi erano associati a livelli di iPTH < 150 pg/ml e il 58% a livelli di iPTH < 100 pg/ml, mentre tali episodi sono risultati infrequenti quando i livelli di iPTH si mantenevano tra i 200 e i 300 pg/ml.

Uno studio randomizzato in doppio cieco ha incluso 263 pazienti in dialisi (7). Dopo un periodo di *wash out* al baseline i pazienti dovevano presentare livelli di iPTH ≥ 300 pg/ml, concentrazioni sieriche di calcio < 11.5 mg/dl e un valore del prodotto calcio fosforo ≤ 75 . I pazienti arruolati sono stati trattati con paracalcitolo 0.04mcg/kg (fino ad un max di 0.24 mcg/kg) o calcitriolo 0.01mcg/kg (fino ad un max di 0.06 mcg/kg) per un periodo di 12-32 settimane. End point primario dello studio era il raggiungimento di concentrazioni di iPTH pari o inferiori al 50% del baseline. Altri obiettivi consistevano nel valutare il verificarsi di episodi di ipercalcemia o di elevati livelli del prodotto $Ca \times P$.

Più dell'80% dei pazienti, indipendentemente dal trattamento assegnato, ha raggiunto almeno una volta nel corso dello studio una riduzione del livello di iPTH $\geq 50\%$ del baseline; al prelievo finale circa il 60% dei pazienti di entrambi i gruppi aveva raggiunto tale obiettivo. La riduzione dei livelli di iPTH desiderata si è però ottenuta più velocemente nei pazienti trattati con paracalcitolo

che in quelli trattati con calcitriolo (15 settimane vs 23 settimane). I pazienti del gruppo paracalcitolo hanno ottenuto concentrazioni di iPTH nel range 100-300 pg/ml dopo 18 settimane di trattamento, mentre i pazienti del gruppo calcitriolo non hanno mai raggiunto tale obiettivo. Non si sono rilevate differenze significative nel numero di pazienti che hanno presentato un singolo episodio di ipercalcemia o di prodotto $Ca \times P > 75$ nel corso dello studio, ma tale differenza si è manifestata considerando episodi ripetuti al di fuori dei range (33% calcitriolo vs 18% paracalcitolo; $p=0.008$). Il profilo di tollerabilità dei due trattamenti è risultato comparabile.

Uno studio retrospettivo ha analizzato le percentuali di sopravvivenza di 67.399 pazienti dializzati che avevano iniziato la terapia con calcitriolo o paracalcitolo dopo il 1° Gennaio 1999 in più di 1000 diversi centri negli USA (8). Lo studio è terminato il 31 dicembre 2001, dopo 3 anni di osservazione. I dati di sopravvivenza dei pazienti che passavano da un farmaco all'altro sono stati analizzati separatamente. Le percentuali di mortalità sono state calcolate dividendo il numero di pazienti deceduti nel corso del periodo di follow up per il numero di anni-persona di osservazione. L'analisi primaria ha incluso tutti i pazienti, ma i dati sono poi stati analizzati anche in modo stratificato. 29.021 pazienti sono stati trattati con paracalcitolo e 38.378 con calcitriolo. I dosaggi medi di paracalcitolo per somministrazione sono stati di 4.3 mcg, mentre quelli per il calcitriolo di 1 - 1.3 mcg. Nel corso del periodo di follow up la mortalità è stata significativamente diversa tra i 2 gruppi: si sono verificati 3.417 (18%) decessi nel gruppo paracalcitolo e 6.805 (22.3%) nel gruppo calcitriolo (RR 0.80; $p<0.001$). Le differenze in termini di sopravvivenza hanno iniziato ad apprezzarsi dopo 12 mesi di terapia e hanno continuato ad aumentare con il trascorrere del tempo. L'analisi dei dati aggiustata considerando età, sesso, razza, presenza o meno di diabete, durata della dialisi, momento di entrata nello studio, percentuali di mortalità associate al singolo centro dialitico, numero di accessi alla dialisi e dati di laboratorio al baseline ha mostrato un vantaggio nella sopravvivenza per il paracalcitolo del 16%. Paracalcitolo inoltre ha dimostrato significativi vantaggi di sopravvivenza in 28 delle 42 stratificazioni eseguite, calcitriolo in nessuna. In un sottogruppo di pazienti in cui la terapia è stata cambiata, i pazienti che sono passati da calcitriolo a paracalcitolo hanno avuto una sopravvivenza a due anni maggiore rispetto a quelli che da paracalcitolo sono passati a calcitriolo (73% vs 64%; $p=0.04$). Gli autori sottolineano peraltro i potenziali *bias* dello studio, legati alla mancanza di randomizzazione e alla retrospettività, suggerendo uno studio randomizzato prospettico di ampie dimensioni e durata adeguata per confermare i vantaggi legati alla somministrazione di paracalcitolo.

Un secondo studio retrospettivo ha analizzato i dati di

11.443 pazienti (4.611 trattati con paracalcitolo e 6.832 con calcitriolo) che iniziavano l'emodialisi e che hanno cominciato una terapia parenterale con vitamina D tra il 1° gennaio 1999 e il 30 novembre 2001; i pazienti dovevano avere un'età > 18 anni, essere rimasti in dialisi un minimo di 60 giorni e avere ricevuto nel corso dello studio almeno 10 somministrazioni di vitamina D (9). End point dello studio erano il numero totale di ospedalizzazioni da qualsiasi causa nel corso del periodo di osservazione, i giorni totali di ospedalizzazione e il tempo alla prima ospedalizzazione dopo l'inizio della terapia con vitamina D. Le differenze al baseline tra i due gruppi erano significative: rispetto al gruppo calcitriolo i pazienti nel gruppo paracalcitolo erano in maggior percentuale donne, più giovani e avevano iniziato la terapia con vitamina D più tardi nel corso della dialisi; presentavano inoltre un maggior numero di comorbidità al baseline. Secondo l'analisi *intention to treat* multivariata, i pazienti del gruppo paracalcitolo hanno necessitato di 6.84 giorni di ospedalizzazione/anno in meno rispetto a quelli trattati con calcitriolo e sono stati ricoverati 0.642 volte in meno ($p<0.0001$). I pazienti del gruppo paracalcitolo hanno ridotto del 14% il rischio di venire ospedalizzati ($p<0.0001$) e hanno sperimentato anche minori ospedalizzazioni legate a complicanze da iperparatiroidismo. Il 94.4% dei pazienti che avevano iniziato la terapia con paracalcitolo l'hanno continuata per tutto il periodo dello studio, mentre solo il 58.7% di quelli in terapia con calcitriolo. Anche in questo caso gli autori sottolineano la necessità di uno studio prospettico randomizzato per validare i dati.

Tollerabilità

Le reazioni avverse più frequentemente verificatisi negli studi clinici risultano essere nausea, vomito ed edema, comuni peraltro in pazienti in dialisi. Si sono potuti osservare anche brividi, xerostomia, malessere e febbre.

Conclusioni

Paracalcitolo, un analogo della vitamina D, può essere utilizzato in luogo del calcitriolo nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti sottoposti a dialisi. Somministrato in dosi variabili tra gli 0.04 e gli 0.24 mcg/kg esso è in grado di ridurre in maniera significativa i livelli di iPTH.

L'unico studio randomizzato verso calcitriolo non ha dimostrato differenze significative nella riduzione dei livelli di iPTH e nel verificarsi di singoli episodi di ipercalcemia, anche se si è osservata una differenza nel numero ripetuto di episodi a favore del gruppo paracalcitolo.

Studi retrospettivi di ampie dimensioni hanno evidenziato un vantaggio significativo sul numero di ospedalizzazioni, sui giorni di ospedalizzazione e anche sulla mortalità: questi risultati, benché incoraggianti, dovrebbero essere confermati da uno studio prospettico e randomizzato di ampie dimensioni.

BIBLIOGRAFIA:

1. Goldenberg MM, *Clin Ther* 1999; 21 (3): 432-441.
2. Paracalcitolo (Zemplar®). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Gennaio 2005.
3. Martin KJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (4) suppl.2: s61-s66.
4. Martin KJ, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1427-1432.
5. Llach F, et al. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (4) suppl. 2: s48-s54.
6. Lindberg J, et al. *Clin Nephrol* 2001; 56 (4): 315-323.
7. Sprague SM, et al. *Kidney Intern* 2003; 63: 1483-1490.
8. Teng M, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-456.
9. Dobrez DG, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1174-1181.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO AL PUBBLICO PER 1 SETTIMANA DI TRATTAMENTO (per un uomo di 70 kg)	COSTO AGLI OSPEDALI PER 1 SETTIMANA DI TRATTAMENTO
Paracalcitolo	Dose iniziale pari a 0,04 mcg/kg somministrati tre volte a settimana fino ad arrivare a 0,24 mcg/kg tre volte a settimana. Dose massima somministrata nel corso degli studi clinici: 40 mcg tre volte a settimana.	€ 100,01-400,06 (3-12 fl)	€ 55,80-223,20* (3-12 fl)
		Dosaggio massimo € 800,11(24 fl)	Dosaggio massimo € 446,40 (24 fl)
Calcitriolo	Dose iniziale: 1,0 mcg (0,02 mcg/kg) – 2,0 mcg somministrati 3 volte a settimana a giorni alterni. Dose massima raggiunta: 8 mcg tre volte a settimana.	€ 36,82-73,62 (3-6 fl)	€ 16,74-33,48** (3-6 fl);
		Dosaggio massimo € 294,55 (24 fl)	Dosaggio massimo € 133,88 (24 fl)

Prezzi al pubblico da banca dati Farmadati novembre 2005

* Prezzo ex factory IVA esclusa + sconto obbligatorio al SSN del 7.92% da GU 17 del 22.01.05

** Prezzo praticato agli ospedali pari al 50% del prezzo al pubblico IVA esclusa da banca dati sito internet AIFA (accesso novembre 2005)

RITUXIMAB**Specialità:** Mabthera® (Roche)**Forma farmaceutica:** 1 fl ev 500 mg
2 fl ev 100 mgPrezzo € 2.290,29
€ 916,29

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2005

ATC: L01XC02**Categoria terapeutica:** Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori - anticorpi monoclonali**Fascia di rimborsabilità:** H**Indicazioni ministeriali:** è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio, chemioresistente o in seconda o ulteriore recidiva dopo chemioterapia.

Rituximab è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin, CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B in associazione a chemioterapia CHOP.

Rituximab è indicato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio precedentemente non trattati, in associazione a chemioterapia CVP.**Decisioni della CTR:** allargamento dell'indicazione (data di valutazione: 21.06.05).**Commenti:** lo studio registrativo per la nuova indicazione ha dimostrato un vantaggio in termini di tempo al fallimento della terapia, tempo alla progressione della patologia e percentuale di risposta ma non è ancora possibile quantificare la sopravvivenza totale.**ANALISI DELLA LETTERATURA**

I linfomi follicolari costituiscono circa il 70% dei linfomi "indolenti" (non aggressivi) (1). La maggior parte dei pazienti presenta alla diagnosi una malattia già avanzata, con interessamento di più regioni linfatiche sopra e sotto diaframmatiche (III stadio) o coinvolgimento diffuso o disseminato di uno o più organi o siti extralinfatici (IV stadio) (2, 3). La sopravvivenza mediana è compresa tra gli 8 e i 10 anni. Il trattamento di questi pazienti prevede, in assenza di sintomi, il monitoraggio (poiché una chemioterapia precoce non ha dimostrato vantaggi sulla sopravvivenza) fino a che segni e sintomi della malattia non richiedano un intervento. Il trattamento chemioterapico ha generalmente successo in un'elevata percentuale di casi, che ricadono però invariabilmente. Trattamenti successivi possono indurre remissioni, ma in percentuale inferiore e di minor durata. Non esiste ad oggi un trattamento di prima linea unanimemente accettato, bensì una serie di trattamenti chemioterapici indicati dalle linee guida europee (ESMO) ed americane (National Cancer Institute) (1).

La terapia combinata di ciclofosfamide, vincristina e prednisolone (CVP) è prevista da tali linee guida ed è divenuta, unitamente al regime CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone) uno degli schemi più frequentemente adoperati (3).

La remissione completa è generalmente raggiunta nel 50-75% dei pazienti, con una durata mediana della risposta pari a circa 2 anni (3).

Il rituximab è un anticorpo monoclonale che si lega all'antigene CD 20 delle cellule B provocando la lisi delle cellule antigene positive. Il farmaco è già approvato per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio chemioresistente o in seconda o ulteriore recidiva dopo chemioterapia.

È stato ora approvato dall'EMEA anche per il trattamento di pazienti con malattia di stadio III e IV precedentemente non trattati in associazione al regime CVP sulla base dei risultati di **uno studio di fase III in aperto** (1,4).

Lo studio ha arruolato 321 pazienti di età ≥ 18 anni, affetti da linfoma follicolare CD20+ di stadio III o IV precedentemente non trattato, con un buon *performance status* (ECOG 0-2) e un'attesa di vita superiore ai tre mesi. I pazienti sono stati randomizzati centralmente ad essere trattati con solo CVP (ciclofosfamide 750 mg/m² al giorno 1, vincristina 1.4 mg/m² al giorno 1, prednisone 40 mg/m² per os dal giorno 1 al giorno 5) oppure CVP (ai medesimi dosaggi del gruppo 1) + rituximab 375 mg/m² al giorno 1 (R-CVP). Ogni ciclo constava di 21 giorni ed il trattamento poteva essere ripetuto per un massimo di otto cicli. La randomizzazione è stata stratificata per centro e fattore prognostico. End point primario era il tempo al fallimento della terapia, definito come il tempo intercorrente tra la randomizzazione e uno dei seguenti eventi: progressione della malattia, ricaduta dopo una risposta, inizio di un nuovo trattamento contro il linfoma, malattia stabile dopo il 4° ciclo di trattamento o morte da ogni causa. Altri pa-

rametri valutati sono stati il tempo alla progressione, le percentuali di risposta, la sopravvivenza complessiva, la durata della risposta e la sopravvivenza libera da malattia. I dati venivano analizzati secondo il criterio dell'*intention to treat*. La valutazione della risposta da parte degli sperimentatori veniva poi ripetuta da una commissione indipendente.

Lo studio è stato chiuso dopo 18 mesi di follow up, con 189 pazienti in cui si era verificato un fallimento della terapia, limite predefinito dal protocollo come sufficiente per l'interruzione. I risultati presentati nella pubblicazione si riferiscono ad un follow up mediano di 30 mesi. I pazienti presentavano al *baseline* caratteristiche sovrapponibili: circa la metà presentava un indice prognostico (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) da buono ad intermedio (0-2), l'altra metà negativo (3-5).

Il tempo mediano al fallimento della terapia è risultato di 27 mesi nel gruppo R-CVP e di 7 mesi nel gruppo CVP ($p < 0.0001$): il dato relativo al regime CVP è inferiore a quelli di letteratura, ma sale a 15 mesi, in linea con la letteratura, se si escludono dall'analisi i pazienti con malattia stabile al 4° ciclo di trattamento. Il tempo alla progressione è risultato di 32 mesi nel gruppo R-CVP vs 15 mesi nel gruppo CVP ($p < 0.001$); il rischio di progressione di malattia è risultato ridotto omogeneamente in tutti i sottogruppi di pazienti considerati. Una risposta è stata ottenuta nell'81% dei pazienti trattati con R-CVP (41% risposte complete) e nel 57% di quelli trattati con CVP (10% risposte complete). Nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa la sopravvivenza libera da malattia è risultata, dopo 30 mesi di follow up mediano, di 21 mesi nel gruppo CVP e non ancora determinabile nel gruppo R-CVP ($p < 0.0009$). Complessivamente sono deceduti 49 pazienti, 28 nel gruppo CVP e 21 nel gruppo R-CVP: la stima di sopravvivenza a 30 mesi secondo Kaplan Meier era dell'85% e 89% rispettivamente ($p = 0.22$).

Relativamente alla tollerabilità, un evento avverso si è manifestato nel 97% e 95% dei pazienti trattati con R-CVP e CVP rispettivamente. Si sono principalmente manifestati eventi a carico dell'apparato gastrointestinale, del sistema nervoso centrale e reazioni al sito di iniezione. Il 9% dei pazienti ha presentato reazioni di grado 3 e 4 legate all'infusione di rituximab. L'incidenza di neutropenia di

grado 3 o 4 è risultata superiore durante il trattamento con R-CVP (24%) rispetto al trattamento con CVP (14%), anche se non si sono verificate differenze tra i due gruppi in termini di percentuali di infezione e incidenza di sepsi neutropenica.

L'analisi dei dati condotta da un comitato indipendente ha in linea di massima confermato i risultati derivanti dall'analisi degli sperimentatori.

Uno studio randomizzato ha confrontato nei pazienti affetti da linfoma follicolare non precedentemente trattato la terapia CHOP (altra terapia di prima linea secondo le linee guida) con l'associazione CHOP + rituximab. Anche in questo studio il tempo al fallimento del trattamento è risultato significativamente superiore per la terapia di associazione ($p < 0.001$). Dopo i primi 3 anni, la sopravvivenza complessiva si è dimostrata superiore nel gruppo di associazione (6 morti vs le 17 del gruppo CHOP; $p = 0.016$); la sopravvivenza mediana, però, non è ancora stata raggiunta in nessuno dei due gruppi (5).

Conclusioni

Rituximab, già registrato per il trattamento del linfoma follicolare di grado III e IV in recidiva, è stato ora approvato anche per la terapia in prima linea in associazione alla terapia CVP. Lo studio a supporto di questa indicazione, svolto su pazienti equamente suddivisi per indice prognostico, ha riportato risultati significativi in termini di tempo al fallimento della terapia, percentuale di risposta al trattamento, percentuale di risposte complete, tempo alla progressione della malattia. Considerato il periodo relativamente breve di follow up rispetto all'evoluzione della malattia non è stato fino ad ora possibile apprezzare risultati significativi in termini di sopravvivenza. Uno studio svolto con l'associazione rituximab e CHOP (altra terapia di prima linea frequentemente utilizzata) ha riportato risultati analoghi. Non esistono studi che comparino direttamente le due associazioni.

La tollerabilità dell'associazione sembra essere buona, con una maggior incidenza di neutropenia di gradi 3-4 per il gruppo rituximab, ma non di infezione e di sepsi neutropenica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Mabthera (Rituximab®) Scientific Discussion EMEA 2005. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/mabthera/mabthera.htm> (accesso il 10.11.05).
2. Cordiano V, http://web.tiscali.it/ematologia/pub/linfomi_stadiazione.html (accesso il 10.11.05).
3. Harrison *Principi di Medicina interna*. XV edizione McGraw Hill.
4. Marcus R, et al. *Blood* 2005; 105(4): 1417-1423.
5. Hiddeman W, et al. *Blood* 2005; 106(12): 3725-3732.

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO PER CICLO DI TRATTAMENTO (per 1 uomo di 1,8 m²)	COSTO PER TRATTAMENTO (8 cicli) (per 1 uomo di 1,8 m²)
RITUXIMAB*	375 mg/m² ogni 21 giorni (1 ciclo = 21 giorni)	1.942,91 €	15.543,28 €
CVP (ciclofosfamide, vincristina, prednisone)**	C:750 mg/m ² V:1,4 mg/m ² (MAX 2 mg tot) P:40 mg/ m ² giorno 1-5 per os	20,19 €	161,52 €

* Prezzo ex factory IVA esclusa (banca dati sito Internet AIFA accesso novembre 2005)

** Prezzo banca Dati Farmadati novembre 2005 (50% di sconto IVA esclusa)

TRASTUZUMAB

Specialità: Herceptin® (Roche)

Forma farmaceutica: 1 fl ev 150 mg

Prezzo € 1.056,93

Prezzi da banca dati Farmadati novembre 2005

ATC: L01XC03

Categoria terapeutica: Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori - anticorpi monoclonali

Fascia di rimborsabilità: H

Indicazioni ministeriali: Trastuzumab è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico con iperespressione di HER2:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica; la chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti; i pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti;
- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline;
- **in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.**

Herceptin deve essere utilizzato soltanto in pazienti affetti da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2 determinati mediante un test accurato e convalidato.

Decisioni della CTR: allargamento delle indicazioni (data valutazione: 10.10.05).

Commenti: Visti i risultati degli studi la Commissione decide di approvare l'allargamento dell'indicazione. Risultano però necessari altri studi per definire il ruolo del farmaco in associazione a docetaxel nel trattamento della patologia e gli eventuali vantaggi rispetto all'associazione con paclitaxel. Rimane, inoltre, da chiarire la potenziale cardiotoxicità del trastuzumab e il conseguente profilo rischio/beneficio.

ANALISI DELLA LETTERATURA

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, con elevata affinità di legame per la proteina HER 2 e in grado di inibirne gli effetti sulla trasformazione cellulare maligna a livello dei tessuti epiteliali. L'iperespressione di HER 2 è stata rilevata in circa il 25-30% delle pazienti con carcinoma mammario e questa alterazione è associata a una prognosi molto negativa. Condizione indispensabile perché trastuzumab possa essere utilizzato è una positività recettoriale di massimo livello (iperespressione HER 2 di grado 3+) accertata tramite esame immunostochimico o alla fluorescenza (1). Il trastuzumab è indicato nel trattamento del carcinoma mammario metastatico con iperespressione dell'HER 2, in seconda o terza linea in monoterapia e in prima linea in associazione con paclitaxel nelle pazienti per le quali non sia indicato il trattamento con antracicline.

In monoterapia, in pazienti con carcinoma mammario metastatico già sottoposte a due regimi chemioterapici contenenti un'antraciclina e un taxano, il trastuzumab

(dose iniziale 4mg/kg seguita da una dose settimanale di 2 mg/kg) è in grado di produrre una risposta nel 15% delle pazienti, con una sopravvivenza mediana di 13 mesi (2).

Nel trattamento in prima linea, in pazienti già pretrattate con antracicline come terapia adiuvante e aventi un grado di iperespressione HER 2 di grado 3+, il trastuzumab, usato in associazione con paclitaxel, ha un tasso di risposta del 49% e aumenta la sopravvivenza da 18 a 25 mesi rispetto al solo paclitaxel (3, 4).

Recentemente trastuzumab ha ricevuto l'allargamento dell'indicazione anche in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono state sottoposte a chemioterapia per la malattia metastatica (4).

Docetaxel è un farmaco appartenente alla famiglia dei taxani, agisce con un meccanismo d'azione simile al paclitaxel ed è uno dei chemioterapici più attivi per il tumore metastatico della mammella. Studi preclinici hanno suggerito un effetto sinergico tra docetaxel e trastuzumab e una serie di studi di fase II di bassa numerosità, la maggior parte non pubblicati, hanno confermato l'attività di que-

sta associazione dando esiti di risposta che variano tra il 44 e l'83% (5).

In uno studio italiano di fase II 42 donne con tumore metastatico alla mammella e iperespressione HER 2 di grado 2+ (n=10) e 3+ (n=32), a cui sono stati somministrati docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane e trastuzumab una volta alla settimana 4 mg/kg la prima settimana e poi 2 mg/kg le successive, hanno ottenuto una risposta complessiva del 67% e una stima di sopravvivenza a 2 anni (secondo il metodo Kaplan-Meier) del 67%. Analizzando il sottogruppo di pazienti con iperespressione HER 2 di grado 3+ la risposta diventa del 72% (6).

Un trial di fase II randomizzato, multicentrico in aperto ha confrontato l'associazione trastuzumab-docetaxel vs docetaxel in monoterapia di prima linea in pazienti affette da carcinoma metastatico alla mammella HER 2 positive (7). Centoottantasei pazienti sono state randomizzate a ricevere sei cicli di docetaxel 100 mg/m² ev ogni tre settimane da solo o in combinazione con trastuzumab 4 mg/kg la prima settimana e poi 2 mg/kg alla settimana fino a progressione della malattia. Le pazienti dovevano presentare iperespressione HER 2 di grado 3+ diagnosticato mediante immunistochimica e/o amplificazione del gene HER2 individuata mediante ibridazione in situ tramite fluorescenza (FISH). Erano escluse le pazienti che avevano effettuato cicli di chemioterapia per la loro malattia metastatica, mentre venivano ammesse le pazienti che avevano ricevuto antracicline come terapia adiuvante (massima dose cumulativa di doxorubicina 360 mg/m² o di epirubicina 750 mg/m²) o radioterapia terminata 14 giorni prima dell'arruolamento; la terapia ormonale doveva essere interrotta antecedentemente alla prima dose. La frazione d'iezione del ventricolo sinistro al basale doveva essere maggiore del 50%, il performance status secondo i criteri dell'Eastern Cooperative Oncology Group ≤ 2 e l'aspettativa di vita ≥ 12 settimane; le pazienti dovevano avere almeno una lesione bidimensionale misurabile (in accordo con i criteri della WHO – World Health Organisation). Erano, inoltre, escluse le pazienti con problemi cardiaci (insufficienza cardiaca di grado III e IV secondo la New York Heart Association, infarto miocardico nei sei mesi precedenti, angina pectoris instabile, aritmia non controllata). End point dello studio erano determinare la percentuale di risposta complessiva (end point primario), il profilo di sicurezza, la durata della risposta, il tempo alla progressione della malattia, il tempo al fallimento del trattamento e la sopravvivenza complessiva dell'associazione vs il docetaxel in monoterapia (end point secondari). La risposta veniva misurata ogni tre settimane tramite raggi X, tomografia computerizzata, risonanza magnetica ed esame clinico secondo i criteri WHO. Il 64% delle pazienti del gruppo trattato con l'associazione e il 55% del gruppo in monoterapia erano state precedentemente trattate con antracicline in terapia adiuvante.

Secondo un'analisi "intention to treat" la risposta complessiva è stata del 61% nel gruppo associazione e del

34% nel gruppo monoterapia ($p = 0.0002$). La significatività è stata raggiunta anche nella durata della risposta (mediana 11.7 mesi vs 5.7 mesi $p=0.009$), nel tempo alla progressione (11.7 mesi vs 6.1 mesi $p=0.0001$) e nella sopravvivenza complessiva secondo il metodo di stima di Kaplan-Meier (31.2 mesi vs 22.7 mesi, $p=0.0325$). Una risposta completa si è avuta in 6 casi nel gruppo con l'associazione e in 2 casi nel gruppo in monoterapia. Dopo 24 mesi dall'arruolamento dell'ultima paziente la sopravvivenza era del 41% nel gruppo trattato con l'associazione e del 37% nel gruppo in monoterapia. Cinquantatré pazienti del braccio docetaxel sono passate alla terapia con trastuzumab: 30 pazienti alla progressione della malattia (così come definito nel protocollo), 10 pazienti a causa dell'interruzione della terapia con docetaxel per tossicità e 13 pazienti per altre ragioni; in questo sottogruppo di pazienti la sopravvivenza mediana complessiva è stata di 30.3 mesi.

Complessivamente la tollerabilità è risultata migliore per il gruppo in monoterapia sia relativamente agli eventi avversi non ematologici (grado 3: 67% dei pazienti del gruppo associazione vs il 55% dei pazienti del gruppo monoterapia, grado 4: 34% vs 23%) che ematologici (eventi di grado 3-4: leucopenia 20% vs 15%; neutropenia 32% vs 22%, neutropenia febbrile: 23% vs 17%). Gli autori non riportano se la differenza sia statisticamente significativa.

È comunque da sottolineare che l'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi si è verificata maggiormente nel gruppo docetaxel in monoterapia (20% vs 9%). Questo probabilmente è dovuto al fatto che i migliori risultati nei pazienti in terapia con trastuzumab ha fatto sì che sia le pazienti che i medici fossero favorevoli alla prosecuzione del trattamento nonostante la tossicità. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza a livello cardiaco, si è avuta una diminuzione della frazione d'iezione in misura maggiore nel gruppo associazione (17% vs 8%; significatività statistica non riportata). Due casi di insufficienza cardiaca sintomatica si sono osservati nel gruppo associazione, entrambi con esito infausto. Mentre in un caso l'insufficienza cardiaca è stata attribuita alla terapia con un'antraciclina successiva al trastuzumab, nell'altro lo sperimentatore non ha potuto escludere una cardiotossicità correlata al trastuzumab anche se il decesso del paziente è stato attribuito al progredire della malattia.

È in corso uno studio in aperto non randomizzato di fase IV condotto negli US su 314 soggetti trattati con trastuzumab + docetaxel o trastuzumab + paclitaxel (8). I primi risultati sembrano indicare una sostanziale sovrapposibilità delle due associazioni quando utilizzate nella pratica clinica corrente.

Conclusioni

Trastuzumab in associazione a docetaxel ha dimostrato di allungare la sopravvivenza delle pazienti affette da carcinoma alla mammella metastatico di 8.5 mesi rispetto alla monoterapia docetaxel e di ottenere una risposta com-

plessiva (risposta completa + risposta parziale) nel 61% delle pazienti contro il 34% delle pazienti in monoterapia. Anche per gli altri parametri misurati si è sempre rilevata la superiorità dell'associazione rispetto al taxano da solo. Questi risultati si sono avuti a scapito di un profilo di tollerabilità inferiore, anche per quanto riguarda gli eventi di grado 3 e 4, sia ematologici che non e con un

costo notevolmente maggiore. Rimane da chiarire la potenziale cardiotoxicità del trastuzumab e il conseguente profilo rischio/beneficio.

Sono comunque necessari altri studi per definire il ruolo del farmaco in associazione a docetaxel nel trattamento della patologia e gli eventuali vantaggi rispetto all'associazione con paclitaxel.

BIBLIOGRAFIA:

1. Drugdex Micromedex vol. 124 II trimestre 2005.
2. Cobleigh MA, et al. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-42.
3. Slamon DJ, et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
4. Herceptin®, Riassunto delle caratteristiche del prodotto revisione Dicembre 2004.
5. Papazisis KT, et al. *Int J Clin Pract* 2004; 58 (6): 581-586.
6. Montemurro F, et al. *Oncology* 2004; 66: 38-45.
7. Marty M, et al. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1; 23 (19): 4265-74.
8. Trastuzumab (Herceptin®). European Public Assessment Report - Scientific Discussion. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/herceptin/herceptim.htm (accesso il 10.19.05).
9. http://professional.cancerconsultants.com/conference_sabcs_2004.aspx?id=33140 (accesso il 10.10.05).

COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO PER CICLO DI TRATTAMENTO (per 1 donna di 60 Kg, 1,6 m ²)	COSTO PER TRATTAMENTO
Docetaxel	100 mg/m ² ogni 21 giorni (1 ciclo = 21 giorni)	€ 1.057,44	€ 6.344,64 (6 cicli)
Docetaxel+ Trastuzumab	Docetaxel 100 mg/m ² ogni 21 giorni (6 cicli) + trastuzumab 4 mg/kg la 1 ^a sett. seguito da 2 mg/kg ogni settimana fino a progressione della malattia	€ 2.978,67	€ 18.512,43 (6 cicli)
Paclitaxel+ Trastuzumab	Paclitaxel 175 mg/m ² ogni 21 giorni (6 cicli) + trastuzumab 4 mg/kg la 1 ^a settimana seguito da 2 mg/kg ogni settimana fino a progressione della malattia	€ 3.090,09 (considerando 1 fl di paclitaxel da 300 mg)	€ 19.180,92 (6 cicli)

Prezzi ex factory IVA esclusa (banca dati sito Internet AIFA novembre 2005)

Gli stent medicati: Sirolimus versus Paclitaxel - Il tallone di Achille

Tratto dall'Editoriale del NEJM del 18 agosto 2005

Il bypass aorto-coronarico che, fino agli anni '70, era l'unico intervento chirurgico per risolvere l'occlusione o il restringimento delle coronarie, consiste nel by-passare il restringimento coronarico ripristinando la circolazione attraverso un ponte costituito da una vena prelevata solitamente da un arto inferiore.

Negli anni '80 con l'imporsi dell'angioplastica coronarica transluminale (PTCA), tecnica meno invasiva del bypass, la circolazione sanguigna veniva ripristinata introducendo nel vaso e gonfiando in prossimità del restringimento un catetere dotato di "palloncino".

A partire dal '90 l'angioplastica si è evoluta ed è stata resa ancora più sicura ed efficace grazie all'impianto di stent coronarici che, posizionati nel vaso, sostengono le pareti della coronaria evitando ulteriori restringimenti.

Gli stent coronarici sono diventati il *device* di maggior impiego in cardiologia interventistica ed oggi circa l'80% delle angioplastiche coronariche viene effettuata mediante l'impianto di stent.

Uno dei principali problemi degli interventi realizzati con stent metallici tradizionali (Bare Metal Stent - BMS) è la restenosi, ovvero la recidiva della lesione trattata dovuta a iperplasia neointimale, che si manifesta nel 15-20% dei casi con lesioni coronariche semplici, arrivando anche al 60% nelle lesioni complesse (1).

Da qualche anno sono entrati nella pratica clinica gli stent medicati (Drug Eluting Stent - DES) che funzionano da serbatoio e veicolo di farmaci permettendone il rilascio locale e il raggiungimento di elevate concentrazioni locali senza effetti sistemici.

Il primo DES introdotto in Italia nell'aprile 2002 è stato lo stent Cypher a rilascio di Sirolimus, un macrolide immunosoppressivo ad azione citostatica, in grado di ridurre l'infiammazione ed ostacolare l'iperplasia neointimale, mantenendo il vaso pervio nel tempo.

Dopo circa un anno, nel gennaio 2003, è entrato in commercio lo stent Taxus a rilascio di Paclitaxel, un farmaco antineoplastico con proprietà antimitotiche, efficace sui fattori chiave della restenosi.

L'uso di stent medicati rappresenta un reale vantaggio rispetto agli stent convenzionali BMS, in quanto riduce significativamente, anche se non del tutto, il problema della restenosi (2).

Un editoriale del New England Journal of Medicine commenta i risultati di due studi clinici randomizzati recentemente pubblicati che confrontano tra loro i DES Cypher e Taxus Express 2 (3).

Per i cardiologi interventisti la restenosi rappresenta da sempre il tallone d'Achille dell'intervento di rivascolarizzazione percutanea (PCI) per le ripetute procedure di rivascolarizzazione delle lesioni a cui devono essere di norma sottoposti i pazienti con pregressa PCI.

Attualmente la procedura standard per gli interventi di rivascolarizzazione percutanea della malattia aterosclerotica coronarica è rappresentato dall'angioplastica con impianto di stent, strutture metalliche endovascolari permanenti che mantengono la pervietà del lume vasale.

L'impiego dello stent, rispetto alla sola dilatazione mediante catetere a palloncino (PTCA), garantisce una sostanziale riduzione della percentuale di pazienti che necessitano di ripetute rivascolarizzazioni, da 25-35% dopo PTCA, a 10-15% dopo stenting.

Generalmente la comparsa di una nuova stenosi nel vaso coronarico è clinicamente evidente nei primi 6-9 mesi do-

po l'impianto dello stent ed è il risultato della proliferazione neointimale in risposta ai processi cicatriziali ed infiammatori conseguenti all'impianto del *device*.

L'introduzione nella pratica clinica degli stent medicati ha significativamente ridotto il problema della restenosi rappresentando un reale vantaggio rispetto agli stent convenzionali (BMS).

Windecker e Dibra hanno condotto rispettivamente lo studio SIRTAX e lo studio ISAR-DIABETES, due trial clinici randomizzati, che hanno confrontato lo stent medicato al sirolimus Cypher (Cordis, Johnson & Johnson) vs lo stent eluente paclitaxel Taxus Express 2 (Boston Scientific) (4,5).

Nello studio SIRTAX, che ha arruolato 1012 pazienti, l'end-point primario composto di eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) comprendeva la morte cardiaca, l'infarto miocardico e la rivascolarizzazione della lesione target, valutati a 9 mesi.

Gli eventi MACE a 9 mesi sono risultati inferiori tra i pazienti trattati con Cypher rispetto al gruppo trattato con Taxus (6.2% vs 10.8%, 95% CI, 0.36-0.86; p=0.009).

Se andiamo ad analizzare gli end-point presi singolarmente si osserva che tale riduzione è legata principalmente alla minor percentuale di rivascularizzazione della lesione target (TLR) nel gruppo Cypher (4.8% vs 8.3%; 95% CI, 0.34-0.93, $p=0.03$), con una riduzione del rischio relativo del 44%.

Le analisi angiografiche condotte su un sottogruppo di 540 pazienti hanno inoltre evidenziato una differenza significativa nella perdita tardiva del lume *in-segment*¹, che è risultata minore tra i pazienti trattati con il Cypher ($0.19\pm 0.45\text{mm}$ vs $0.32\pm 0.55\text{mm}$; $p=0.001$). Non si sono osservate differenze significative nell'incidenza di morte cardiaca e di infarto miocardico, indici che sono risultati bassi in entrambi i gruppi.

L'ISAR-DIABETES ha arruolato una coorte di 250 pazienti, affetti da diabete, categoria ad alto rischio di restenosi.

L'end point primario dello studio, rappresentato dalla perdita tardiva del lume *in-segment* valutato a 9 mesi, mediante esami angiografici e clinici, è risultato minore nei pazienti trattati con Cypher, rispetto al gruppo Taxus ($0.43\pm 0.45\text{mm}$ vs $0.67\pm 0.62\text{mm}$; $p=0.002$), risultato che suggerisce una riduzione del rischio di restenosi. I corrispondenti indici di rivascularizzazione della lesione target sono risultati del 6.4% e del 12% ($p=0.13$).

Dai risultati emersi dallo studio non è stato possibile dimostrare, nei pazienti diabetici, la non inferiorità del Taxus rispetto al Cypher.

Dall'analisi degli end-point clinici di questi studi, risulta che un aumento di circa 130 micron nella perdita tardiva del lume osservata con il Taxus nello studio SIRTAX non è direttamente rilevabile dal paziente, a meno che questo aumento non si traduca in un consistente maggior rischio di interventi di rivascularizzazione della lesione target.

L'alta incidenza (di 3.5 punti in percentuale) di rivascularizzazione della lesione target tra i pazienti trattati con il Taxus rispetto a quelli trattati con il Cypher nello studio SIRTAX sembra corrispondere, anche se tale dato contrasta con i risultati preliminari, non ancora pubblicati del REALITY, ad oggi il più ampio RCT di confronto tra Cypher e Taxus (6).

Il REALITY, trial sponsorizzato dalla Johnson & Johnson che ha randomizzato 1353 pazienti, ha evidenziato una maggiore perdita tardiva nel gruppo trattato con il Taxus, sebbene non associata ad un più alto indice di interventi di rivascularizzazione della lesione target (TLR).

Il diverso grado di restenosi e di perdita tardiva del lume mostrati dai pazienti possono essere alla base delle incongruenze emerse dagli studi.

Il REALITY, che ha arruolato una coorte di pazienti eterogenea ma a basso rischio, ha evidenziato differenze nella perdita luminale tardiva a livello della lesione, non associate però in maniera evidente a differenti indici di rivascularizzazione della lesione target.

In studi condotti su pazienti ad alto rischio di restenosi,

invece, come l'ISAR-DESIRE e l'ISAR-DIABETES, le differenze nella media di perdita tardiva *in-segment*¹ sono direttamente correlate a differenti indici di rivascularizzazione della lesione target.

I pazienti a medio rischio arruolati da Windecker nel SIRTAX hanno mostrato una differenza meno marcata, sebbene rilevabile, nell'indice di rivascularizzazione della lesione target.

Sulla base di tali osservazioni, risulta evidente come siano necessari studi che coinvolgano un alto numero di pazienti oppure che includano una coorte di pazienti ad alto rischio di restenosi, al fine di poter valutare concretamente le differenze relative agli indici di rivascularizzazione della lesione target con l'impianto dei due diversi stent medicati.

Una meta-analisi di 6 RCT, pubblicata su JAMA il 17 agosto 2005, ha evidenziato un più elevato indice di rivascularizzazione della lesione target associato all'impianto dello stent eluente paclitaxel ($p=0.001$) (7).

Un risultato simile è emerso anche dal più ampio registro degli stent medicati condotto fino ad ora dal Rotterdam Cardiology Hospital, nel quale ad 1 anno, tra i 1084 pazienti studiati, sono stati osservati TLR del 3.7% e del 5.4% rispettivamente nel gruppo sirolimus e nel gruppo paclitaxel (8).

Come si possono spiegare le differenze emerse tra le coorti di pazienti nei trial SIRTAX e ISAR-DIABETES?

Gli stent coronarici, pur presentando lo stesso principio d'azione, si differenziano in base al disegno strutturale, al rivestimento polimerico che permette il rilascio del farmaco, e all'agente farmacologico antiproliferativo.

Sebbene entrambi gli stent siano caratterizzati da un disegno "a celle chiuse", presentano differenze nella geometria delle celle e nello spessore della struttura.

I due agenti antiproliferativi inibiscono il ciclo cellulare con meccanismo d'azione diverso ed inoltre i tempi di rilascio del farmaco da parte del polimero differiscono in modo sostanziale.

Il vettore polimerico del Cypher rilascia lentamente nell'arco di 4-6 settimane i 140 ug/cm^2 di sirolimus, mentre il Taxus assicura un rilascio bifasico di farmaco (100 ug/cm^2) che si esaurisce nell'arco di circa 2 settimane.

Anche i numerosi limiti metodologici degli studi possono aver influenzato l'attendibilità dei risultati. Ad esempio, le differenze riportate nella perdita tardiva del lume è basata su osservazioni incomplete. Infatti, il 47% dei pazienti nel SIRTAX e il 18% nell'ISAR-DIABETES non hanno completato i follow-up angiografici.

La riduzione nell'indice di rivascularizzazione della lesione target osservata nel SIRTAX è importante, sebbene sia considerato un end-point clinico "soft" (debole), se paragonato a end-point più specifici, quali morte, infarto miocardico, e trombosi da stent.

Gli stent eluenti farmaci rappresentano una delle maggio-

¹ In segment: sezione che comprende l'area occupata dallo stent e i 5 mm distali e prossimali allo stent.

ri innovazioni tecnologiche introdotte in cardiologia interventistica, e la loro evoluzione ha compiuto straordinari progressi nella lotta contro la restenosi.

Nel tentativo di spiegare la situazione attuale l'analogia Achille-restenosi appare in questo caso più che mai appropriata.

Come l'eroe greco Achille ha acquisito l'immortalità mantenendo però una piccola zona vulnerabile, il tallone, così pure gli stent medicati hanno conquistato la restenosi, tranne che per una piccola percentuale di pazienti.

Dagli studi emerge come l'impianto del Cypher sia effettivamente associato ad un minor rischio di restenosi, sebbene il follow-up troppo limitato non permetta di rivela-

re eventuali differenze relative ad infarto miocardico, morte o trombosi da stent.

Ad oggi infatti nessun studio è stato in grado di dimostrare un collegamento diretto tra restenosi e mortalità, ovvero se la riduzione della restenosi aumenti la sopravvivenza del paziente o prevenga episodi di infarto miocardico.

I risultati di questi studi necessitano quindi di una conferma a lungo termine, al fine di confermare o meno i possibili vantaggi derivanti dall'impianto del Cypher rispetto Taxus.

Inoltre sono necessari studi clinici randomizzati con casistiche numerose al fine di ottenere un quadro generale dell'utilizzo degli stent medicati nella pratica quotidiana in casi molto complessi.

BIBLIOGRAFIA:

1. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 2003; 361:247-49.
 2. Serruys PW, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL trial. *Circulation* 2002; 106:798-803.
 3. Moliterno DJ. Healing Achilles-Sirolimus versus Paclitaxel. *N Engl J Med* 2005; 353:724-727.
 4. Windecker S, et al. Sirolimus-eluting and Paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353:653-62.
 5. Dibra A, et al. Paclitaxel-eluting or Sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353:663-7.
 6. <http://www.clinicaltrialresults.org/home.htm>
 7. Kastrati A, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *Jama* 2005; 294:819-25.
 8. Ong AT, et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1135-41.
-

Come presentare la notifica di sperimentazione clinica con dispositivi medici al Ministero della Salute

La legislazione che norma lo svolgimento di sperimentazioni cliniche con dispositivi medici (DM) risulta attualmente carente, se confrontata alla legislazione che si occupa delle sperimentazioni cliniche con farmaci. Alla luce di questa considerazione e della importanza crescente che stanno assumendo i progressi nel campo delle tecnologie biomediche, il Ministero della Salute ha deciso di implementare un programma per lo sviluppo di un più completo corpus normativo/procedurale. L'attenzione si è quindi inizialmente focalizzata sulla documentazione inviata dai fabbricanti di dispositivi medici al Ministero, a corredo delle notifiche delle indagini cliniche: l'Ufficio sperimentazioni cliniche ha potuto osservare che attualmente questa documentazione risulta disomogenea e spesso carente. È pertanto stato elaborato ed emanato il Decreto Ministeriale del 02/08/05 (1), al fine di definire e regolamentare le modalità di presentazione della documentazione necessaria per la notifica di sperimentazioni cliniche con dispositivi medici.

La legislazione precedente

Prima dell'emanazione del Decreto 02/08/2005 (1) non esistevano normative che si occupassero specificamente delle sperimentazioni con dispositivi medici: la legislazione attualmente vigente in materia è infatti rappresentata dal D.L.vo n. 507 del 30/12/92 (2) e dal D.L.vo n. 46 del 24/02/97 (3), che si occupano di tutto ciò che riguarda i dispositivi medici impiantabili attivi ed i dispositivi medici diversi dagli impiantabili attivi, rispettivamente, trattando quindi le sperimentazioni cliniche con questi prodotti come problematiche *correlate* ai DM. In merito a questo argomento i due decreti sopra citati forniscono indicazioni di massima sulle modalità di svolgimento delle indagini cliniche con dispositivi medici, ma soprattutto prescrivono la necessità di notifica al Ministero della Salute delle stesse indagini. Il DL.vo 507/92 prevede che almeno 60 giorni prima dell'avvio di sperimentazioni cliniche con impiantabili attivi il produttore degli stessi comunichi al Ministero l'intenzione ad avviare l'indagine, e che questa non possa essere iniziata se entro il periodo di tempo stabilito il Ministero comunica parere contrario. Anche per quanto riguarda i DM diversi dagli impiantabili attivi il DL.vo 46/97 prevede che il produttore notifichi al Ministero l'intenzione ad intraprendere un'indagine clinica almeno 60 giorni prima dell'avvio della stessa, e che lo studio possa essere iniziato solo se durante il periodo con-

siderato il Ministero non emette parere contrario; in questo caso però l'indagine clinica può iniziare anche prima della scadenza dei suddetti 60 giorni, se il Comitato Etico competente ha espresso in merito parere favorevole. Nonostante queste richieste di notifica delle indagini cliniche, l'attenzione che veniva posta dai due decreti ad una materia delicata quale la sperimentazione clinica risultava complessivamente scarsa, con richieste abbastanza generiche sulla documentazione da fornire per consentire la valutazione della sperimentazione da parte del Ministero. Questo elemento lasciava spazio alla disomogeneità ed all'insufficienza di informazioni riscontrate dall'Ufficio sperimentazioni nei suoi primi mesi di attività.

Le novità introdotte dal presente decreto

Il Decreto Ministeriale del 2 Agosto si occupa specificamente delle modalità di presentazione della documentazione richiesta per la notifica di una indagine clinica con dispositivi medici e dettaglia con precisione il materiale e le informazioni necessarie per la valutazione da parte del Ministero della Salute di sperimentazioni cliniche con dispositivi medici e con dispositivi medici impiantabili attivi. Il decreto non si applica alle indagini cliniche che prevedono l'utilizzo di dispositivi recanti marcatura CE, non modificati in alcuna parte, e sperimentati nella stessa indicazione d'uso valutata per la suddetta marcatura; per queste sperimentazioni non è infatti richiesta alcuna notifica del fabbricante al Ministero della Salute.

L'elenco delle informazioni che il fabbricante è tenuto a trasmettere è molto specifico e dettagliato, richiedendo l'invio di tutti i dati necessari ad avere un quadro completo dell'indagine clinica in esame (per i dettagli sulle informazioni richieste si veda la Tabella 1).

Da un confronto tra le prescrizioni dei decreti legislativi precedenti e quelle del recente decreto ministeriale emerge chiaramente l'intenzione di ottenere una documentazione dettagliata, specifica e completa: se, infatti, i decreti precedenti richiedevano genericamente che il fabbricante fornisse "I dati che permettono di identificare il dispositivo in questione", il nuovo decreto, per evitare che le informazioni fornite siano scarse e/o superficiali, dettaglia tutti i dati richiesti in merito al dispositivo in esame: destinazione d'uso del dispositivo; sintesi della descrizione generale del dispositivo e del suo funzionamento; classificazione del dispositivo (se impiantabile attivo o meno, e classe

Tabella 1. Documentazione richiesta dai diversi decreti per la notifica di indagini cliniche con dispositivi medici

D.L.vo 507/92 (Impiantabili attivi)	D.L.vo 46/97 (non impiantabili attivi)	D.M. 02/08/05 (Tutti)
Dati che permettono di identificare il dispositivo in questione.	Dati che consentono di identificare il prodotto.	I seguenti dati di identificazione del dispositivo: <ul style="list-style-type: none"> • Destinazione d'uso del dispositivo; • Sintesi delle caratteristiche, della struttura e del funzionamento del DM e del suo funzionamento, redatta in lingua italiana; • Presenza eventuale di medicinale; • Classificazione del dispositivo; • Tipo o modello di identificazione; • Informazioni su eventuale marcatura CE del dispositivo; • Numero dei DM che si prevede verranno utilizzati nell'indagine clinica presso i centri italiani.
Programma delle indagini contenente in particolare l'obiettivo, la portata e il numero dei dispositivi in questione.	Il piano delle indagini, comprendente in particolare l'obiettivo, la motivazione scientifica, tecnica o medica, la portata e il numero dei dispositivi. L'adeguamento dei dati clinici deve basarsi su una raccolta di letteratura scientifica pertinente attualmente disponibile e riguardante l'utilizzazione prevista del DM e delle tecniche da questo attuate, nonché, ove necessario, su una relazione scritta contenente una valutazione critica di detta monografia.	Informazioni sul programma delle indagini: <ul style="list-style-type: none"> • Titolo, codice, data e versione del protocollo clinico; • Dati preliminari: <ul style="list-style-type: none"> - Sintesi dell'analisi del rischio del DM; - Sintesi degli studi preclinici; - Modello animale adottato. • Sintesi degli studi clinici; • Diffusione dello studio (se multicentrico e/o internazionale); • Elenco centri partecipanti; • Numero di pazienti coinvolti; • Razionale dello studio; • Flow chart dello studio; • Obiettivi (primario e secondario) dello studio; • Sintesi dei criteri di inclusione e di esclusione; • Sintesi dei criteri primari e secondari di valutazione dell'efficacia e della sicurezza; • Sintesi dei criteri di verifica delle prestazioni del DM; • Descrizione della popolazione in studio (pazienti/volontari sani; ricoverati/ambulatoriali/entrambi); • Disegno dello studio: <ul style="list-style-type: none"> - Controllato/non controllato; - A gruppi paralleli; - Aperto/singolo cieco/doppio cieco. • Confronto verso: <ul style="list-style-type: none"> - stesso DM non attivato; - altro DM attivato o non attivato; - terapia farmacologica; - placebo; - nessun trattamento; - confronto non previsto. • Descrizione della procedura di applicazione del DM; • Analisi dei rischi clinici o chirurgici associati al DM o alle procedure di applicazione rispetto ai trattamenti alternativi; • Trattamenti concomitanti; • Statistica: <ul style="list-style-type: none"> - Calcolo del campione; - Piano di analisi dei dati.
Il nome del medico e quello dell'istituto incaricati delle indagini.	Il nome del medico o della persona autorizzata, nonché dell'istituto incaricato delle indagini.	Elenco dei centri italiani partecipanti all'indagine clinica e dei relativi sperimentatori, con l'indicazione di: <ul style="list-style-type: none"> • Denominazione ed indirizzo del centro; • Qualifica dello sperimentatore; • Nome dello sperimentatore coordinatore a livello italiano, se individuato dal fabbricante. Elenco dei centri europei ed extraeuropei eventualmente coinvolti.
Il luogo, la data d'inizio e la durata previsti per le indagini.	Il luogo, la data d'inizio e la durata prevista delle indagini.	Tempistica prevista per lo studio: <ul style="list-style-type: none"> • Data prevista inizio; • Data prevista termine; • Durata complessiva dello studio per singolo paziente.

D.L.vo 507/92 (Impiantabili attivi)	D.L.vo 46/97 (non impiantabili attivi)	D.M. 02/08/05 (Tutti)
L'affermazione che il dispositivo di cui trattasi è conforme ai requisiti essenziali, ad eccezione degli aspetti che costituiscono l'oggetto delle indagini e nei cui confronti si adottano tutte le precauzioni al fine di proteggere la salute e la sicurezza del paziente.	L'indicazione che il dispositivo è conforme ai requisiti essenziali, ad eccezione degli aspetti che formano oggetto delle indagini e che per questi ultimi sono state prese tutte le precauzioni necessarie per proteggere la salute e la sicurezza del paziente.	<p>Il fabbricante deve dichiarare che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • le indagini cliniche sono svolte in condizioni simili alle normali condizioni di utilizzo del DM; • le procedure utilizzate per realizzare le indagini cliniche sono adeguate al DM in esame; • in fase di pianificazione e di attuazione della indagine clinica sono state esaminate tutte le caratteristiche pertinenti, comprese quelle riguardanti la sicurezza, le prestazioni del dispositivo e gli effetti sul paziente; • l'indagine clinica si svolge secondo un opportuno protocollo clinico che tiene conto dello stato attuale delle conoscenze scientifiche e tecniche e definito in modo tale da comprovare o smentire le affermazioni del fabbricante riguardanti il DM; tali indagini comprendono un numero di osservazioni sufficienti per garantire la validità scientifica delle conclusioni; • l'indagine clinica verrà condotta in accordo alla normativa vigente e solo dopo l'approvazione del Comitato Etico competente; • il DM è conforme ai requisiti essenziali previsti dalle vigenti disposizioni, fatti salvi gli aspetti che formano oggetto dell'indagine, e che per questi ultimi sono state prese tutte le precauzioni necessarie per proteggere la salute e la sicurezza del paziente; • è stato ottemperato al DL 67/2005, nel caso siano stati impiegati materiali a rischio di TSE; • nel corso dell'indagine saranno registrati e tempestivamente segnalati gli eventi e le circostanze sfavorevoli; • tutti gli oneri finanziari relativi all'indagine clinica sono assunti dal fabbricante; • è stata stipulata un'idonea copertura assicurativa, sottoposta alla valutazione del CE; • al Ministero della Salute ed ai CE competenti verrà inviato il rapporto finale predisposto dallo sperimentatore al termine dell'indagine clinica.
-	Il parere del Comitato Etico, nonché l'indicazione degli aspetti che hanno formato oggetto di parere.	<p>Alla notifica devono essere allegati i seguenti documenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigator's brochure aggiornata; • Documentazione relativa all'analisi dei rischi; • Istruzioni per lo sperimentatore sull'uso del DM, redatte in lingua italiana; • Letteratura scientifica relativa all'utilizzazione prevista del DM, accompagnata da una valutazione critica della stessa da parte del responsabile scientifico del fabbricante; • Protocollo clinico e successivi aggiornamenti; • Copia del parere espresso dal CE competente, comprensivo degli aspetti che hanno formato oggetto di parere e dell'elenco dei membri che hanno partecipato alla seduta; • Elenco dei centri italiani, europei ed extraeuropei partecipanti.

di rischio proposta); tipo o modello di identificazione del dispositivo e degli eventuali accessori; eventuale marcatura CE del dispositivo, con indicazione della destinazione d'uso valutata per l'apposizione del marchio CE.

Anche relativamente al protocollo di studio il recente decreto prevede un maggior dettaglio: non viene più richiesto di fornire generiche indicazioni sul "programma delle indagini, contenente in particolare l'obiettivo, la portata ed il numero dei dispositivi in questione", ma si rende necessario fornire, attraverso un modulo appositamente predisposto dal Ministero, una serie di informazioni specifiche sul protocollo di studio.

Relativamente agli aspetti economici della ricerca, la recente normativa riprende quanto già indicato dal D.L.vo

46/97, impegnando formalmente lo Sponsor a sostenere i costi connessi allo studio.

Un'innovazione introdotta dal nuovo decreto è rappresentata dalla figura dello "sperimentatore coordinatore della ricerca", la cui identificazione non era ufficialmente richiesta in precedenza per le sperimentazioni con DM, così come avviene invece per le sperimentazioni cliniche con farmaci.

Un'ulteriore innovazione apportata dal recente decreto è poi l'attenzione posta alle eventuali modifiche al protocollo che il fabbricante decidesse di introdurre, nel corso dell'indagine clinica: la legislazione precedente non prevedeva infatti alcuna notifica al Ministero per gli emendamenti al protocollo, come invece prevede il nuovo decre-

to: con l'introduzione della nuova normativa si impegna infatti formalmente il fabbricante a comunicare al Ministero della Salute eventuali emendamenti al protocollo secondo modalità ben precise (Tabella 2). Il decreto chiarisce inoltre che modifiche strutturali relative alle componenti chimico-fisiche del DM ed ogni modifica dei pro-

cessi di progettazione, fabbricazione, assemblaggio e confezionamento che possano influire sulle caratteristiche del DM non possono essere considerate emendamenti al protocollo, in quanto il DM modificato dev'essere considerato come un dispositivo diverso, che deve essere oggetto di una nuova notifica al Ministero.

Tabella 2: Documenti richiesti dal D.M. 02/08/2005 per la notifica di emendamenti al protocollo clinico

La comunicazione sulle modifiche al protocollo clinico deve riportare:

- I contenuti dell'emendamento;
- I motivi dell'emendamento;
- La notifica di indagine clinica cui l'emendamento si riferisce;
- La data in cui la notifica è stata spedita;
- Il codice identificativo del protocollo clinico;
- Il codice progressivo assegnato dal Ministero.

Alla comunicazione relativa ad un emendamento deve essere allegata copia del parere del CE espresso sull'emendamento in oggetto.

BIBLIOGRAFIA:

1. Decreto Ministeriale 2 agosto 2005. Modalità di presentazione della documentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici. G.U. della Repubblica Italiana n. 210 del 9 settembre 2005.
2. Decreto Legislativo 14 dicembre 1992, n. 507. Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi. G.U. della Repubblica Italiana n. 305 del 30 dicembre 1992.
3. Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46. Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici. G.U. 6 marzo 1997, n. 54, supplemento ordinario.

Revisioni sistematiche: problematiche e suggerimenti

L'Agencia per la ricerca e le politiche in sanità è stata costituita dal Congresso degli Stati Uniti nel 1987 con l'obiettivo di migliorare la qualità, sicurezza, efficienza ed efficacia delle cure per tutti gli americani (1). Dal 1997 l'Agencia persegue tali obiettivi anche mediante un network di 13 centri di ricerca (Evidence based practice centers - EPCs) a cui è affidato lo specifico compito di produrre revisioni sistematiche in grado di guidare le decisioni via via assunte in materia sanitaria (2).

Tali strutture comprendono i centri Cochrane del Nord America e centri accademici: tre di essi si occupano esclusivamente della valutazione di tecnologie, uno di profilassi mentre i rimanenti coprono le restanti tematiche. Il lavoro di ciascun centro è regolato da un contratto quinquennale rinnovabile.

Dall'epoca dell'istituzione gli EPCs hanno prodotto 119 revisioni sistematiche, ciascuna delle quali ispirata a specifici quesiti sollevati da varie istituzioni sanitarie americane (2, 3).

All'esperienza degli EPCs nel corso degli ultimi anni è dedicato un interessante supplemento della rivista *Annals of Internal Medicine* datato 21 giugno 2005.

Dopo una panoramica sulle sfide procedurali ed organizzative degli anni trascorsi ed una disamina delle proble-

matiche generali affrontate dai centri di ricerca in questi anni di attività, l'attenzione viene focalizzata sulle specifiche questioni, i punti dolenti, emerse nel corso delle revisioni sistematiche condotte su specifici argomenti, proponendo delle raccomandazioni per l'esecuzione di futuri lavori (1, 2).

Un prospetto dei macro argomenti oggetto di revisioni sistematiche e delle più frequenti problematiche incontrate è riportato in tabella 1.

Un excursus sulle singole problematiche sembra utile non soltanto a coloro che una revisione sistematica intendano condurla, ma anche a chi le revisioni è chiamato a leggerle e a tradurle in attività clinica.

Una volta delineato il tema generale di un lavoro, il primo problema da affrontare consta nella formulazione di quesiti rilevanti ed appropriati, in assenza dei quali un intero lavoro, per quanto analitico ed accurato, rischia di perdere il proprio significato. Nei casi più "tradizionali" (farmaci, dispositivi medici e procedure chirurgiche) il quesito di fondo deve mirare a definire se un certo trattamento modifichi il decorso, la storia, di una patologia. È importante non confondere il mezzo (modifica di parametri fisiologici, raggiungimento di end point surrogati) con il fi-

Tabella 1. Criticità rilevate nel condurre le revisioni sistematiche

ARGOMENTO DELLA REVISIONE	FORMULAZIONE DEL QUESITO CLINICO	REPERIMENTO LETTERATURA	SELEZIONE STUDI	DETERMINAZIONE APPLICABILITÀ	DETERMINAZIONE QUALITÀ DEGLI STUDI	SINTESI
Medicine alternative		X			X	
Tecnologie diagnostiche	X		X	X	X	
Organizzazione e finanziamento	X	X				X
Efficacia di terapie farmacologiche	X		X	X	X	
Analisi economiche		X	X		X	X
Interventi educazionali	X			X	X	
Studi osservazionali di safety	X	X		X	X	
Dispositivi medici e procedure chirurgiche	X	X				
Studi non randomizzati			X		X	

ne (riduzione di morbilità e mortalità, aumento delle percentuali di guarigione). Nella definizione di tali quesiti, la consultazione di un team multidisciplinare, che aiuti a pesare le esigenze e le aspettative delle varie parti in causa, può costituire un valido aiuto (4).

Quando si affrontino problematiche più articolate (analisi economiche, metodiche didattiche, interventi organizzativi), la reale difficoltà nella formulazione di quesiti rilevanti risiede spesso nella complessità dei processi analizzati: in questi casi è possibile ricorrere a diagrammi predefiniti e validati, che consentono di scomporre il problema in singole parti di più semplice approccio (5).

Chiarito il quesito a cui si intende rispondere, è necessario identificare il materiale su cui operare. Le banche dati tradizionali (Medline, Embase) forniscono una buona base di partenza, almeno per argomenti farmacologici, per il reperimento degli studi pubblicati. È, però, fin troppo noto come le riviste scientifiche tendano a prediligere la pubblicazione di studi con risultati positivi e come anche i ricercatori non siano immuni da tale *bias* nel produrre articoli scientifici. Anche l'abbondanza di letteratura pubblicata non deve quindi esimere i revisori dal richiedere alle agenzie regolatorie e alle ditte produttrici eventuale materiale non pubblicato (4). Per argomenti non farmacologici, la ricerca si rivela sicuramente meno agevole, considerata la minor disponibilità di pubblicazioni in generale e la più difficile reperibilità in banche dati "generaliste". È qui necessario rivolgersi a riviste e *database* specialistici e molto spesso la ricerca deve sconfinare nella cosiddetta "area grigia", quella dei documenti non pubblicati. Particolarmente utili in tal senso si possono rivelare i siti web di società scientifiche, gli atti di congressi, bibliografie e documenti ufficiali (6, 7, 8). La strategia seguita per reperire il materiale deve comunque costituire oggetto di dettagliata descrizione, per dare agio ai lettori di apprezzarne o meno la completezza.

Dopo aver preso visione del materiale raccolto, bisogna operare una selezione in base a criteri di inclusione ed esclusione che assicurino la coerenza del disegno di ciascuno studio con gli obiettivi proposti dalla revisione. Benché gli RCT rimangano la pietra miliare dell'evidence based medicine, non sempre l'analisi può essere limitata a questi soli trial. L'inclusione di studi non randomizzati è considerata accettabile in carenza od assenza di RCT o nel caso di studi che stiano influenzando pesantemente il comportamento clinico corrente. Alcune ricerche, come le osservazionali, possono rilevare *outcome* non valutati dagli RCT, verificare gli effetti di un trattamento sul lungo periodo o chiarire il profilo di tollerabilità di un trattamento (4, 6). Per revisioni di interventi organizzativi o analisi economiche la randomizzazione non è possibile e quella che verrà vagliata sarà la qualità, la validità interna, che rappresenta lo step successivo.

Per i farmaci ed in parte per i *device* giudicare la qualità di uno studio, se non facile, non è generalmente di enorme

complessità. Tale valutazione costituisce invece un problema per tematiche in cui non esistono ancora consolidate metodologie di riferimento (medicines non convenzionali, studi economici, educativi, organizzativi).

Nel caso delle medicine alternative il primo passo consiste nel considerare la fattibilità di ciascuno studio secondo le metodiche tradizionali, quali il controllo, la randomizzazione ed il cieco. Se ciò non è effettivamente possibile (oppure nel caso di studi osservazionali), grande rilevanza va attribuita alla descrizione dei metodi adoperati per rendere omogenei gli approcci di trattamento (ad es. un appropriato training ai clinici partecipanti) e per valutare i *bias* legati alle aspettative dei pazienti (8). Per revisioni meno pragmatiche, la strategia di valutazione della qualità degli studi richiede di includere una determinazione dei punti di forza e dei limiti dei metodi e dei modelli di analisi adoperati, nonché delle prospettive (ad es. terzo pagante o paziente nel caso di analisi economiche) e degli orizzonti temporali considerati (9). Talvolta l'analisi di studi di qualità non appropriata può rivelarsi utile per indicarne i limiti e delineare, invece, la metodologia adatta ad ottenere solide evidenze.

Quello dell'applicabilità dei risultati degli studi vagliati alla "vita di tutti i giorni" (validità esterna) è un problema ben noto ai clinici e costituisce lo step successivo di una revisione. Un recente articolo ha evidenziato ben 30 caratteristiche dei trial controllati che, sebbene giustificate da esigenze metodologiche o regolatorie, ne possono limitare l'applicabilità (4,10). Ecco quindi la necessità di circostanziare le popolazioni in cui i dati sono carenti, i limiti dei follow up e, come nel caso dei *device* e delle procedure chirurgiche, il grado di sofisticazione dei contesti in cui gli studi sono stati svolti.

Un lavoro di revisione sistematica, per quanto accurato e rigoroso, non potrà mai costituire una valida base informativa e decisionale senza l'ausilio di una sintesi comprensibile ed esaustiva. Non sempre la mole dei dati e la complessità degli argomenti consente di operare tale operazione con agilità. La sintesi qualitativa è uno degli approcci possibili: consiste nel descrivere gli studi nel dettaglio, anche attraverso tabelle, organizzandoli in gruppi a seconda delle caratteristiche e riportando i risultati di maggior rilevanza. Un'altra opzione possibile consiste nel riproporre i quesiti chiave della revisione andando a verificare per ciascuno studio l'esistenza di una risposta (11). Sebbene, e giustamente, gli autori traggano sempre dalle proprie conclusioni, questi metodi offrono una buona panoramica del materiale esaminato e consentono ai fruitori di poter autonomamente elaborare una propria opinione.

Accade, e non così di rado, che una revisione sistematica concluda per l'impossibilità di dare una risposta alle proprie domande di fondo per carenza di evidenze. Ciò costituisce talvolta un elemento di frustrazione per i lettori, la

cui speranza è quella di poter ottenere delle indicazioni operative certe. Forse la sfida maggiore, concludono gli autori, consiste proprio nel creare una domanda di “evidence based medicine” dotata di prospettive realistiche in merito a ciò che essa può o non può offrire (1).

La scoperta di “zone grigie” e “l’evidenza di mancanza di

evidenze” può comunque informare decisioni clinicamente, politicamente ed economicamente più consapevoli. Senza contare che delineare aree in cui la conoscenza è carente rappresenta uno degli strumenti più validi per indirizzare la ricerca e porre quindi le basi per il raggiungimento di nuove evidenze.

BIBLIOGRAFIA:

1. Atkins D, et al. *Ann Intern Med* 2005;142: 1035-1041.
 2. Helfand M, et al. *Ann Intern Med* 2005;142: 1033-1034.
 3. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm> (accesso del 10.10.05).
 4. Santaguida PL, et al. *Ann Intern Med* 2005;142:1066-1072.
 5. Bravata DM, et al. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1056-1065.
 6. Hartling L, et al. *Ann Intern Med* 2005;142: 1100-1111.
 7. Tatsioni A, et al. *Ann Intern Med* 2005;142: 1048-1055.
 8. Shekelle PG, et al. *Ann Intern Med* 2005;142: 1042-1047.
 9. Pignone M, et al. *Ann Intern Med* 2005;142: 1073-1079.
 10. Rothwell PM, *Lancet* 2005; 365:82-93.
 11. Reed D, et al. *Ann Intern Med* 2005;142: 1080-1089.
-

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

