



# informazione

BOLLETTINO DI

UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

ANNO II - N. 3 OTTOBRE 2003

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

**Nuovi dispositivi medici**

La redazione  
 ha scelto per voi



Giovanni Antonio Canal, detto Canaletto.  
*La riva degli schiavoni verso ovest, 1728.*

## Farmaci inseriti

AZITROMICINA	5
BECLOMETASONE	7

## Farmaci non inseriti

ATOSIBAN (SCHEDA DI MONITORAGGIO)	2
REPAGLINIDE	12

## Farmaci inseriti con nota

CASPOFUNGIN (SCHEDA DI MONITORAGGIO)	9
VORICONAZOLO (SCHEDA DI MONITORAGGIO)	19
TENOFOVIR	15
TOSSINA BOTULINICA B	16

## Nuovi dispositivi medici

STENT ELUENTI UN FARMACO: DIBATTITO IN CORSO	22
---	----

## La redazione ha scelto per voi

AMFOTERICINA DESOSSICOLATO E AMFOTERICINE IN FORMULAZIONI LIPIDICHE: QUALI DIFFERENZE?	26
LA DISCUTIBILE AMICIZIA TRA MEDICI E INDUSTRIA FARMACEUTICA	31

**ATOSIBAN**

data prima valutazione **29.01.02**  
 data seconda valutazione **17.04.02**  
 data terza valutazione **04.02.03**

**Specialità:** Tractocile® (Ferring AB-S)

**Forma farmaceutica:** 1 fl ev 0.9 ml (7.5 mg/ml) Prezzo: € 42,00  
 1 flac ev concentrato 5 ml (7.5 mg/ml) € 131,03

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

**ATC:** G02CX01

**Categoria terapeutica:** Altri preparati ginecologici

**Fascia di rimborsabilità:** H

**Indicazioni ministeriali:** Tractocile® è indicato per ritardare la nascita prematura imminente in pazienti gravide con: contrazioni uterine regolari della durata minima di 30 secondi ad una frequenza di  $\geq 4$  ogni 30 minuti; dilatazione cervicale da 1 a 3 cm (0-3 per nullipare) e scomparsa del collo uterino di  $\geq 50\%$ ; età  $\geq 18$  anni; un'età gestazionale da 24 a 33 settimane complete; una frequenza cardiaca normale del feto.

**Commenti:** La Commissione osserva che l'efficacia di atosiban è paragonabile agli altri farmaci utilizzati per la medesima indicazione, sebbene esso presenti effetti collaterali cardiaci nella madre molto inferiori, a fronte, però, di un costo estremamente elevato.

Non sono ancora chiari, invece, gli effetti del farmaco sul neonato. Il CPMP (Committee for Medicinal Products) ricorda che gli studi comparativi di fase III sono di numerosità bassa per poter stimare le differenze relative all'incidenza di eventi rari ma molto importanti quali la morte neonatale o la RDS (Sindrome da Distress Respiratorio).

L'utilizzo di atosiban dovrebbe essere limitato alle sole donne con gravi problemi cardiovascolari ed attentamente monitorato.

La Commissione, acquisite le linee guida sull'argomento e la scheda di monitoraggio elaborati dal Collegio dei Primari di Ostetricia e Ginecologia del Veneto, le approva stabilendo un periodo di monitoraggio dell'uso del farmaco prima di un'eventuale rivalutazione.

**Decisioni della CTR:** farmaco non inserito in PTORV. La Commissione decide un periodo di monitoraggio dell'uso del farmaco. Le farmacie ospedaliere provvederanno alla consegna del farmaco previa compilazione di tale scheda per ciascun paziente (vd pag. 35).

**A partire da aprile 2003 le schede dovranno essere mensilmente inviate, tramite la segreteria della Commissione Terapeutica Ospedaliera, alla Segreteria della Commissione per il PTORV presso il Servizio Farmaceutico Regionale – Palazzo Molin – S. Polo 2514 – 30125 Venezia. Dopo il periodo di monitoraggio, la Commissione valuterà l'opportunità di inserire il farmaco in PTORV.**

**ANALISI DELLA LETTERATURA**

Atosiban è un nuovo principio attivo indicato per ritardare il parto pretermine, in pazienti gravide con età gestazionale da 24 a 33 settimane.

Il farmaco è un antagonista competitivo dell'ossitocina (ne è l'analogo sintetico desamino-peptidico), ormone

ipofisario che stimola sia la frequenza sia la forza dell'attività contrattile nella muscolatura liscia dell'utero. Gli effetti di atosiban sono conseguenti all'azione di competizione rispetto all'ossitocina sui recettori di membrana presenti sulla superficie delle cellule miometrali; il farmaco lega anche i recettori presenti nella de-

cidua e sulla membrana. La molecola mostra anche modeste proprietà di antagonismo nei confronti della vasopressina (1).

Le nascite premature sono una delle principali cause della morbilità e mortalità perinatale. Si tenta, pertanto, di ritardare il parto prematuro in modo tale da prolungare lo sviluppo intrauterino, se i rischi dell'intervento farmacologico sono inferiori rispetto a quelli che la prosecuzione della gravidanza implica per la madre e per il feto. In generale l'uso dei tocolitici (farmaci impiegati per inibire la motilità dell'utero) è riservato alle donne gravide in età gestazionale maggiore di 20 settimane e minore di 34-36. È più probabile, inoltre, che l'intervento farmacologico abbia successo se la dilatazione cervicale è inferiore a 4 cm e se la scomparsa del collo uterino nella fase dilatante è inferiore all'80% (2).

I farmaci tocolitici attualmente impiegati sono i  $\beta_2$ -agonisti come la ritodrina, che però causano nella madre numerosi effetti collaterali cardiovascolari e metabolici. Anche gli inibitori della sintesi delle prostaglandine come l'indometacina sono stati usati per arrestare il parto pretermine (indicazione non registrata), ma presentano effetti collaterali fetali e neonatali come chiusura prematura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, alterazioni della circolazione fetale, sviluppo di oligoidramnio. La concomitante somministrazione di corticosteroidi permette la maturazione dei polmoni fetali e riduce la morbilità e mortalità neonatale.

#### *Confronto verso placebo*

Uno **studio randomizzato, controllato in doppio cieco vs placebo** ha valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco nel trattamento del parto pretermine (4).

Le pazienti erano eleggibili se presentavano dilatazione cervicale inferiore o uguale a 3 cm, età gestazionale compresa tra 20 e 30 settimane. Il farmaco è stato somministrato per via endovenosa inizialmente in bolo alla dose di 6.75 mg, successivamente in infusione continua al dosaggio di 300  $\mu\text{g}/\text{min}$  per 3 ore e poi continuato fino a 45 ore alla dose di 100  $\mu\text{g}/\text{min}$ . La somministrazione era interrotta in caso di quiescenza uterina, progressione del parto o rottura delle membrane.

L'end-point primario è stato il tempo alla nascita o al fallimento terapeutico (definito come progressione del parto che necessita di un trattamento tocolitico alternativo). End-point secondari erano la percentuale di pazienti trattati con successo entro le 24 ore, 48 ore e 7 giorni dopo l'inizio della terapia endovenosa. Delle 531 pazienti randomizzate, 501 hanno ricevuto il trattamento. Il principale motivo di non somministrazione del farmaco è stata la dilatazione della cervice uterina progredita oltre 3 cm dopo la randomizzazione. Bisogna segnalare che al baseline l'età media gestazionale era diversa tra i due gruppi di trattamento (significativamente maggiore nel gruppo placebo) in quanto la randomizzazione non era stata stratificata per età gestazionale. Non si sono evidenziate differenze in termini di tempo

alla nascita o al fallimento terapeutico tra i due gruppi, mentre la percentuale di pazienti che non ha partorito e non ha richiesto un altro trattamento tocolitico alla 24<sup>a</sup> ora, 48<sup>a</sup> e a 7 giorni era significativamente più elevata nel gruppo atosiban. Da un'analisi per età gestazionale, atosiban si è dimostrato più efficace del placebo nel gruppo  $\geq 28^{\text{a}}$  settimana.

#### *Confronto verso agonisti $\beta$ -adrenergici*

I risultati di **tre studi di fase III, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, double-dummy**, sono stati raccolti in un'unica pubblicazione. Gli studi hanno valutato efficacia e sicurezza di atosiban verso agenti  $\beta$ -agonisti (ritodrina, terbutalina, salbutamolo) utilizzati in vari paesi per la prevenzione del parto pretermine (5).

Gli studi hanno randomizzato 742 donne con diagnosi di travaglio pretermine tra la 23<sup>a</sup> e la 33<sup>a</sup> settimana di gestazione, nelle stesse condizioni iniziali per età gestazionale, numero medio di contrazioni in mezz'ora e dilatazione cervicale media.

Delle 733 pazienti che hanno ricevuto il trattamento, 361 sono state randomizzate ad atosiban (ev in bolo alla dose di 6.75 mg, successivamente in infusione continua al dosaggio di 300  $\mu\text{g}/\text{min}$  per 3 ore, e poi alla dose di 100  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) e 372 a ritodrina, salbutamolo o terbutalina ev (a dosaggio titolato) per almeno 18 ore e fino a 48 ore. Il parametro di efficacia primario valutato è stato la percentuale di pazienti che non aveva partorito e non aveva richiesto un trattamento con tocolitici alternativi entro 7 giorni dall'inizio della terapia (*time to failure*, TTF). End-point secondari erano il TTF a 48 ore, l'età gestazionale alla nascita e il peso medio del bambino. Per motivi etici è stato scelto un end-point composito in modo da permettere una tocolisi alternativa in caso di progressione del parto. L'*effectiveness* è stata definita come numero di donne che non avevano partorito dopo 48 ore o 7 giorni.

La percentuale di pazienti che non ha partorito entro la settimana è stata del 79,7% per il gruppo atosiban e del 77,6% per il gruppo  $\beta$ -agonisti ( $p=0.28$ ). A quarantotto ore la percentuale di parti non avvenuti era praticamente la medesima nei due gruppi.

In Italia, al momento, per l'indicazione di minaccia di parto pretermine è registrata solo la ritodrina.

Un **secondo studio di fase III** ha confrontato direttamente atosiban con ritodrina (6). Duecentoquarantasette donne con diagnosi di parto pretermine tra la 23<sup>a</sup> e la 33<sup>a</sup> settimana di gestazione sono state assegnate in maniera randomizzata a ricevere 6,75 mg di atosiban in bolo endovenoso, seguiti da 300 mcg/min per 3 ore, poi da 100 mcg/min endovenoso oppure ritodrina 0,10-0,35 mg/min per endovenoso per un periodo di 18 ore.

Gli endpoint primario e secondario dello studio erano i medesimi dello studio precedente. Non si sono evidenziate differenze nell'endpoint primario e neppure nell'età media gestazionale.

Un **terzo studio** ha confrontato l'efficacia di atosiban vs

terbutalina in 245 donne con diagnosi di parto pretermine tra la 23<sup>a</sup> e la 33<sup>a</sup> settimana di gestazione (7). I risultati dello studio hanno confermato i dati di efficacia degli altri studi.

Le attuali evidenze scientifiche portano a considerare l'efficacia di atosiban paragonabile a quella dei  $\beta$ -mimetici. Il CPMP ha, però, evidenziato nello studio CAP-001 - comprendente i 3 studi randomizzati vs farmaci  $\beta$ -mimetici (3) - una più frequente sospensione del trattamento, per efficacia insufficiente, nel gruppo trattato con atosiban (14%) rispetto a quello trattato con  $\beta$ -mimetici (6%) (2).

Questa informazione non è riportata nella pubblicazione. Inoltre, il dossier registrativo segnala che il parametro primario di efficacia, il TTF, potrebbe essere considerato discutibile. Un più lungo TTF rifletterebbe la miglior tollerabilità di atosiban rispetto ai  $\beta$ -mimetici; infatti, TTF è più lungo nei pazienti trattati con atosiban in quanto essi richiedono meno frequentemente il passaggio al trattamento tocolitico alternativo rispetto ai pazienti trattati con  $\beta$ -mimetici.

#### Sicurezza

Gli effetti collaterali maggiormente riportati in seguito a trattamento con atosiban sono stati: nausea, mal di testa, vomito, iperglicemia (2).

Gli studi evidenziano una significativamente minore tossicità cardiovascolare sia nelle madri trattate con atosiban rispetto ai  $\beta$ -mimetici, sia a livello fetale. Un punto aperto, che necessita di ulteriori chiarimenti, è invece rappresentato dalla sicurezza sul neonato, in quanto uno studio sembra aver evidenziato un aumento della morbilità neonatale legata a sindrome da distress respiratorio (RDS), apnea, nei neonati le cui madri erano state trattate con atosiban rispetto a ritodrina (5).

Da un'analisi effettuata per sottogruppi, gli autori dello studio hanno, comunque, sottolineato che la differenza si è resa evidente nel sottogruppo di donne con parto gemellare, che in percentuale erano maggiormente presenti nel gruppo atosiban.

Un secondo studio, che ha confrontato atosiban con  $\beta$ -agonisti (5), non ha rilevato differenze tra i due gruppi per alcuni effetti collaterali quali RDS, bradicardia, sepsi, emorragie cerebrali nel neonato, pervietà del dotto arterioso, mentre ha evidenziato un aumento della percentuale di apnee nel gruppo atosiban (n=36, 8.9%) rispetto ai  $\beta$  agonisti (n=20, 4.6%). Anche lo studio di confronto con placebo (3) ha registrato una più alta incidenza di mortalità neonatale.

Gli autori dello studio hanno fornito la spiegazione che le morti fetali nel gruppo atosiban sono avvenute tutte in un'età gestazionale <26 settimane e che nel gruppo atosiban c'era uno sbilanciamento nella distribuzione con un maggior numero di gravide di età gestazionale <26 settimane.

**In conclusione, atosiban si è dimostrato ugualmente efficace rispetto ai  $\beta$ -mimetici nel prevenire il parto pretermine. Presenta un miglior profilo di tollerabilità per quanto riguarda gli effetti collaterali cardiovascolari nella madre, a fronte di un costo elevatissimo. Gli effetti del farmaco sul neonato non sono ancora ben definiti. Alcuni studi hanno infatti evidenziato un maggior rischio di RSD o apnee. Il CPMP ricorda che gli studi comparativi di fase III sono di numerosità bassa per poter stimare le differenze relative all'incidenza di eventi rari ma molto importanti quali la morte neonatale o la RDS. Il farmaco non è raccomandato in donne con età gestazionale inferiore a 24 settimane poiché la sicurezza in questi casi non è stata dimostrata da studi clinici controllati.**

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Drugdex Micromedex, 2003; vol. 117.
2. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia Ed. Italiana IX – McGraw-Hill, 1997.
3. EMEA Scientific Discussion. TRACTOCILE (atosiban) 2000; CPMP/253/99.
4. Romero R, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1173-83.
5. The Worldwide Atosiban vs Beta-agonists Study Group, *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108 (2): 133-142.
6. Moutquin JM, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1191-1199.
7. European Atosiban Study Group, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80 (5): 413-22.

## COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO	COSTO (per trattamento)
<b>Atosiban</b>	6.75 mg in bolo + 300 $\mu$ g per 3 ore + 100 $\mu$ g/min per al massimo 45 ore (dose max 330 mg)	€ 42,00 + € 1.048,24 costo di 1flac da 0.9 ml + 8 flac.da 5 ml
<b>Ritodrina</b>	100 mcg/min (per 18-42 ore) circa 2 flac per 18 ore e 5 flac per 42 ore	€ 2,31 - € 5,78

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

## AZITROMICINA

data valutazione 04.02.03

**Specialità:** Azitrocin® (Bioindustria)  
 Ribotrex® (Pierre Fabre Phar.)  
 Trozocina® (Sigma-Tau)  
 Zitromax® (Pfizer Italia)  
 Zitromax Avium® (Pfizer Italia)

<b>Forma farmaceutica:</b> os sosp. bb 155 mg	Prezzo: € 22,09
3 cpr div 500 mg	€ 19,30
8 cpr 600 mg (solo Zitromax-Avium)	€ 61,86
1 fl ev 500 mg (solo Zitromax)	€ 21,90

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

**ATC:** J01FA10

**Categoria terapeutica:** Antibatterici per uso sistemico - macrolidi

**Fascia di rimborsabilità:** A per le forme orali; H la forma endovenosa

### Indicazioni ministeriali:

- sospensione orale bb e cpr da 500 mg: trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina. Infezioni delle alte vie respiratorie (incluse otiti medie, sinusiti, tonsilliti e faringiti), infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti), infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche (da *Chlamydia trachomatis*). La specialità Zitromax® ha inoltre l'indicazione: ulcera molle (da *Haemophilus ducreyi*).

- cpr 600 mg: è indicato in monoterapia o in associazione alla rifabutina, nella profilassi delle infezioni da *Mycobacterium avium* complex (MAC); infezioni opportunistiche che colpiscono soprattutto i pazienti affetti dal virus HIV in stadio avanzato. Zitromax Avium® è indicato, in associazione all'etambutolo, nel trattamento delle infezioni da *Mycobacterium avium* complex (MAC) disseminata in pazienti affetti dal virus HIV in stadio avanzato.

- polvere per soluzione per infusione endovenosa: è indicato nel trattamento della polmonite acquisita in comunità causata da organismi sensibili, inclusa la *Legionella pneumophila*, in pazienti che richiedono una terapia iniziale endovenosa; è indicato nel trattamento della malattia infiammatoria pelvica causata da organismi sensibili, in pazienti che richiedono una terapia iniziale endovenosa.

**Decisioni della CTR:** sia la formulazione endovenosa sia quella orale vengono INSERITE IN PTORV nella categoria 2.04 – Macrolidi.

**Commenti:** la Commissione, dall'analisi della letteratura e sulla base delle linee guida dell'American Thoracic Society, ritiene opportuno inserire il farmaco in PTORV. Un'analisi dei costi comparativi ha evidenziato come il farmaco risulti vantaggioso rispetto alle alternative già presenti.

### ANALISI DELLA LETTERATURA

L'azitromicina è un derivato macrolidico semisintetico appartenente ad una classe di farmaci antibatterici conosciuti come azalidi. Il farmaco agisce attraverso lo stesso meccanismo dell'eritromicina e di altri macrolidi, legandosi alla subunità ribosomiale 50S del microrganismo ed inibendo in tal modo la sintesi proteica. Una volta somministrata, l'azitromicina viene rapidamente e massivamente concentrata nei neutrofili e nei macrofagi. È stato ipotizzato che l'elevata distribuzione nei tessuti sia dovuta all'abilità di queste cellule di concentrare il farmaco e di liberarlo a livello del sito di infezione. Studi in vitro hanno dimostrato l'attività dell'azitromicina nei confronti di patogeni responsabili delle polmoniti acquisite in comunità (CAP) come *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*,

*Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (1).

Questo tipo di polmonite rappresenta una comune patologia di non facile soluzione terapeutica. Condizioni di immunocompromissione, un'età superiore a 65 anni e mancanza di febbre all'esordio della malattia rappresentano fattori di rischio di mortalità significativi. L'American Thoracic Society (ATS) e la Infectious Diseases Society of America (IDSA) hanno pubblicato linee guida indipendenti per la terapia della CAP in base all'età del paziente, allo status (ospedalizzato o ambulatoriale) e alla presenza o meno di significative comorbidità. Entrambe prevedono l'utilizzo di un macrolide come farmaco di prima scelta per il paziente ospedalizzato o ambulatoriale anche in terapia intensiva.

Secondo le ultime linee guida ATS, la terapia per i pazienti ospedalizzati dovrebbe essere così distinta:

- *pazienti ospedalizzati senza fattori modificanti o patologie cardiopolmonari*: azitromicina ev in monoterapia o, per pazienti intolleranti, doxiciclina + beta-lattamico oppure un fluorochinolone attivo verso pneumococchi.
- *pazienti ospedalizzati con fattori modificanti o patologie cardiopolmonari*: un macrolide in associazione ad un beta-lattamico oppure un fluorochinolone attivo verso pneumococchi in monoterapia.
- *pazienti ospedalizzati e ricoverati in terapia intensiva senza rischio di infezione da Pseudomonas aeruginosa*: un beta-lattamico ev in associazione con un macrolide ev (azitromicina) o con un fluorochinolone ev.
- *pazienti ospedalizzati in terapia intensiva a rischio di infezione da Pseudomonas aeruginosa*: un beta-lattamico ev con attività antipseudomonas in associazione ad un chinolone ev ad attività antipseudomonas oppure un beta-lattamico ev con attività antipseudomonas in associazione a un aminoglicoside e, a scelta, a un macrolide ev o un fluorochinolone ev senza attività antipseudomonas (2).

L'unico **studio randomizzato e comparativo** disponibile in pazienti ospedalizzati per il trattamento della CAP è uno **studio prospettico, multicentrico**, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di azitromicina vs cefuroxima + eritromicina in 169 pazienti ospedalizzati come terapia empirica della polmonite acquisita in comunità. Il regime posologico del gruppo trattato con azitromicina prevedeva la somministrazione di 500 mg/die ev per 2-5 giorni seguiti da 500 mg/die per os per un totale di 7-10 giorni di terapia. Il regime posologico della terapia di confronto prevedeva la somministrazione di cefuroxima 750 mg/3die ev per 2-7 giorni seguita da 500 mg/2die per os per un totale di 7-10 giorni di terapia in aggiunta ad eritromicina 500 o 1000 mg/4die ev per 21 giorni. La percentuale di guarigione (end point primario) è risultata del 91% in entrambi i gruppi considerando i 145 pazienti definiti valutabili. Anche in una analisi "intention to treat" la differenza tra i due trattamenti non è risultata significativa ( $p=0.26$ ). In 7 dei pazienti arruolati è stata diagnosticata un'infezione da *Legionella Pneumoniae*, 4 nel gruppo trattato con azitromicina e 3 nel gruppo cefuroxima + eritromicina. In uno dei tre pazienti trattati con cefuroxime + eritromicina la terapia non ha avuto esito favorevole. Tuttavia, non è possibile trarre alcuna conclusione in termini di efficacia comparativa tra i due trattamenti in caso di infezione da *Legionella Pneumoniae*, dato il numero limitato di casi considerati nello studio.

Reazioni avverse nel sito di infusione e disturbi del tratto gastrointestinale (nausea, vomito, dolore addominale e diarrea) sono risultati più comuni nel gruppo cefuroxima + eritromicina che nel gruppo azitromicina ( $p<0.001$ ) (3).

Tutti gli altri studi disponibili sono stati condotti in pazienti ambulatoriali. In particolare, in uno **studio multicentrico, in aperto** 203 pazienti *ambulatoriali* con diagnosi di CAP sono stati randomizzati ad assumere azitromicina per os (500 mg/die per 3 giorni) o claritromicina per os (250 mg/2die per 10 giorni). Una risposta clinica alla fine della terapia è stata registrata nel 94% e nel 95% dei pazienti clinicamente valutabili dei gruppi trattati rispettivamente con azitromicina o claritromicina ( $p=0.518$ ). L'incidenza di eventi avversi nei due gruppi è risultata comparabile (14% nel gruppo azitromicina, 13% nel gruppo claritromicina;  $p=0.815$ ). Due pazienti del gruppo claritromicina hanno interrotto il trattamento a seguito di eventi avversi severi (4).

La sicurezza e l'efficacia di azitromicina è stata confrontata in 456 pazienti pediatriche ambulatoriali (6 mesi-16 anni) con diagnosi di polmonite acquisita in comunità in uno **studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco**. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere azitromicina per os 10 mg/kg (max 500 mg) al primo giorno seguiti da 5 mg/kg/die (max 250 mg) per i successivi 4 giorni o terapia convenzionale per 10 giorni (amoxicillina/acido clavulanico per os 40 mg/kg/die divisi in 3 dosi giornaliere per bambini da sei mesi a 5 anni; eritromicina per os 40 mg/kg/die divisi in 3 dosi giornaliere per bambini di età maggiore a 5 anni).

Tra i giorni 15 e 19 dall'inizio della terapia la percentuale di successo clinico tra i 420 pazienti valutabili è stata del 94.6% nel gruppo trattato con azitromicina e del 96.2% nel gruppo trattato con terapia convenzionale ( $p=0.735$ ). Differenze non significative sono state registrate anche alle settimane quarta e sesta dopo la terapia ( $p=0.330$ ). La maggior parte degli eventi avversi registrati sono risultati di grado leggero/moderato e correlati al tratto gastrointestinale (diarrea, vomito, dolore addominale, nausea e anoressia) per entrambi i trattamenti; nell'11.3% dei pazienti trattati con azitromicina e nel 31% dei pazienti trattati con trattamento convenzionale sono stati registrati eventi avversi ( $p<0.05$ ) (5).

**In conclusione, per quanto riguarda i pazienti ospedalizzati con polmonite acquisita in comunità, azitromicina si è dimostrata ugualmente efficace rispetto all'associazione cefuroxima + eritromicina. Bisogna, tuttavia, ricordare che tale conclusione deriva da un unico studio comparativo che ha arruolato 169 pazienti. Ulteriori studi sono necessari per confermare tale sovrapposibilità. Da un'analisi di costi comparativi, il costo totale del trattamento è risultato inferiore a quello delle terapie di confronto.**

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Dunn CJ & Barradell LB. *Drugs* 1996; 51(3): 483-505.
2. Niederman MS, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 1731-1750.
3. Vergis EN, et al. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1294-1300.
4. O'Doherty, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 828-833.
5. Harris Jo-Ann S, et al. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 865-871.

## COSTI COMPARATIVI PER IL TRATTAMENTO DELLA CAP IN PAZIENTI OSPEDALIZZATI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO (per trattamento)	COSTO (per trattamento)
<b>Azitromicina</b>	500 mg/die ev per i primi 2-5 giorni seguiti da 500 mg/die os per un totale di 7-10 giorni di terapia	€ 75,97 – 141,67 (7 giorni di terapia con i primi 2 giorni ev – 10 giorni di terapia con i primi 5 giorni ev)
<b>Claritromicina</b>	4 - 8 mg/kg/die ev fino ad un max di 1000 mg/die per 6-14 giorni	€ 131,4 – 613,2 (1 fl da 500 mg per 6 giorni – 2fl da 500 mg per 14 giorni)
<b>Cefuroxima + Eritromicina<sup>#</sup></b>	1500 mg/3die ev da 2 a 7 giorni seguito da 500 mg/2die os per un totale di 10 giorni di cefuroxima +1000 mg/2die ev eritromicina per 10 giorni (eritromicina può essere somministrata fino a 21 giorni).	€ 259,10 – 423,57 - 7 giorni di terapia con cefuroxima con i primi 2 giorni ev (3 fl/die da 2 g) + 10 giorni di eritromicina ev – 10 giorni di terapia con cefuroxima con i primi 7 giorni ev (3 fl/die da 2 g) + 10 giorni di eritromicina ev
<b>Levofloxacina</b>	500 mg/die ev 7-14 giorni	€ 302,47 – 604,94

\* Prezzo da banca dati Farmadati luglio 2003

<sup>#</sup> Eritromicina è presente in PTORV solo nella formulazione orale

## BECLOMETASONE DIPROPIONATO

data valutazione 15.10.02

**Specialità:** Clipper<sup>®</sup> (Chiesi)  
Topster<sup>®</sup> (Sofar spa)

<b>Forma farmaceutica:</b> 10 clismi 3 mg, 60 ml (solo Clipper <sup>®</sup> )	Prezzo: € 29,49
30 cpr gastrores ril. mod 5 mg (solo Clipper <sup>®</sup> )	Prezzo: € 88,85
7 sosp. rett. 3 mg/60 ml (solo Topster <sup>®</sup> )	Prezzo: € 18,59
Schiuma rett. 14 dosi da 3 mg (solo Topster <sup>®</sup> )	Prezzo: € 18,64

Prezzo da banca dati Farmadati agosto 2003

**ATC:** A07EA07

**Categoria terapeutica:** Antinfiammatori intestinali – Corticosteroidi per uso topico

**Fascia di rimborsabilità:** A

**Indicazioni ministeriali:**

- formulazione rettale: trattamento della colite ulcerosa distale, in particolare rettocolite e proctosigmoidite, in fase attiva di entità media o moderata,
- formulazione orale: trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di entità lieve o moderata.

**Decisioni della CTR:**

- farmaco INSERITO IN PTORV nella formulazione rettale nella categoria 12.13 - farmaci per malattie infiammatorie croniche intestinali,
- farmaco NON INSERITO IN PTORV nella formulazione orale.

**Commenti:** la Commissione ha approvato l'inserimento di beclometasone in formulazione rettale, non essendo presente alcun corticosteroide per la suddetta via di somministrazione nel Prontuario Regionale. Beclometasone rettale presenta un costo inferiore rispetto alla terapia con ASA rettale; la formulazione orale invece, non presenta sostanziali vantaggi rispetto ai corticosteroidi per os già disponibili in PTORV a fronte di un costo più elevato rispetto a questi ultimi.

## ANALISI DELLA LETTERATURA

Il beclometasone dipropionato è già presente nel Prontuario Regionale come antiasmatico steroideo utilizzato per via inalatoria (classe 29.02.03). È stato richiesto l'inserimento di due nuove formulazioni del farmaco, orale e rettale, da uti-

lizzare rispettivamente nel trattamento della colite ulcerosa in fase attiva e della colite ulcerosa distale. Non sono presenti nel Prontuario Regionale trattamenti topici a base di corticosteroidi per la patologia, mentre in commercio esiste una schiuma rettale a base di idrocortisone. I corticosteroidi già

in Prontuario Regionale con l'indicazione "colite ulcerosa" (deflazacort, prednisone, metilprednisolone, betametasona) sono tutte formulazioni per os il cui utilizzo è accompagnato dai ben noti eventi avversi. Il beclometasone, secondo quanto riportato dalla ditta richiedente, non presenterebbe assorbimento sistemico né dopo somministrazione orale né rettale. I riferimenti bibliografici citati non sono reperibili (dati della ditta non pubblicati).

Secondo i dati di letteratura, il trattamento di scelta della colite ulcerosa da lieve a moderata prevede l'impiego di aminosalicilati, che hanno dimostrato maggior capacità nel risolvere i sintomi della malattia. I corticosteroidi per uso topico sembrano offrire una valida alternativa (1, 2).

Uno **studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco** in 60 pazienti ha confrontato l'efficacia di clismi di beclometasone dipropionato (3 mg/die) vs clismi di acido 5-aminosalicilico (2 g/die) e vs clismi contenenti l'associazione dei due nella colite ulcerosa per 4 settimane di trattamento. La combinazione di beclometasone e acido 5-aminosalicilico (5-ASA) si è dimostrata significativamente superiore rispetto ai singoli agenti, sia per quanto riguarda i parametri clinici, sia per quanto riguarda il quadro endoscopico e istologico. Non sono state registrate differenze significative di efficacia tra i due trattamenti singoli. Tutti i trattamenti hanno mostrato un buon profilo di tollerabilità (3). Uno **studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco** ha invece confrontato l'efficacia di beclometasone clismi (3 mg/60 ml) vs prednisolone fosfato clismi (30 mg/60 ml). Dopo 4 settimane tutti i parametri clinici (frequenza dell'alvo, consistenza delle feci, dolore addominale, stimolo all'evacuazione, sanguinamento rettale e muco nelle feci) hanno presentato un significativo miglioramento con entrambi i preparati. Non sono state re-

gistrate differenze in termini di efficacia tra i due trattamenti, ma prednisolone ha mostrato di ridurre significativamente i livelli plasmatici di cortisolo endogeno rispetto ai valori basali. Nessuno dei due trattamenti ha mostrato di interferire con le funzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (4).

Uno **studio** pubblicato nel 2002, **randomizzato, in doppio cieco**, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di beclometasone dipropionato orale aggiunto a 5-ASA nel trattamento della colite ulcerosa in fase attiva da leggera a moderata. I 119 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 3.2 g/die di 5-ASA + 5 mg/die di beclometasone oppure 3.2 g/die di 5-ASA + placebo. Entrambi i gruppi hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa dell'indice di attività della malattia (DAI) alla fine del trattamento. Il valore di DAI è risultato inferiore nel gruppo trattato con beclometasone rispetto al gruppo trattato con placebo ( $p=0.014$ ). Il numero di pazienti che hanno mostrato remissione della malattia è risultato statisticamente superiore nel gruppo trattato con beclometasone rispetto al gruppo placebo (58.6% vs 34.4%).

I livelli di cortisolo sierico sono significativamente diminuiti nel gruppo trattato con beclometasone, senza che si registrassero segni di deplezione della funzione ipofisi-surrene. Entrambi i gruppi hanno riportato una bassa incidenza di eventi avversi (5).

**Dall'analisi della letteratura non deriva un effettivo vantaggio clinico né in termini di efficacia né in termini di sicurezza dall'utilizzo di beclometasone orale o rettale rispetto agli aminosalicilati, se non quando somministrati in associazione a questi ultimi. Dall'analisi dei costi comparativi la formulazione rettale di beclometasone è risultata più conveniente di ASA rettale, unica alternativa per la stessa via di somministrazione già presente in PTORV.**

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Campieri M. *Gut* 2002; 50 (Suppl. III): iii 43-iii46.
2. Marshall J K, Irvine E J. *Gut* 1997; 40: 775-781.
3. Mulder C J, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(6): 549-553.
4. Campieri M, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 361-366.
5. Rizzello F, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1109-1116.

#### COSTI COMPARATIVI PER LE FORMULAZIONI ORALI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/die	COSTO/die
Beclometasone	5 mg/die	€ 2,96
Deflazacort	6-90 mg/die	€ 0,65-5,89
Prednisone	20-30 mg/die	€ 0,39-0,44
Metilprednisolone	16-60 mg/die	€ 0,34-1,73
Betametasona	3-4 mg/die	€ 0,60-0,80
Mesalazina (5-ASA)	1200-4000 mg/die (3-10cpr/die)	€ 0,96-3,20

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

## COSTI COMPARATIVI PER LE FORMULAZIONI RETTALI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/die	COSTO/die
Beclometasone	3 mg/die (1 clisma)	€ 2,65
Beclometasone	3 mg/die (1 applicazione schiuma rettale)	€ 1,33
Idrocortisone*	(1 applicazione/die schiuma rettale)	€ 1,12
Mesalazina (5-ASA)	2 g/1-2/die (1-2 clismi – schiuma rettale)	€ 4,44-8,88
Mesalazina (5-ASA)	1500 mg/die (3 supp)	€ 3,08

\* non in PTORV per questa indicazione e per questa via di somministrazione  
Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

## CASPOFUNGIN

data prima valutazione 04.02.03  
data seconda valutazione 27.05.03

**Specialità:** Cancidas® (Merck Sharp & Dohme)

**Forma farmaceutica:** 1 fl ev 50 mg in 10ml  
1 fl ev 70 mg in 10ml

Prezzo: € 733,67  
€ 933,20

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

**ATC:** J02AX04

**Categoria terapeutica:** Altri antimicotici per uso sistemico

**Fascia di rimborsabilità:** H

**Indicazioni ministeriali:**

- trattamento della candidiasi invasiva in pazienti adulti non neutropenici;
- trattamento della aspergillosi invasiva in pazienti adulti refrattari o intolleranti alla terapia con amfotericina B, formulazioni lipidiche di amfotericina B e/o itraconazolo. Vengono definiti refrattari alla terapia i pazienti con infezioni che progrediscono o non migliorano dopo un periodo minimo di 7 giorni di trattamento con dosi terapeutiche di terapia antifungina efficace.

**Decisioni della CTR:** farmaco INSERITO in PTORV CON NOTA sia per il trattamento della candidiasi invasiva che nell'aspergillosi invasiva.

**Nota PTORV:** è richiesta la compilazione di una scheda di monitoraggio ogni volta si presenti un paziente eleggibile al trattamento con tale farmaco (vd pag. 32-34).

**A PARTIRE DAL 1° AGOSTO COPIA DI TALE SCHEDA DEVE ESSERE TASSATIVAMENTE INVIATA AL SERVIZIO FARMACEUTICO REGIONALE - PALAZZO MOLIN - S. POLO 2514 - 30125 VENEZIA.**

**Commenti:** la Commissione, considerata la gravità e la prognosi negativa della tipologia di infezioni per cui il farmaco è registrato, sulla base dei dati di efficacia e sicurezza pubblicati in letteratura, ha ritenuto di inserire il farmaco nel Prontuario. Tuttavia ritiene necessario prevedere un'indagine per valutare il corretto impiego dei nuovi antifungini immessi sul mercato, considerando l'importanza di un uso limitato alle infezioni più gravi.

## ANALISI DELLA LETTERATURA

Caspofungin è un nuovo agente antifungino approvato con procedura centralizzata dalla Commissione Europea nell'ottobre 2001. Da poco in commercio in Italia, inizialmente la sua unica indicazione era per il trattamento dell'aspergillosi invasiva come farmaco di seconda scelta. Successivamente l'indicazione è stata allargata alla candidiasi invasiva in pazienti adulti non neutropenici. Il composto è un lipopeptide macrociclico semisintetico della famiglia delle echinocandine il cui meccanismo d'azione differisce dagli antimicotici già disponibili sul mercato. Il farmaco inibisce la sintesi di un componente della parete cellulare dei miceti pato-

geni: il beta-(1,3)-D-glucano. Risulta così compromesso un passaggio critico nella formazione della parete cellulare di molti miceti patogeni, tra cui l'*Aspergillus fumigatus* e la *Candida albicans*, compresi i ceppi isolati resistenti ad altri farmaci. Caspofungin viene somministrato per via endovenosa poiché non presenta una sufficiente biodisponibilità per via orale. Una volta in circolo, si lega in percentuale elevata alle proteine plasmatiche. L'emivita sierica del farmaco è di 9-11 ore. Caspofungin viene metabolizzato lentamente per idrolisi peptidica e N-acetilazione probabilmente epatica e solo il 2% viene rilevato nelle urine (1, 2).

*Trattamento dell'aspergillosi*

Aspergillus è il secondo patogeno fungino più comune ed è responsabile di più del 30% delle infezioni nei pazienti oncologici. L'aspergillosi invasiva (IA) è una delle infezioni più difficili da trattare con una mortalità che si aggira intorno al 90% nei pazienti seriamente immunocompromessi. Il trattamento standard per IA è l'uso di amfotericina B, mentre le terapie alternative utilizzate comprendono le formulazioni di amfotericina B in complessi lipidici o in liposomi, caratterizzate da minore tossicità sistemica.

I dati considerati dal Committee for Medicinal Products (CPMP) per l'approvazione dell'indicazione "aspergillosi invasiva", provengono da **due studi riuniti** (P019 + P019S) **multicentrici, in aperto, non comparativi**, che hanno valutato efficacia sicurezza e tollerabilità del caspofungin. Un totale di 69 pazienti refrattari o intolleranti all'amfotericina B, all'amfotericina B in formulazioni lipidiche o agli azoli sono stati arruolati se presentavano una documentata infezione da aspergillo definita a livello extrapolmonare o definita/probabile a livello polmonare. L'infezione poteva essere documentata istopatologicamente o da evidenza radiografica + coltura positiva o mediante riscontro antigenico.

End point primario è stato la proporzione di pazienti con una risposta favorevole completa o parziale a fine trattamento. La risposta completa era definita come risoluzione di tutti i sintomi di infezione riscontrabili clinicamente e radiologicamente, mentre quella parziale come il miglioramento clinicamente significativo confermato da riscontri radiografici e clinici. Una risposta non favorevole è stata definita come non miglioramento (malattia stabile) o peggioramento delle condizioni del paziente. Un follow up di 4 settimane è stato effettuato per evidenziare eventuali ricadute (ritorno dell'infezione dopo una risposta favorevole alla fine del trattamento). Gli outcome microbiologici sono stati considerati end point secondari e sono stati valutati per tutti i pazienti la cui diagnosi si basava su colture. La diagnosi e gli outcome sono stati definiti da revisori esperti indipendenti.

Il dosaggio impiegato era di 70 mg ev il primo giorno, seguiti da 50 mg/die per i successivi giorni di terapia per una durata media di trattamento di 31.3 giorni (range 1-162) nello studio P019 e 47 nello studio P019S (range 2-144).

Meno della metà dei pazienti ha completato lo studio, includendo le 4 settimane di follow up, principalmente a causa di eventi clinici avversi. Come atteso, la mortalità è stata alta e più della metà dei pazienti è deceduta durante il trattamento o il periodo di follow up, sia per l'aspergillosi progressiva che per complicanze correlate alle patologie concomitanti. Dall'analisi del gruppo di revisori indipendenti solo 58/69 pazienti soddisfacevano i criteri richiesti dallo studio e sono stati inclusi nella valutazione di efficacia e di questi, alla fine della terapia, il 41.4% ha mostrato una risposta favorevole al trattamento. La percentuale di risposta tra i pazienti con malattia polmonare ed extrapolmonare è stata del 47% (21/45) e 28% (5/18) rispettivamente. Come atteso, la risposta è stata minore nel sottogruppo di pazienti neutrope-

nici, sottoposti a trapianto allogenico, o con malattia disseminata; va segnalata comunque una risposta favorevole nel 20% dei casi in questi sottogruppi e intorno al 32% in pazienti in terapia con alte dosi di corticosteroidi.

Per la valutazione dell'efficacia del trattamento è stato utilizzato quale confronto storico un gruppo di 206 pazienti dalle caratteristiche simili a quelli dello studio P019, trattati a partire dal 1995 fino al 1998 con almeno 7 giorni di terapia standard antimicotica.

Una risposta favorevole era stata registrata nel 17.0% dei pazienti del gruppo storico. Nel sottogruppo di pazienti considerati refrattari, una risposta favorevole è stata registrata nel 35.4% del gruppo caspofungin e nel 14.4% del gruppo controllo storico (1, 3).

*Trattamento della candidiasi*

Amfotericina B e fluconazolo sono i trattamenti raccomandati nelle candidiasi gravi invasive. Tuttavia, la nefrotossicità dell'amfotericina e la limitata attività del fluconazolo nelle infezioni da candida diverse da *albicans* e *glabrata* ne riducono spesso la possibilità di utilizzo. La necessità di nuovi agenti per le infezioni più serie dovute a questo diffuso patogeno ha spinto la ricerca di nuovi agenti farmacologici.

Due studi di fase II hanno valutato l'efficacia, la sicurezza e il dosaggio ottimale del caspofungin nel trattamento delle infezioni da candida orofaringea e/o esofagea. Questi (4,5), condotti su 128 e 140 pazienti rispettivamente con candidiasi orofaringea o esofagea sembrano confermare la non inferiorità del trattamento a base di caspofungin rispetto all'amfotericina B ed una riduzione significativa degli eventi avversi. Un **unico studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e double dummy** (6), ha valutato l'efficacia e la sicurezza di caspofungin vs amfotericina B su 239 pazienti divisi nei due sottogruppi "candidiasi invasiva" e "candidemia" e stratificati a seconda della severità della patologia e della presenza o meno di neutropenia. I criteri di inclusione prevedevano evidenze cliniche di infezione e coltura positiva per specie di candida dal sangue o altri siti. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere caspofungin ev 70 mg (dose di carico) il primo giorno, seguiti da 50 mg/die nei giorni successivi oppure amfotericina B ev 0.6-0.7 mg/kg/die nei pazienti non neutropenici o 0.7-1.0 mg/kg/die nei pazienti neutropenici. Erano richiesti 14 giorni di terapia antimicotica, di cui almeno i primi 10 per via endovenosa, seguiti eventualmente da un trattamento orale con fluconazolo 400 mg/die. Fluconazolo era dato solo ai pazienti non neutropenici con miglioramento delle condizioni cliniche dopo terapia endovenosa, la cui coltura era risultata negativa nelle precedenti 48 ore e con candida isolata suscettibile al farmaco. L'obiettivo primario dello studio è stato verificare l'equivalenza dei due antimicotici, misurata come risposta totale alla fine della terapia endovenosa; end point secondario è stato la valutazione della sicurezza, inclusi parametri quali la nefrotossicità, l'ipokalemia e altri eventi avversi legati al trattamento e all'infusione endovenosa. L'efficacia è stata valutata come risposta totale al trattamento, definita come risoluzione di tutti i sintomi e segni di candida ed eradica-

zione dell'infezione confermata da coltura. La risposta al trattamento è stata considerata negativa in caso di infezione clinicamente o microbiologicamente non responsiva e in caso di drop out non clinicamente valutabile o di passaggio ad altra terapia per eccessiva tossicità. L'analisi è stata valutata sulla popolazione "intention to treat modificata" (n=224) che includeva pazienti con diagnosi documentata di candidiasi invasiva trattati con uno dei farmaci in studio per almeno un giorno; una seconda analisi è stata effettuata sulla popolazione che soddisfaceva predefiniti criteri di inclusione (n=185). Questa comprendeva un sottogruppo della popolazione "intention to treat" che non assumeva terapie antifungine concomitanti, che non ha presentato nessuna violazione di protocollo potenzialmente in grado di inficiare le valutazioni di efficacia, una appropriata valutazione alla fine del trattamento e l'assunzione della terapia per almeno 5 giorni. La maggior parte dei pazienti presentava infezione da *Candida albicans* (35.6% nel gruppo caspofungin vs 54.1% nel gruppo amfotericina B; p=0.009), ma erano frequenti anche infezioni da *C. parapsolosis* (19.8% vs 18.3%), *tropicalis* (19.8% vs 12.8%), *glabrata* (12.8% vs 9.2%), *krusei* (4.0% vs 0.9%) o da più di una specie. La durata dei trattamenti è stata simile nei due gruppi (12.1 giorni in media per il caspofungin vs 11.7 per amfotericina B). Nella popolazione "intention to treat modificata" una risposta favorevole alla fine della terapia endovenosa è stata equivalente nei due gruppi (73.4% e 61.7% rispettivamente per caspofungin e amfotericina B). Anche le analisi nelle diverse specie di candida hanno evidenziato un'equivalenza in termini di risposta, numero di ricadute e mortalità. Nel sottogruppo di pazienti con candidemia i due trattamenti sono risultati al-

meno equivalenti sia secondo un'analisi "intention to treat modificata" (71.7% caspofungin vs 62.8% amfotericina B; p=0.22), sia secondo l'analisi effettuata con criteri predefiniti (80.3% vs 64.6%; p=0.06). Gli eventi avversi sono stati più numerosi nel gruppo amfotericina B (p=0.002) soprattutto in termini di nefrotossicità (p=0.02), eventi correlati all'infusione (p=0.002), ipokalemia (p=0.02) e così il numero di abbandoni per tossicità del trattamento (p=0.03).

I dati di sicurezza relativi a caspofungin valutati dall'EMA includevano pazienti arruolati da diversi studi di farmacologia clinica e studi clinici. Gli eventi avversi riportati con più frequenza erano febbre, flebiti e tromboflebiti o complicanze al sito infusionale e, in minor misura, nausea, mal di testa e rash cutaneo. La maggior parte delle reazioni è stata di entità lieve-moderata e in rari casi ha portato all'abbandono dello studio. La sicurezza del farmaco a lungo termine è ancora poco definita poiché attualmente sono disponibili dati limitati relativi ad un trattamento più lungo di 2 settimane.

**In conclusione, i dati di efficacia del farmaco nel trattamento dell'aspergillosi invasiva si riferiscono solo a studi non controllati in pazienti intolleranti o non responsivi ai trattamenti tradizionali. Il farmaco è stato pertanto registrato in questa tipologia di pazienti solo come trattamento di seconda scelta. Caspofungin è stato anche studiato nelle infezioni invasive da candida; l'unico studio di fase III ha dimostrato l'equivalenza di caspofungin rispetto ad amfotericina B. Per quanto riguarda la sicurezza, il farmaco è risultato ben tollerato e si è dimostrato meno tossico del trattamento di confronto.**

#### BIBLIOGRAFIA:

1. EMEA Scientific Discussion. CASPOFUNGIN MSD (caspofungin) 2001; CPMP/246/01.
2. Anominus. *Med Lett Drugs Ther* 2001; Anno XXX; 17:70-71.
3. Maertens J et al. 11<sup>th</sup> *European Congress of clinical Microbiology and Infectious Diseases* (abstract).
4. Villanueva A, et al. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1526-1535.
5. Arathoon EG, et al. *Antimicrobial Agents Chemoter* 2002; 46(2): 451-457.
6. Mora-Duarte J, et al. *N Eng J Med* 2002; 347(25): 2020-2029.

## COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO per giorno di trattamento (per un uomo di 70 kg)	COSTO per giorno di trattamento	COSTO per giorno di trattamento per kg di peso corporeo
Caspofungin	Dose di carico il primo giorno: 70 mg	€ 933,20	Non specificato
Caspofungin	Dose di mantenimento 50 mg/die	€ 733,67	Non specificato
Voriconazolo	Dose di carico il primo giorno: ev: 6 mg/kg/2die (4fl da 200 mg) os: 400 mg/2die (4 cpr da 200 mg)	Ev: € 822,24 Os: € 276,28	Ev: € 6,17
Voriconazolo	Dose di mantenimento giornaliera: ev: 4 mg/kg/2die (280 mg/2die, 3 fl da 200 mg) os: 200-300 mg/2die (2 cpr da 200 mg - 2 cpr da 200 mg + 4 cpr da 50 mg)	Ev: € 616,68 Os: € 138,14 - 207,21	Ev: € 4,11

## COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO per giorno di trattamento (per un uomo di 70 kg)	COSTO per giorno di trattamento	COSTO per giorno di trattamento per kg di peso corporeo
<b>Amfotericina B</b> in complessi lipidici (Abelcet®)	5 mg/kg/die (4 fl da 100 mg)	€ 598,70	Ev: € 7,48
<b>Amfotericina B</b> liposomiale (Ambisome®)	3 mg/kg/die (4 fl da 50 mg)	€ 1304,88	Ev: € 19,57
<b>Amfotericina B</b>	0.25 – 1.5 mg/kg/die	€ 12,73 – 25,46 (1-2 fl da 50 mg)	Ev: € 0.064 – 0.32
<b>Fluconazolo</b>	Dose di carico 400 mg al giorno 1; Dose di mantenimento: 200-400 mg/die	€ 75,40 € 37,37 - 75,40	Non specificato

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

## REPAGLINIDE

data prima valutazione 04.12.02  
data seconda valutazione 09.07.03

**Specialità:** Novonorm® (Novo Nordisk)

<b>Forma farmaceutica:</b>	30 cpr 0.5 mg	Prezzo: € 6,57
	30 cpr 1 mg	€ 6,57
	30 cpr 2 mg	€ 6,57
	90 cpr 0.5 mg	€ 19,26
	90 cpr 1 mg	€ 19,26
	90 cpr 2 mg	€ 19,26

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

**ATC:** A10BX02

**Categoria terapeutica:** altri ipoglicemizzanti orali.

**Fascia di rimborsabilità:** A

**Indicazioni ministeriali:** repaglinide è indicata per i pazienti con diabete tipo 2 (diabete mellito non insulino dipendente – NIDDM) la cui iperglicemia non può essere più a lungo controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione di peso ed esercizio fisico; la repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina nei diabetici tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina; il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

**Decisioni della CTR:** farmaco NON INSERITO in PTORV

**Commenti:** dall'analisi della letteratura a disposizione non emergono sostanziali vantaggi in termini di efficacia e sicurezza rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali, a fronte di un costo per giornata di terapia più elevato. Sulla base di queste considerazioni la Commissione ne ha deciso il non inserimento. Tuttavia, essendo l'unico antidiabetico orale a non presentare in scheda tecnica la controindicazione all'uso in pazienti con insufficienza renale, il farmaco potrà essere acquistato in questo caso per singolo paziente.

## ANALISI DELLA LETTERATURA

Repaglinide, derivato dell'acido carbamoilmetilbenzoico, è il primo di una nuova classe di ipoglicemizzanti orali, definiti meglitinidi, la cui funzione è quella di normalizzare i picchi di

glucosio postprandiali, nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Come le sulfoniluree, repaglinide agisce legandosi a un sito recettoriale della membrana delle cellule  $\beta$  determinando il blocco dei canali del potassio sensibili all'ATP. La conseguen-

te depolarizzazione della cellula  $\beta$  e l'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti inducono la liberazione di insulina. A differenza delle sulfoniluree, repaglinide sembra agire con questo unico meccanismo d'azione e, dagli esperimenti in vitro, sembra non stimolare la secrezione di insulina in assenza di glucosio (azione glucosio-mediata). Repaglinide è rapidamente assorbita, per via orale, con un picco massimo di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) che si verifica circa un'ora dopo la somministrazione. Viene quasi completamente metabolizzata a livello epatico a metaboliti inattivi (1). L'efficacia del farmaco è stata valutata in diversi studi che hanno arruolato pazienti con diabete mellito di tipo 2, sia in monoterapia che in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali oppure insulina. Dagli studi per la definizione della dose, il regime migliore è risultato essere 0.5 mg - 4 mg /3 die, adottato come posologia standard.

#### *Confronto vs sulfoniluree*

Uno **studio** di 14 settimane, **controllato, in doppio cieco**, ha randomizzato 195 pazienti con diabete mellito di tipo 2 a ricevere repaglinide (somministrata prima dei pasti, 3 volte al giorno) oppure glibenclamide (somministrata prima dei pasti, una o due volte al giorno; range di dosaggio: da 1.75 mg a 10.50 mg). I valori di glucosio nel sangue due ore dopo il pasto non erano significativamente più bassi nel gruppo repaglinide rispetto alla glibenclamide come pure i livelli medi di glucosio alla fine dello studio; anche la riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata ( $HbA_{1C}$ ) rispetto al baseline è risultata sovrapponibile. Entrambi i trattamenti si sono dimostrati ben tollerati e non si sono evidenziate differenze nei due gruppi in termini di eventi avversi, inclusi gli episodi ipoglicemici (2). Un **secondo studio**, della durata di un anno, ha arruolato 425 pazienti con diabete mellito di tipo 2, precedentemente trattati con ipoglicemizzanti orali e/o dieta (8.7% solo con la dieta) randomizzati in rapporto 2:1 a un trattamento con repaglinide o glibenclamide rispettivamente. Gli outcome primari sono stati il livello di  $HbA_{1C}$  e del glucosio nel sangue a digiuno (FBG) per i quali l'effetto dei due trattamenti è risultato sovrapponibile. Non sono state osservate differenze neppure in termini di peso corporeo o parametri lipidici (outcome secondari), né tra i due gruppi né all'interno di ciascun gruppo; per quanto riguarda la pressione arteriosa è stata evidenziata una piccola ma significativa riduzione rispetto al baseline in ciascun gruppo. Il profilo di sicurezza è risultato lo stesso nei due gruppi, inclusi gli episodi ipoglicemici; in totale, ha interrotto lo studio per eventi avversi il 14% dei pazienti arruolati (3). Uno **studio di confronto**, della durata di un anno, **in doppio cieco**, è stato effettuato anche verso glipizide. Duecentocinquantesi pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere repaglinide (1-4 mg/3 die) o glipizide 5-15 mg/die. Le variazioni della FBG e della  $HbA_{1C}$ , nei 12 mesi di trattamento, sono state significativamente maggiori per repaglinide rispetto a glipizide ( $p < 0.05$ ). L'effetto sull'  $HbA_{1C}$  è risultato più marcato nel sottogruppo di pazienti precedentemente trattato solo con la dieta. Nessun paziente dei due gruppi ha manifestato alcun evento ipoglicemico maggiore; eventi minori si sono verificati con la stessa frequenza nei due gruppi (4).

#### *Studi in associazione*

Diversi studi hanno anche studiato l'efficacia di repaglinide (0.5-4 mg/3 die) in associazione ad altri farmaci antidiabetici orali o insulina: metformina (1-3 g/die), troglitazone (200-600 mg/die), rosiglitazone (2-4 mg/bid), pioglitazone (30 mg/die) e insulina ad azione intermedia (somministrata prima di coricarsi), in pazienti con diabete di tipo 2 i cui sintomi non erano adeguatamente controllati con i precedenti trattamenti. In tutti questi studi i valori di  $HbA_{1C}$  e di FBG sono significativamente migliorati rispetto ai farmaci di confronto usati negli studi come monoterapia (1). In particolare, lo **studio in associazione con metformina, controllato, in doppio cieco**, ha arruolato 83 pazienti non adeguatamente controllati dalla sola metformina (1-3 g/die) nei precedenti sei mesi. I soggetti sono stati randomizzati a uno dei tre regimi: associazione metformina + repaglinide, metformina oppure repaglinide. L'associazione è risultata più efficace in termini di  $HbA_{1C}$  e di FBG (end point primari;  $p < 0.05$ ), mentre nessuno dei due trattamenti singoli ha modificato i due parametri, rispetto al baseline, in modo significativo. Tra gli eventi avversi più comuni riportati, l'ipoglicemia si è verificata nel 33.3% dei pazienti trattati con l'associazione e nel 10% dei pazienti trattati con repaglinide, mentre non ci sono stati episodi nel gruppo metformina (significatività non specificata). Episodi di diarrea si sono verificati più frequentemente nel gruppo metformina. Il peso corporeo è rimasto stabile nel gruppo metformina, mentre è aumentato negli altri due gruppi, repaglinide e associazione ( $p < 0.05$ ) (5). Lo **studio in associazione con troglitazone, controllato in aperto**, ha confrontato repaglinide/troglitazone vs i singoli trattamenti in 256 pazienti con diabete mellito di tipo 2, inadeguatamente controllato da sulfonilurea, acarbiosio o metformina in monoterapia. Anche in questo caso la terapia di associazione ha mostrato una riduzione significativa dell' $HbA_{1C}$  più elevata delle monoterapie; la sola repaglinide ha portato una riduzione significativamente maggiore rispetto al troglitazone (6). Si deve comunque osservare che repaglinide non è registrata, attualmente, per la terapia in associazione con i tiazolidindioni o insulina, bensì solo con metformina.

#### *Studi di efficacia in programmi di pasto flessibili*

L'efficacia e la sicurezza (con particolare attenzione al peso corporeo e alla ipoglicemia) di repaglinide sono state studiate anche in pazienti che seguivano un programma flessibile di pasti. Uno **studio in doppio cieco, controllato verso placebo**, della durata di 16 settimane, ha arruolato 408 pazienti con diabete di tipo 2, considerati poco controllati dalla sola dieta, ma che non avevano precedentemente assunto una terapia ipoglicemizzante. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 0.5 mg al momento dei pasti (aumentabile a 1 mg dopo 4 settimane sulla base dei livelli di glucosio plasmatico) oppure placebo. I pazienti erano liberi di scegliere uno schema flessibile di pasti, aggiustando lo schema di dosaggio da due a quattro dosi preprandiali/die in accordo con il principio "un pasto, una dose; nessun pasto, nessuna dose". Gli snack aggiuntivi non erano considerati come pasti. Il trattamento attivo ha significativamente migliorato il controllo glicemico rispetto al baseline e al gruppo placebo relativamente alla  $HbA_{1C}$  ed alla

FBG. La risposta al farmaco non è stata influenzata dallo schema dei pasti scelto dai pazienti. Il migliorato controllo glicemico è stato, inoltre, indipendente dal grado di obesità e dall'età dei pazienti (superiore o inferiore a 65 anni). Lo studio ha dimostrato che repaglinide permette ai pazienti di variare il proprio schema di pasti senza compromettere il controllo. L'unica differenza registrata in termini di eventi avversi è stata l'incidenza di ipoglicemia (17% nel gruppo repaglinide vs 3% nel gruppo placebo). Tre pazienti nel gruppo repaglinide hanno riportato eventi ipoglicemici maggiori (7).

Uno **studio di coorte** ha arruolato 5985 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e ha valutato l'uso di repaglinide con schema di dosaggio correlato alla flessibilità dei pasti. È stato osservato un miglioramento del controllo glicemico. Lo studio ha anche considerato le abitudini alimentari dei pazienti: quasi l'80% ha riportato un senso di sollievo all'idea di poter saltare un pasto e il 50% ha variato il proprio orario dei pasti su base giornaliera (1).

#### Studi in pazienti con insufficienza renale

Tutti gli studi di confronto descritti eccetto uno (7) prevedevano tra i criteri di esclusione l'insufficienza renale definita sulla base dei livelli di creatinina.

Uno **studio in aperto** ha valutato l'efficacia e la sicurezza di repaglinide in pazienti con funzionalità renale normale o diversi gradi di insufficienza renale. La valutazione della sicurezza è stata effettuata al baseline e alla fine dello studio. La tipologia e la severità degli eventi avversi verificatisi nel periodo di trattamento con repaglinide sono risultati simili a quelli del periodo di *run in* e il numero di pazienti con eventi avversi non era significativamente correlato alla funzionalità renale né durante il periodo di *run in* né durante il trattamento con repaglinide (8). Nella scheda tecnica di repaglinide, a differenza delle sulfoniluree presenti in PTORV, non è riportata la controindicazione all'uso in pazienti con insufficienza renale.

#### Tollerabilità

La repaglinide si è dimostrata generalmente ben tollerata. Gli effetti collaterali più frequenti, verificatisi negli studi comparativi della durata di un anno (n=1228), sono stati ipoglicemia (16%), infezioni del tratto respiratorio superiore (10%), mal di testa (9%), rinite (7%) e bronchite (6%). Gli eventi avversi si sono verificati con la stessa frequenza dei gruppi trattati con sulfoniluree (1).

È stata recentemente segnalata da una *Dear Doctor Letter*, la possibile interazione tra repaglinide e gemfibrozil, agente usato nel trattamento della dislipidemia. Uno studio clinico ha infatti evidenziato che l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere fortemente amplificato e prolungato dalla concomitante somministrazione di gemfibrozil. Queste variazioni sono causate dall'inibizione da parte del gemfibrozil del CYP2C8, un sistema enzimatico che gioca un ruolo importante nel metabolismo della repaglinide. Sulla base delle suddette informazioni, l'uso concomitante del gemfibrozil e della repaglinide viene controindicato.

**In conclusione, gli studi di confronto vs sulfoniluree hanno mostrato una sostanziale equivalenza di repaglinide rispetto a glibenclamide, mentre rispetto alla glipizide il farmaco sembra più efficace nel controllo glicemico misurato come FBG e HbA<sub>1C</sub>. Gli studi in associazione con altri antidiabetici orali o insulina hanno dimostrato un miglioramento significativo del controllo della glicemia rispetto alla monoterapia. La tollerabilità di repaglinide si è dimostrata confrontabile a quella delle sulfoniluree.**

**Si sottolinea la controindicazione all'uso concomitante di gemfibrozil a causa degli episodi di ipoglicemia grave segnalati.**

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Culy CR, Jarvis B. *Drugs* 2001; 61(11): 1625-1660.
2. Landgraf R, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 165-171.
3. Wolffenbittel BHR, Landgraf R. *Diabetes Care* 1999; 22(3): 463-467.

4. Madsbad S, et al. *Diabetic Med* 2001; 18: 395-401.
5. Moses R, et al. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 119-124.
6. Raskin P, et al. *Diabetes Care* 2000; 23(7): 979-983.
7. Moses RG, et al. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 11-15.
8. Hasslacher C, et al. *Diabetes care* 2003; 26: 886-891.

## COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/die	COSTO/die
Repaglinide	1-16 mg/die	€ 0,42-1,68 (2 cpr 0.5 mg - 8 cpr 2 mg)
Glibenclamide	2.5-15 mg/die	€ 0,05-0,29 (1/2 cpr 5 mg - 3 cpr 5 mg)
Gliclazide	160 mg/die	€ 0,31 (2 cpr 80 mg)
Glimepiride	1-4 mg/die	€ 0,16-0,64 (1/2 cpr - 2 cpr 2 mg)
Glipizide	2.5-20 mg/die	€ 0,07-0,56 (1/2 cpr - 4 cpr 5 mg)
Metformina	1500-3000 mg/die	€ 0,20-0,40 (3 cpr 500 mg - 3 cpr 1000 mg)

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

## TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

data valutazione 04.02.03

**Specialità:** Viread® (Gilead Sciences)

**Forma farmaceutica:** 30 cpr 245 mg

Prezzo: € 437,44

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

**ATC:** J05AF07

**Categoria terapeutica:** nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa

**Fascia di rimborsabilità:** H

**Indicazioni ministeriali:** Viread® è indicato, in associazione con altri agenti antiretrovirali, in pazienti di età superiore ai 18 anni infetti da HIV affetti da insufficienza virologica. La dimostrazione dei benefici di Viread® è fondata sugli studi di intensificazione, in cui è stato aggiunto tenofovir disoproxil fumarato alla terapia di base, consistente nella maggior parte dei casi in un regime triterapeutico in pazienti precedentemente trattati con farmaci antiretrovirali che avevano dimostrato un'insufficiente risposta virologica precoce (<10.000 copie/ml; la maggior parte dei pazienti aveva < 5.000 copie/ml). Attualmente, il beneficio di Viread® in quei pazienti che hanno > 10.000 copie/ml non è noto.

Nel decidere il nuovo inquadramento terapeutico nei pazienti che non hanno risposto alla terapia antiretrovirale, i pattern mutageni associati ai diversi medicinali e le terapie pregresse dei singoli pazienti devono essere considerati attentamente. Laddove disponibile, potrebbe essere indicato il test di resistenza.

**Decisioni della CTR:** farmaco INSERITO IN PTORV nella categoria 07.02.03 – Inibitori nucleotidici della trascrittasi inversa (NtRTI).

**Nota PTORV:** in terapia di intensificazione e/o salvataggio.

### ANALISI DELLA LETTERATURA

Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), un analogo nucleotidico aciclico dell'adenosina monofosfato, è il primo agente antiretrovirale appartenente alla classe degli analoghi nucleotidici inibitori della transcriptasi inversa (NtRTIs). Si tratta di un profarmaco che viene convertito in vivo a tenofovir (analogo nucleosidico monofosfato) per idrolisi e successivamente a tenofovir difosfato (forma attiva). Il farmaco inibisce le polimerasi virali (transcriptasi inversa) incorporandosi nella catena del DNA in competizione con il substrato naturale nucleotidico e bloccando la sintesi del DNA per teminazione della catena (1). Dal punto di vista farmacocinetico, tenofovir presenta una scarsa biodisponibilità orale (40%); il profarmaco orale è prontamente assorbito e rapidamente idrolizzato a tenofovir libero nel plasma. Al contrario degli analoghi nucleosidici, tenofovir non richiede una iniziale fosforilazione intracellulare (ha già un gruppo fosfato), ma è rapidamente convertito nella sua forma difosfato, potente inibitore intracellulare della trascrittasi inversa retrovirale. Il dosaggio consigliato è di 245 mg/die per os (una sola compressa, corrispondente a 300 mg di tenofovir disoproxil fumarato) (1). A causa della dimostrata associazione fra diminuzione dei valori di HIV-RNA plasmatico e la riduzione del rischio di progressione clinica e morte, la FDA attualmente supporta l'uso delle misure di HIV-RNA plasmatico come end point surrogato in trial per le approvazioni sia accelerate che tradizionali (2). I dati di efficacia su tenofovir sono attualmente scarsi. Gli studi che hanno valutato l'efficacia di tenofovir hanno utilizzato come endpoint surrogato primario il cambiamento medio, pesato per il tempo, di HIV-RNA espresso in termini logaritmici (DAVG). Due sono gli **studi di fase II-III, randomizzati, controllati con placebo e in doppio cieco**, presenti nel dossier registrativo (EMEA). Entrambi gli studi

hanno arruolato pazienti con caratteristiche simili: pazienti in regime antiretrovirale stabile (non superiore a 4 farmaci) per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento; utilizzo di antiretrovirali da almeno 4 anni; HIV-RNA maggiore o uguale a 400 copie/ml e minore o uguale a 100.000 o 10000 copie/ml, rispettivamente. In entrambi gli studi inoltre l'end point primario è stato valutato sulla popolazione "intention to treat" che includeva tutti i pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco senza escludere alcun dato. Il primo **studio, di fase II**, ha randomizzato 189 pazienti fra 18 e 65 anni, a tre diversi dosaggi di tenofovir DF (75, 150 o 300 mg/die) o placebo per 48 settimane. Dopo 24 settimane dalla randomizzazione, ai pazienti assegnati al gruppo placebo e al dosaggio più basso di tenofovir è stato somministrato tenofovir DF 300 mg per le 24 settimane rimanenti.

Lo studio è quindi proseguito in aperto (ulteriori 48 settimane) per 135 pazienti al dosaggio di 300 mg/die di tenofovir, sempre in aggiunta alla concomitante terapia antiretrovirale. Riduzioni statisticamente significative si sono ottenute nel cambiamento medio della carica virale in tutti i dosaggi di tenofovir rispetto al placebo a 4 e a 24 settimane, con un effetto maggiore nel gruppo trattato con 300 mg/die di tenofovir. Lo stesso risultato si è ottenuto a 48 settimane, anche nel gruppo placebo che è stato successivamente assegnato a tenofovir. Né la percentuale di pazienti con meno di 400 copie/ml o 50 copie/ml di HIV RNA, né il cambiamento medio dal baseline della conta dei CD4 sono risultati statisticamente significativi a 24 settimane. Durante la fase in aperto, in cui tutti i pazienti sono stati trattati con tenofovir 300 mg, è stata mantenuta la risposta antivirale.

Il secondo **studio, di fase III**, ha randomizzato 552 pazienti nello stesso range di età a tenofovir DF 300 mg/die o placebo. A 24 settimane dalla randomizzazione, lo studio è prose-

guito in aperto per ulteriori 24 settimane e ai pazienti randomizzati a placebo è stato somministrato tenofovir 300 mg/die. I pazienti assegnati al trattamento attivo hanno ottenuto una maggiore riduzione nel livello plasmatico di HIV-RNA rispetto al placebo a 24 settimane. Un maggior numero di pazienti ha raggiunto il livello di < 400 copie (42% vs 13%; p<0.0001) e < 50 copie (21% vs 1%; p<0.0001). Anche la conta dei CD4 è significativamente aumentata nel gruppo tenofovir vs placebo. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi maggiormente segnalati sono quelle a carico dell'apparato gastrointestinale. Altre segnalazioni riguardano mal di testa e astenia. Eventi avversi gravi (SAEs) sono stati infrequenti e non sono stati segnalati con incidenza maggiore rispetto al gruppo placebo. Durante gli studi di fase II e III solo 4 episodi gravi sono stati considerati correlabili al tenofovir (insufficienza epatica, osteopenia, pancreatite acuta e acidosi lattica associata a nausea). Inoltre, in studi preclinici si è evidenziata una riduzione nella densità minerale ossea con osteomalacia in una serie di specie anima-

li. Si teorizza che questi cambiamenti nella densità minerale ossea siano dovuti ad un diminuito riassorbimento tubulare di fosfato o a una riduzione nell'assorbimento intestinale di fosfato. Inoltre, il farmaco ha evidenziato una tossicità renale in 4 specie animali. Tale tossicità consiste in elevati livelli di creatinina sierica, urea nel sangue, glicosuria, proteinuria, fosforuria, calcituria e ridotto fosfato sierico. Il monitoraggio della creatinina e del fosforo sierici dovrebbe essere considerato in pazienti a rischio per disfunzione renale.

**In conclusione, i dati riguardanti i benefici clinici di tenofovir in termini di soppressione virale si basano sostanzialmente su due studi controllati verso placebo disegnati come studi di intensificazione. I risultati osservati sembrano dimostrare un vantaggio nella monosomministrazione giornaliera; tuttavia i dati sono ancora limitati e il farmaco deve essere riservato ai trattamenti di salvataggio. Inoltre, una sorveglianza post-marketing risulta necessaria per controllare l'effettiva sicurezza del farmaco soprattutto in termini di tossicità a livello renale e osseo.**

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Drugdex Micromedex, 2003; vol. 117.
2. Coleman et al. *Formulary* 2002; 37: 15-22.
3. EMEA *Scientific Discussion*. VIREAD (tenofovir) 2002; CPMP/3510/01.

### COSTO PER GIORNO DI TERAPIA

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/die	COSTO/die
Tenofovir	245 mg/die	€ 14,58

Prezzi da bancadati Farmadati luglio 2003

## TOSSINA BOTULINICA DI TIPO B

data valutazione 04.02.03

**Specialità:** Neurobloc® (Elan Pharma-IRL)

**Forma farmaceutica:** 1 flac 1 ml, 5.000 U  
1 flac 2 ml, 10.000 U

Prezzo: € 221,96

€ 421,73

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

**ATC:** M03AX01

**Categoria terapeutica:** Altri miorilassanti ad azione periferica

**Fascia di rimborsabilità:** H

**Indicazioni ministeriali:** Neurobloc® è indicato nel trattamento della distonia cervicale (torcicollo).

**Decisioni della CTR:** farmaco INSERITO IN PTORV nella categoria 26.04 – Altri miorilassanti

**Nota PTORV:** nella distonia cervicale limitatamente ai pazienti che non rispondono alla tossina botulinica di tipo A.

### ANALISI DELLA LETTERATURA

La distonia cervicale (CD) è la più comune forma di distonia focale trattata nella pratica medica. Questo disordine neurologico è caratterizzato da contrazioni anomale e involontarie dei muscoli cervicali e/o delle spalle sostenu-

te o intermittenti. Le contrazioni portano a posture della testa anormali che possono essere fisse o associate a movimenti ripetitivi, ritmici e spasmodici (1). In Europa la prevalenza stimata di distonie focali (tutti i tipi, inclusa la CD) è 116.9 per milione; la sola distonia cervicale ha una

prevalenza che varia nelle diverse fasce d'età, ma in media è 67 per milione (2). Le terapie utilizzate nel trattamento della CD possono essere farmacologiche o chirurgiche. Anticolinergici orali, rilassanti muscolari e anticonvulsivanti sono in genere trattamenti inadeguati e associati a effetti indesiderati; l'intervento chirurgico, con il quale spesso si opera una denervazione periferica selettiva, può offrire un miglioramento in un numero limitato di pazienti che non rispondono alla terapia farmacologica, con risultati variabili e possibili ricadute, talvolta irreversibili. L'iniezione intramuscolare di tossina botulinica è ormai generalmente considerata il trattamento di scelta per i pazienti con CD (1). Le neurotossine botuliniche sono esotossine sintetizzate da *C. Botulinum* che agiscono a livello della giunzione neuromuscolare. Il meccanismo di questa interazione comprende il legame della neurotossina a specifici recettori extracellulari nella regione presinaptica. Successivamente, essa viene internalizzata e blocca il rilascio del neurotrasmettitore acetilcolina dalla terminazione nervosa, proteolizzando componenti specifici dell'apparato deputato all'esocitosi. In questo modo si causa un blocco della trasmissione nervosa con conseguente debolezza muscolare (1). Sono stati identificati diversi sottotipi di neurotossine botuliniche. Il sottotipo A è stato il primo ad essere utilizzato nella pratica clinica ma, nonostante la documentata efficacia, alcuni pazienti mostrano una risposta subottimale o sviluppano resistenza secondaria nei trattamenti ripetuti. La stima dell'incidenza di resistenza clinica al trattamento con sottotipo A è pari a 6.5% (3). Recentemente è entrato in commercio il sottotipo B<sub>1</sub> registrato nel trattamento dei casi non responder al sottotipo A. Sono a disposizione **tre studi clinici, randomizzati, in doppio cieco, controllati vs placebo**, che hanno valutato l'efficacia della tossina botulinica B nel ridurre la gravità e il dolore nella distonia cervicale. La misura primaria di efficacia è stata effettuata sulla base della scala TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) che consiste nella somma di tre punteggi relativi a 3 sottoscale: severità, invalidità, dolore. Il **primo studio** è stato condotto su 77 pazienti resistenti al trattamento con tossina botulinica A, con distonia cervicale da almeno 1 anno e nessun trattamento con tossine botuliniche negli ultimi 4 mesi. I pazienti erano inclusi nello studio se resistenti a precedenti trattamenti con il sottotipo A, secondo test specifici per la valutazione della resistenza.

Alla quarta settimana la somministrazione di tossina botulinica B 10.000 U ha ridotto la media del punteggio TWSTRS alla quarta settimana (primo end point di efficacia) di 11.1 (21%). Questi miglioramenti sono stati significativamente maggiori di quelli ottenuti nel gruppo placebo (diminuzione media del punteggio di 2, 4%;  $p=0.0001$ ). End point secondari sono stati l'analisi della valutazione globale del paziente, la valutazione globale da parte dell'investigatore principale alla quarta settimana e il valore di TWSTRS totale alle settimane 8 e 12; tutti e tre questi parametri sono risultati statisticamente migliori nel gruppo trattato con tossina B. Il tempo mediano per tornare al

valore di baseline, stimato mediante analisi Kaplan-Meier, è stato di 8.4 settimane nel gruppo placebo e 16 settimane nel gruppo trattato con il farmaco ( $p=0.004$ ) (3). Il **secondo studio** ha considerato 109 pazienti sensibili alla tossina A. I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi a ricevere tossina botulinica B 5.000 U o 10.000 U oppure placebo. La tossina è stata iniettata in due dei 4 muscoli coinvolti clinicamente nella CD. Dall'analisi "intention to treat" il miglioramento medio del valore TWSTRS rispetto al baseline è stato di 4.3 (placebo), 9.5 (5.000 U) e 11.7 (10.000 U) alla quarta settimana; i valori riscontrati con entrambi i dosaggi di tossina botulinica B sono stati significativamente superiori rispetto al placebo ( $p=0.0004$  e  $p=0.0115$  rispettivamente per il gruppo che ha ricevuto 10.000 U e 5.000 U). Gli end point di efficacia secondari, sovrapponibili a quelli dello studio precedente, hanno mostrato risultati simili, tranne che per il miglioramento nel TWSTRS alla 12 settimana, risultato in questo caso non significativamente migliore nei gruppi trattati con tossina botulinica 10.000 U e 5.000 U rispetto al placebo. Tra i due gruppi trattati con la tossina B, quello che ha ricevuto il dosaggio maggiore ha riscontrato anche i miglioramenti più marcati (4). Il **terzo studio**, pubblicato precedentemente agli altri due, ha valutato in 122 pazienti con distonia cervicale idiopatica la sicurezza e l'efficacia della tossina botulinica di tipo B. Sono stati arruolati pazienti resistenti e non alla tossina botulinica tipo A. L'outcome primario di efficacia è stato, anche in questo caso, la riduzione del valore TWSTRS rispetto al baseline alla quarta settimana. Per tutti e tre i dosaggi di tossina B studiati (2500 U, 5000 U, 10000 U) è risultata una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo. L'efficacia è andata riducendosi dalla quarta alla sedicesima settimana con tutte le dosi; alla dodicesima settimana la differenza è rimasta statisticamente significativa solo con il dosaggio 10000 U. I dosaggi più elevati sono risultati generalmente efficaci nel sottogruppo di pazienti resistenti al sottotipo A (5). Gli eventi avversi registrati nei pazienti che hanno ricevuto tossina B nei diversi studi di fase II e III sono stati generalmente di grado lieve o moderato e dose dipendente. Quelli registrati con maggior frequenza in tre studi controllati vs placebo sono stati secchezza della bocca (dal 24% al 44% dei pazienti) e disfagia (dal 22% al 28%). Il dolore al sito di iniezione è stato registrato da 11% fino al 18% dei pazienti. Il dolore diverso da quello dovuto a distonia cervicale ha avuto un'incidenza variabile dal 10% al 24% dei pazienti. Non sono stati registrati eventi avversi severi correlabili al trattamento con tossina B (1). Dagli studi clinici l'effetto della terapia con tossina botulinica B è risultato variabile. Tra i pazienti che rispondevano al trattamento (miglioramento nel punteggio TWSTRS maggiore del 20% rispetto al baseline) la durata dell'effetto osservata è stata di almeno 4 settimane per il 40% dei pazienti, almeno 8 settimane per il 30% dei pazienti, almeno 12 settimane per il 16% e almeno 16 settimane per il 14% (2).

In conclusione, il farmaco possiede un buon profilo di tollerabilità e può rappresentare una valida alternativa nei casi risultati resistenti alla tossina di tipo A. Forme di resistenza secondaria alla tossina botulinica B sembrerebbero avere un'incidenza minore rispetto a quelle registrate nei confronti della tossina A, nonostante manchinno dati definitivi al riguardo. Dagli studi a disposizione si evince che circa il 6% dei pazienti analizzati ha sviluppato positività al saggio di anticorpi neutralizzanti nel topo (MNAA), che solo pochi pazienti sono diventati non responsivi alla tossina botulinica B e che il prodotto probabilmente ha le stesse potenzialità immunogeniche della tossina botulinica A. La ditta produttrice ha predisposto uno studio in Europa per determinare l'incidenza della

resistenza al trattamento e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti verso Neurobloc® in pazienti con distonia cervicale. Lo studio includerà almeno il 50% di pazienti resistenti alla tossina A. Il metodo di produzione di Neurobloc®, che non prevede la liofilizzazione del prodotto e la ricostituzione prima dell'uso, determina un buon profilo di stabilità del prodotto. Riguardo alle differenze tra le tossine A e B, il CPMP (Committee for Medicinal Products) ha richiesto alla ditta di condurre uno studio comparativo. È stato pianificato il protocollo per uno studio randomizzato, in doppio cieco, che confronti efficacia e sicurezza delle due tossine in 104 pazienti con distonia cervicale, mai trattati in precedenza con alcuna tossina botulinica.

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Figgitt DP, et al. *Drugs* 2002; 62(3): 705-722.
2. *Emea Scientific Discussion*. NEUROBLOC (Tossina Botulinica tipo B) 2001; CPMP/4114/00.
3. Brin MF, et al. *Neurology* 1999; 53: 1431-1438.
4. Brashear A., et al. *Neurology* 1999; 53: 1439-1446.
5. Lew MF., et al. *Neurology* 1997; 49: 701-707.

#### COSTI COMPARATIVI PER IL TRATTAMENTO DELLA DISTONIA CERVICALE

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO	COSTO per trattamento
Tossina Botulinica B	Neurobloc®	5000-10000 UI (1 fl da 5000 UI – 1 fl 10000 UI)	€ 221,96 – 421,73
Tossina Botulinica A	Botox®	95-300 UI (1-3 fl da 100UI)	€ 235,99 – 707,97
Tossina Botulinica A	Dysport®	250-1000 UI (1-2 fl da 500 UI)	€ 406,02 – 812,05

Prezzi da bancadati Farmadati luglio 2003

# VORICONAZOLO

data valutazione 04.02.03

**Specialità:** Vfend® (Pfizer Italia)

**Forma farmaceutica:** 28 cpr riv 200 mg  
28 cpr riv 50 mg  
1 fl ev 200 mg

Prezzo: € 1933,94

€ 483,48

€ 205,56

Prezzi al pubblico da banca dati Farmadati luglio 2003

**ATC:** J02AC03

**Categoria terapeutica:** Antimicotici per uso sistemico – derivati triazolici

**Fascia di rimborsabilità:** H

**Indicazioni ministeriali:** Voriconazolo è un agente antimicotico triazolico ad ampio spettro ed è indicato nei seguenti casi:

- trattamento dell'aspergillosi invasiva
- trattamento di infezioni gravi e invasive da *Candida* resistenti al fluconazolo (inclusa *la C. krusei*)
- trattamento di infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium* spp e *Fusarium* spp.

Vfend® deve essere somministrato principalmente a pazienti immunocompromessi con infezioni a carattere progressivo che possono mettere in pericolo la vita del paziente stesso.

**Decisioni della CTR:** farmaco INSERITO IN PTORV nella categoria 4.02 – Antimicotici altri

**Nota PTORV:** è richiesta la compilazione di una scheda di monitoraggio ogni qual volta si presenti un paziente eleggibile al trattamento con tale farmaco (vd pag. 32-34).

**A PARTIRE DAL 1° AGOSTO COPIA DI TALE SCHEDA DEVE ESSERE TASSATIVAMENTE INVIATA AL SERVIZIO FARMACEUTICO REGIONALE - PALAZZO MOLIN - S. POLO 2514 - 30125 VENEZIA.**

**Commenti:** la Commissione, considerata la gravità e la prognosi negativa della tipologia di infezioni per cui il farmaco è registrato, sulla base dei dati di efficacia e sicurezza pubblicati in letteratura, ha ritenuto di inserire il farmaco nel Prontuario. Tuttavia ritiene necessario prevedere un'indagine per valutare il corretto impiego dei nuovi antifungini immessi sul mercato, considerando l'importanza di un uso limitato alle infezioni più gravi.

## ANALISI DELLA LETTERATURA

Voriconazolo è un antimicotico triazolico ad ampio spettro indicato nel trattamento dell'aspergillosi invasiva, delle infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium apiospermum* spp. e da *Fusarium* spp. e delle infezioni gravi ed invasive da *Candida* resistenti al fluconazolo (inclusa *C. krusei*).

Il farmaco agisce, come gli altri azolici, inibendo la sintesi della parete cellulare dei miceti.

Dal punto di vista farmacocinetico, presenta una biodisponibilità dopo somministrazione orale del 96%. L'emivita terminale è dose dipendente, da 6 a 24 ore, e quindi non è utile nel pronosticare l'accumulo o l'eliminazione del farmaco. Il farmaco viene metabolizzato estensivamente per via epatica dagli enzimi del citocromo P450.

L'efficacia nell'**aspergillosi invasiva** è stata valutata in uno **studio di non inferiorità controllato, randomizzato, in aperto** che ha confrontato voriconazolo ev (6 mg/kg bid il giorno 1, in seguito 4 mg/kg bid per almeno 7 giorni) seguito da 200 mg bid os con amfotericina B (1-1.5 mg/kg die). Sono stati arruolati 277 pazienti (144 nel gruppo voriconazolo e 133 nel gruppo amfotericina B) immunocompromessi con aspergillosi invasiva accertata o proba-

bile. Nella maggior parte dei pazienti, la condizione clinica di base era trapianto allogenico ematopoietico, leucemia acuta o altre malattie ematologiche. Obiettivo primario dello studio è stato dimostrare la non inferiorità di voriconazolo rispetto ad amfotericina B alla 12<sup>a</sup> settimana nella popolazione "intention to treat" modificata (tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco inizialmente assegnata e che presentavano al baseline diagnosi di aspergillosi invasiva confermata o probabile). Alla 12<sup>a</sup> settimana il trattamento ha avuto successo nel 52.8% dei pazienti in trattamento con voriconazolo (20.8% di risposta completa e 31.9% di risposta parziale), mentre quello con amfotericina B ha avuto successo nel 31.6% (risposta completa 16.5% e risposta parziale 15%). La differenza assoluta di successi fra i due gruppi è stata del 21.2% (intervallo di confidenza al 95%, 10.4 - 32.9%).

La percentuale di sopravvivenza alla 12<sup>a</sup> settimana è stata di 70.8% nel gruppo voriconazolo e 57.9% nel gruppo amfotericina (p=0.02). Un numero inferiore di effetti collaterali, considerati come potenzialmente correlati al farmaco in studio, si sono osservati nel corso della terapia con voriconazolo (343 eventi avversi) rispetto alla terapia

con amfotericina B (421 eventi avversi,  $p=0.02$ ). Disturbi della vista sono stati maggiormente frequenti nei pazienti in trattamento con voriconazolo (44.8% vs 4.3%,  $p<0.001$ ). Tutti gli eventi a carico della vista (abbagliamento, offuscamento visivo, alterata percezione cromatica) hanno avuto, comunque, carattere transitorio e si sono risolti senza alcun intervento (1).

Un secondo studio ha confrontato voriconazolo con amfotericina B liposomiale nel trattamento empirico di **pazienti con neutropenia e febbre persistente nella prevenzione di infezioni micotiche invasive**.

Lo **studio randomizzato, in aperto**, ha arruolato 837 pazienti (415 assegnati a voriconazolo e 422 assegnati ad amfotericina B liposomiale) di almeno 12 anni, sottoposti a chemioterapia per leucemia, linfoma o altre neoplasie o sottoposti a trapianto di cellule ematopoietiche. I pazienti continuavano a presentare febbre e neutropenia sebbene avessero ricevuto terapia antibiotica sistemica per più di 96 ore. La non inferiorità era stata predefinita come una differenza nella percentuale di successo tra voriconazolo e amfotericina B liposomiale di non più del 10%. Voriconazolo è stato somministrato per via endovenosa il giorno 1 alla dose di 6 mg/kg/bid seguito dal dosaggio di mantenimento 3 mg/kg/bid (oppure 200 mg os/bid dopo almeno tre giorni di terapia ev); l'amfotericina B liposomiale è stata somministrata al dosaggio di 3 mg/kg/die.

La percentuale di risposta complessiva è stata del 26.0% con voriconazolo e 30.6% con amfotericina B liposomiale (intervallo di confidenza al 95%, -10.6 - +1.6%). Questi risultati non sono stati in grado di stabilire statisticamente se voriconazolo sia equivalente ad amfotericina B. Infezioni fungine documentate intercorrenti si sono verificate in un numero inferiore di pazienti in trattamento con voriconazolo ( $p=0.02$ ). Non si sono evidenziate differenze in termini di mortalità complessiva tra i due gruppi. Il gruppo in trattamento con voriconazolo ha presentato minori reazioni serie correlate all'infusione ( $p<0.01$ ) e minore nefrotossicità ( $p<0.001$ ), ma maggiori episodi transitori di modificazioni della vista ( $p<0.001$ ) e allucinazioni ( $p<0.001$ )(2).

L'efficacia di voriconazolo nel trattamento della **candidiasi esofagea in pazienti immunocompromessi** è stata valutata da uno **studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco e double-dummy di confronto** verso fluconazolo. Trecentonovantuno pazienti arruolati, con diagnosi di candidiasi esofagea confermata mediante biopsia, sono stati randomizzati a ricevere voriconazolo ( $n=200$ ) 200 mg/bid oppure fluconazolo ( $n=191$ ) 400 mg il primo giorno, seguiti da 200 mg/die i giorni successivi.

L'analisi di efficacia primaria, effettuata sulla popolazione "per protocol", ha rilevato, mediante esofagoscopia, una

percentuale di successi del 98.3% con voriconazolo rispetto al 95.1% con fluconazolo.

Sebbene il numero di pazienti che hanno presentato reazioni avverse fosse simile nei due gruppi, gli eventi avversi correlati al trattamento sono risultati più frequenti nel gruppo trattato con voriconazolo (30%) rispetto al fluconazolo (14%). In particolare, l'alterazione della vista si è verificata nel 18% dei pazienti del gruppo voriconazolo e nel 5% del gruppo fluconazolo. Anche in questo caso l'evento è stato transitorio e si è risolto senza intervento medico (3).

L'efficacia del farmaco è stata anche valutata nelle candidiasi invasive refrattarie come trattamento "salvavita" in pazienti arruolati in studi clinici o in trattamento per uso compassionevole. Nella candidemia la percentuale di successo complessivo (parziale o completo) è stata 47.6% (10/21) nella candidiasi disseminata o altre candidiasi invasive la risposta complessiva è stata 41.2% (14/34), mentre nella candidiasi esofagea è stata 60.8% (31/51).

Nel trattamento della scedosporiosi e fusariosi, infezioni rare che mettono in pericolo la vita nei pazienti immunocompromessi, il successo di voriconazolo è stato descritto in 19/38 (50%) casi di scedosporiosi e 9/21 (42%) casi di fusariosi. Sono da segnalare gli effetti positivi del farmaco nei pochi casi di infezioni cerebrali (4).

**Dagli studi disponibili, il voriconazolo sembra essere efficace almeno quanto l'amfotericina B per il trattamento primario dell'aspergillosi invasiva. Sono necessari ulteriori dati per definirne il ruolo nelle altre infezioni fungine e nel trattamento empirico della neutropenia febbrile. Nella candidiasi esofagea il farmaco è da ritenersi di seconda scelta dopo fluconazolo, considerati anche i rilevanti seppur transitori effetti collaterali a carico dell'apparato oculare. Per quanto riguarda i costi comparati, l'impiego di voriconazolo risulta vantaggioso rispetto ad amfotericina B in complessi lipidici (abelcet®) solo se somministrato per via orale. Rispetto invece ad amfotericina liposomiale (ambisome®), voriconazolo risulta meno costoso sia in formulazione orale che endovenosa.**

**La durata del trattamento con voriconazolo per via endovenosa in pazienti immunocompromessi con aspergillosi invasiva, prima di passare alla somministrazione orale, varia dai 6 ai 27 giorni (5).**

**Si sottolinea inoltre che da febbraio 2003 (data della valutazione da parte della Commissione Regionale) i prezzi delle formulazioni sono aumentati da € 1666,79 e € 447,33 a € 1933,94 e € 483,48 rispettivamente per le formulazioni da 200 mg e 50 mg, mentre per la formulazione ev c'è stata una lieve diminuzione del costo da € 210,71 a € 205,56.**

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Herbrecht R, et al. *N Eng J Med* 2002; 347(6): 408-415.
2. Walsh TJ, et al. *N Eng J Med* 2002; 346(4): 225-234.
3. Ally R, et al. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1447-1454.

4. *Emea Scientific Discussion*. VFEND (Voriconazolo) 2002; CPMP/4049/01.
5. Drugdex Micromedex 2003; Vol 117.

## COSTI COMPARATIVI PER GIORNO DI TRATTAMENTO PER UN UOMO DI 70 KG

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO per giorno di trattamento	COSTO per giorno di trattamento	COSTO per giorno di trattamento per kg di peso corporeo
<b>Voriconazolo</b>	Dose di carico il primo giorno: ev: 6 mg/kg/2die (4 fl da 200 mg) os: 400 mg/2die (4 cpr da 200 mg)	Ev: € 822,24 Os: € 276,28	Ev: € 6,17
<b>Voriconazolo</b>	Dose di mantenimento giornaliera: ev: 4 mg/kg/2die (280 mg/2die, 3 fl da 200 mg) os: 200-300 mg/2die (2 cpr da 200 mg – 2 cpr da 200 mg + 4 cpr da 50 mg)	Ev: € 616,68 Os: € 138,14 – 207,21	Ev: € 4,11
<b>Caspofungin</b>	Dose di carico il primo giorno: 70 mg	€ 933,20	Non specificato
<b>Caspofungin</b>	Dose di mantenimento 50 mg/die	€ 733,67	Non specificato
<b>Amfotericina B</b> in complessi lipidici (Abelcet®)	5mg/kg/die (4 fl da 100 mg)	€ 598,70	Ev: € 7,48
<b>Amfotericina B</b> liposomiale (Ambisome®)	3 mg/kg/die (4 fl da 50 mg)	€ 1304,88	Ev: € 19,57
<b>Amfotericina B</b> desossicolato (Fungirone®)	0.25 – 1.5 mg/kg/die	€ 12,73 – 25,46 (1-2 fl da 50 mg)	Ev: € 0.064 – 0.32
<b>Fluconazolo</b>	Dose di carico 400 mg al giorno 1; Dose di mantenimento: 200-400 mg/die	€ 75,40 € 37,37 - 75,40	Non specificato

Prezzi da banca dati Farmadati luglio 2003

# Stent eluenti un farmaco: dibattito in corso

## Cos'è l'angioplastica coronarica transluminale (PTCA)

L'angioplastica coronarica percutanea transluminale è una metodica ampiamente diffusa per rivascolarizzare il miocardio in pazienti che presentano una cardiopatia ischemica sintomatica con stenosi prossimali delle coronarie.

L'indicazione clinica più comune alla PTCA è l'angina pectoris, stabile o instabile, associata ad evidenza di ischemia alla valutazione ergometrica. I candidati ideali alla PTCA sono i pazienti con sintomi di ischemia che presentano stenosi prossimali a carico di uno o due vasi, e casi selezionati con malattia travasale (1).

La procedura, che ha l'obiettivo di migliorare il flusso ematico coronarico frammentando l'ateroma, consiste nel far avanzare nell'arteria che deve essere dilatata un catetere con un piccolo palloncino terminale. Quest'ultimo viene posizionato, con controllo radiografico, a cavallo della stenosi. Gonfiando il palloncino viene esercitata una pressione costante o pulsatoria che frammenta e comprime l'ateroma.

Il limite principale di tale procedura è rappresentato dalla comparsa di una nuova stenosi sul vaso coronarico sottoposto a PTCA, che si verifica nel 30-45% dei casi entro i primi 6 mesi dall'intervento e si ritiene sia dovuta alla combinazione tra ritorno elastico vasale e iperplasia neointimale.

La difficoltà d'impiego dell'angioplastica in alcuni tipi di lesione (calcifiche, eccentriche, ostiali, contenenti un trombo o lesioni in corrispondenza di biforcazioni vasali) e la persistenza di ristenosi, hanno favorito lo sviluppo di nuova metodica che utilizza nella procedura di angioplastica coronarica il posizionamento di stent, strutture metalliche endovascolari permanenti che mantengono la pervietà del lume vasale.

Con l'adozione degli stent intracoronarici, divenuti di uso routinario dall'inizio degli anni '90, è stato eliminato in gran parte il problema del ritorno elastico vasale e del rimodellamento vasale negativo, tuttavia, l'iperplasia neointimale anche dopo l'impianto di stent è rimasta una delle principali cause di ristenosi che si verifica nel 15-20% dei casi con lesioni coronariche semplici, arrivando anche al 60% nelle lesioni complesse (2).

Il rischio di ristenosi intra-stent è aumentato in pazienti con diabete, con vasi piccoli, con lunghe lesioni coronariche e con stent multipli embricati ("overlapping" stent) (3).

## Gli stent eluenti farmaco (Drug Eluting Stent-DES)

Recentemente sono stati introdotti sul mercato stent eluenti farmaci finalizzati a ridurre l'incidenza di ristenosi intra-stent.

Il rivestimento dello stent con un farmaco (mediante supporto polimerico) permette la liberazione di una dose efficace di farmaco nella sede prescelta nell'arco di un periodo di settimane, con una tossicità sistemica trascurabile. La sicurezza e l'efficacia di questo approccio dipendono fortemente dalla delicata combinazione di farmaco, polimero e cinetica di rilascio.

Diversi farmaci antiproliferativi ed immunosoppressivi si sono dimostrati in grado di ridurre l'iperplasia neointimale. Il **sirolimus** (Rapamune®), un inibitore della crescita cellulare e dell'espressione delle citochine infiammatorie, è commercializzato per la prevenzione del rigetto nel trapianto renale; anche il **paclitaxel** (Taxol®), approvato per il trattamento del carcinoma ovarico, inibisce la replicazione cellulare, ma in una differente fase del ciclo cellulare. Liberati in loco, entrambi questi farmaci riducono la migrazione delle cellule muscolari lisce endoteliali e conseguentemente l'iperplasia neointimale ed i processi cicatriziali normalmente conseguenti all'impianto dello stent, responsabili della ristenosi (3).

Questi stent sono formati da 3 componenti:

- lo stent metallico con catetere a palloncino;
- il rivestimento in polimero sintetico, che permette il rilascio del farmaco nella parete vasale alle concentrazioni richieste e secondo una precisa cinetica;
- l'agente farmacologico antiproliferativo.

## Le evidenze scientifiche

### *Quali sono i benefici*

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei due stent attualmente in commercio.

Il primo studio randomizzato in doppio cieco effettuato sull'uomo (Ravel study), ha confrontato lo stent eluente sirolimus con lo stent standard in 238 pazienti con singola lesione coronarica (4). I pazienti con lesioni coronariche complesse erano esclusi. Lo stesso stent è stato valutato anche nello studio SIRIUS di più ampie dimensioni (1058 pazienti), i cui criteri di inclusione risultano più ampi rispetto allo studio precedente: la dimensione delle lesioni ischemiche è più estesa con possibile impianto di più stent sovrapposti per singola lesione, pazienti a maggior rischio di ristenosi, compresi i pazienti con diabete, iperlipidemia ed ipertensione (5). Entram-

bi gli studi hanno mostrato una netta riduzione della ristenosi ai diversi livelli di rischio. Non si sono, invece, osservate differenze in termini di mortalità. Uno dei principali limiti che si può rilevare negli studi sin d'ora pubblicati è legato all'uso di un end-point principale composito (morte cardiaca, infarto del miocardio e rivascolarizzazione del vaso target). Nonostante, infatti, questo sia risultato significativamente ridotto, se andiamo ad analizzare gli endpoint presi singolarmente si osserva che la riduzione è legata principalmente alla rivascolarizzazione.

La ristenosi è stata, peraltro, a lungo considerata un end point clinico "soft" e la prevenzione della ristenosi non sembra cambiare la sopravvivenza del paziente o prevenire episodi di infarto del miocardio maggiori.

I risultati dello studio Sirius, nonostante la numerosità del campione e i criteri di inclusione notevolmente ampliati rispetto al Ravel, sia per i fattori di rischio dei pazienti che per la tipologia delle lesioni, necessitano di una conferma a lungo termine, non esistendo ad oggi dati pubblicati definitivi sulla sicurezza e sulla tossicità dello stent per periodi superiori ai 9 mesi (6).

Anche lo studio che ha valutato lo stent medicato a rilascio di paclitaxel (TAXUS II), che ha coinvolto 536 pazienti con lesione singola, ha riportato a 6 mesi una significativa riduzione di ristenosi intra-stent, ma sono necessari dati a lungo termine (7).

#### *Ci sono rischi?*

Visti i potenziali problemi che gli stent a rilascio di farmaco possono avere tra cui un involucro polimerico non erodibile perché di spessore eccessivo, concentrazione molto elevata del principio attivo, cinetiche di rilascio prolungate, rilascio disomogeneo di farmaco, il successo clinico complessivo di ciascuno stent medicato

sembra dipendere da molteplici fattori e non solo dal farmaco.

Inoltre, per ciascuno stent dovrebbe essere valutata l'efficacia sia a breve che a lungo termine, in quanto non è possibile prevedere un "effetto di classe" vista l'elevatissima possibilità di combinazioni del complesso piattaforma metallica/polimero/farmaco.

Sono stati recentemente pubblicati due report che si riferivano allo stesso gruppo di 15 pazienti che hanno descritto il fenomeno della ristenosi ritardata ("catch-up restenosis") dopo l'impianto di uno stent eluente elevate dosi di paclitaxel (QuaDS - QP 2) (8). A 12 mesi di follow up si è evidenziata angiograficamente una percentuale di ristenosi del 61.5%. Diversi fattori possono, secondo gli autori aver contribuito a questa perdita di effetto. Le elevate dosi di farmaco presenti nello stent e la presenza di strutture in plastica nello stent (plastic "sleeves") in particolare, sono caratteristiche importanti del DES e potrebbero aver contribuito alla tardiva proliferazione cellulare. Dopo esposizione ad alte dosi di paclitaxel si sono, infatti, osservati segni istologici di cicatrizzazione ritardata e tossicità locale e la presenza degli "sleeves" può scatenare una reazione contro il corpo estraneo provocando infiammazione e proliferazione cellulare (9).

Come è ovvio, poi, una perdita ritardata del beneficio iniziale, ad esempio dopo 3-4 anni, non può ancora essere esclusa.

Un confronto tra i risultati ottenuti nel trattamento delle patologie multivasali con l'uso di stent medicati o con la rivascolarizzazione chirurgica necessiterà di un prolungato follow up per poterne stabilire le differenze negli outcomes.

Un altro limite è dato dal fatto che gli studi clinici hanno arruolato pazienti con livelli di rischio intrinseci di

**Tabella 1: Analisi dei costi**

DRG	Tariffa DRG	Stima costi ricovero§	Costo Stent	Totale costi	Disavanzo
112 procedure cardiovascolari per via percutanea	€ 6785,00	Paziente elettivo € 3.778,00 (4 gg di degenza)	Bx velocity*	€ 4.887,00	<b>+ € 1.898,00</b>
			Cypher € 2.392,00	€ 6.170,00	<b>+ € 615,00</b>
			Taxus Express 2 € 1.976,00	€ 5.754,00	<b>+ € 1.031,00</b>
112 procedure cardiovascolari per via percutanea	€ 6785,00	Paziente infartuato € 9.404,00 (10 gg degenza)	Bx velocity*	€ 10.513,00	<b>- € 3.728,00</b>
			Cypher € 2.392,00	€ 11.796,00	<b>- € 5.011,00</b>
			Taxus Express 2 € 1.976,00	€ 11.380,00	<b>- € 4.595,00</b>

\* Bx Velocity: Stent cordis non medicato

§ Stima effettuata sulla base del lavoro "Pasdera-Zorzet" 1999 commissionato dalla Regione Veneto

ristenosi ben definiti, ma non è ancora chiaro cosa succede quando il DES viene utilizzato nella pratica quotidiana in casi molto complessi.

Recentemente è stata pubblicata una importante segnalazione dell’FDA relativa a 290 report di trombosi subacuta con lo stent Cypher™. Di questi più di 60 episodi hanno avuto esito infausto (vedi box 1) (10).

#### I costi

Sulle diverse pubblicazioni in merito all’argomento un importante spazio viene occupato dalla spesa sostenuta con l’uso dei nuovi stent. Il costo di questi ultimi è, infatti, circa il doppio rispetto a quelli standard. La riduzione nel numero di ristrenosi dovrebbe potenzialmente ridurre i costi legati alla rivascolarizzazione ripetuta anche se il bilancio tra l’efficacia e i costi dell’uso degli stent medicati nelle situazioni più complesse, in cui può capitare una ristrenosi, deve essere ancora attentamente analizzato.

Una maggior comprensione dell’impatto del nuovo trattamento in una grande varietà di pazienti e l’auspicabile riduzione del costo dei device legato alla competizione commerciale, permetterà di ridefinire la relazione tra efficacia e costi.

#### Simulazione del costo dei nuovi stent rispetto ai costi reali sostenuti e al DRG

Viene di seguito presentata una simulazione per poter definire l’impatto dei nuovi stent sulla spesa sostenuta dai singoli ospedali. È stato innanzitutto definito il costo della procedura nelle diverse tipologie di pazienti: paziente infartuato e paziente elettivo; la stima è stata effettuata prendendo come riferimento il lavoro “Pasdera-Zorzet” del 1999, commissionato dalla Regione Veneto. Alla stima dei costi di ricovero è stato sommato

#### Box 1 - Nota informativa dell’FDA sulla sicurezza

Un comunicato dell’FDA del 29.10.03 avvisa che più di 290 casi di trombosi subacuta si sono verificati da 1 a 30 giorni dopo la procedura di impianto dello stent Cypher™.

In più di 60 di queste segnalazioni l’uso del device ha comportato la morte del paziente, nelle rimanenti, è risultato associato a lesioni che hanno richiesto l’intervento medico o chirurgico.

L’FDA ha anche ricevuto più di 50 segnalazioni, incluse alcune morti, che la ditta produttrice considera possibili reazioni di ipersensibilità. I sintomi includevano: dolore, rash, alterazione respiratoria, febbre, sbalzi pressori, orticaria, prurito.

Non si hanno abbastanza dati per stabilire la frequenza di episodi di trombosi subacuta e ipersensibilità né è possibile stabilire se la frequenza è differente da quella registrata con gli stent standard.

La ditta Cordis, ha comunicato che, fino al 10 ottobre 2003 erano stati distribuiti più di 450.000 unità di Cypher™ in tutto il mondo (>260.000 in USA e >180.000 nel resto del mondo).

Sulla base dei dati riportati, la ditta Cordis in accordo con l’FDA raccomanda ai medici di attenersi scrupolosamente alle indicazioni per cui lo stent è registrato e di segnalare ogni evento avverso.

il costo dello stent tradizionale e quello dei due diversi stent medicati. Al rimborso del DRG per la procedura sono stati, quindi, sottratti i suddetti costi ed è stato così calcolato l’avanzo o il disavanzo. Per il paziente elettivo la tariffa del DRG riusciva a coprire i costi anche degli stent medicati; viceversa per il paziente infartuato il DRG non riusciva a coprire comunque i costi totali sia per lo stent tradizionale che, a maggior ragione, per quelli medicati (tabella 1). Il disavanzo per questi ultimi raggiungeva i 5000 euro.

**Tabella 2 - Linee guida per l’uso degli stent eluenti farmaci**

Classe	Condizioni
I	1. Lesioni di lunghezza compresa tra 15 e 30 mm e diametro compreso tra 2.5 e 3.5 con stenosi da 50% a 99% *. 2. Diabete <sup>§</sup> 3. Lesioni di lunghezza inferiore a 15 mm e di diametro compreso tra 2.5 e 3.5 mm <sup>§</sup>
Ila	1. Stenosi ostiale dei tre rami principali (RCA, LAD, LCX) o del tronco comune protetto 2. Lesione all’origine della biforcazione del vaso con PTCA alla diramazione
Ilb	1. Ricanalizzazioni delle CTO 2. Lesione > 30 mm in lunghezza in vasi di diametro compreso tra 2.5 e 3.5 mm 3. Ristenosi intra-stent focale
III	1. Lesioni coinvolgenti grafts venosi (SVBG) 2. Ristenosi intra-stent diffuse 3. Lesioni coinvolgenti il tronco comune non protetto

RCA = arteria coronaria destra; LAD = arteria coronaria anteriore sinistra discendente; LCX = arteria coronaria circumflessa sinistra; PTCA = angiografia coronarica percutanea transluminale; CTO = occlusione cronica totale; SVBG = bypass vena safena

\* Livello di evidenza A, criteri di inclusione degli studi SIRIUS, RAVEL e TAXUS II.

§ Livello di evidenza B

**Tabella 3 - Classificazione delle evidenze secondo l'ACC/AHA**

Classe	
I	Condizioni per le quali c'è evidenza e/o un generale accordo che la procedura o il trattamento sia utile ed efficace.
II	Condizioni per le quali ci sono prove contraddittorie e/o una divergenza di opinioni sulla utilità/efficacia della procedura o trattamento: //a: la maggior parte delle evidenze/opinioni è a favore dell'utilità/efficacia; //b: la maggior parte delle evidenze/opinioni non è a favore dell'utilità/efficacia.
III	Condizioni per le quali c'è evidenza e/o un generale accordo che la procedura o il trattamento non sia utile ed efficace e, in alcuni casi, possa essere dannoso.
Livello di evidenza - Fonte di evidenza	
A:	Dati derivati da molteplici studi clinici randomizzati
B:	Dati derivati da un singolo studio randomizzato o da studi clinici non randomizzati
C:	Opinione degli esperti

*Lo sviluppo di linee guida*

Per ridurre la confusione che si è creata con l'avvento dei nuovi stent sul mercato e cercare di razionalizzarne l'uso a quelle situazioni che presentano già sufficienti evidenze di un vantaggio in termini di efficacia, l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Task Force on Practice Guidelines ha pubblicato alcune raccomandazioni per l'uso dei DES. In classe I sono riportate le indicazioni ottenute dai criteri di inclusione dei tre studi clinici randomizzati (RAVEL, SIRIUS, TAXUS II): lesioni di 15-30 mm di lunghezza in vasi di diametro compreso tra 2.5 e 3.5 mm, con stenosi da 50% a 99% (livello di evidenza A); diabete, lesioni <15 mm in lunghezza e da 2.5 a 3.5 mm di diametro (livello di evidenza B). Le tabelle 2 e 3 riportano per intero le raccomandazioni e la classificazione dei livelli di evidenza (6, 11).

Al fine di evitare un utilizzo improprio delle risorse, è importante che gli ospedali definiscano con i propri specialisti l'applicabilità delle linee guida internazionali alle realtà locali e mettano a punto criteri precisi di selezione dei pazienti cui applicare gli stent medicati.

*Conclusioni*

**Gli studi sugli stent eluenti farmaco hanno dimostrato una riduzione significativa della ristenosi; gli stessi, peraltro, sono stati effettuati su di una tipologia di pazienti selezionata, con criteri di inclusione abbastanza restrittivi e follow up breve. Mancano ancora, invece, dati di utilizzo sulla popolazione allargata e soprattutto non è stata ancora dimostrata né una riduzione della mortalità né l'efficacia e la sicurezza a lungo termine. Stanno uscendo in letteratura studi di numerosità più ampia che potranno portare maggiori conoscenze sull'utilizzo di questi dispositivi medici ad elevata tecnologia. Sulla base di queste considerazioni, visti anche gli elevati costi dei DES e, talora, la mancata copertura del rimborso mediante DRG, sarebbe preferibile stabilire criteri per la scelta dei pazienti, le cui caratteristiche si avvicinassero maggiormente a quelle dei pazienti trattati negli studi. Bisogna sottolineare le recenti segnalazioni dell'FDA di trombosi subacuta associata all'uso dello stent al Sirolimus che ha comportato la morte in più di 60 pazienti.**

**BIBLIOGRAFIA:**

- Harrison. *Principi di Medicina Interna*, XV<sup>a</sup> ed., Mc Graw-Hill, 2002.
- Fattori R & Piva T. *Lancet* 2003; 361: 247-49.
- Anonimus. *Med Lett Drugs Ther* 2003; Anno XXXII, 9: 35-36.
- Morice MC, et al. *N Eng J Med* 2002; 346(23): 1773-1780.
- Moses MW, et al. *N Eng J Med* 2003; 349(14): 1315-1323.
- O'Neill WW & Leon MB. *Circulation* 2003; 107: 3008-3011.
- Colombo A, et al. *Circulation* 2003; 108(7): 788-794.
- Lemos PA, et al. *Circulation* 2003; 107: 3003-3007.
- Liistro F, et al. *Circulation* 2002; 105: 1883-1886.
- FDA Public Health Web Notification, 19.10.03. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accesso il 24.11.03).
- Smith SC Jr, et al. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (8): 2215-39.

# Amfotericina desossicolato e amfotericine in formulazioni lipidiche: quali differenze?

*Alla stesura dell'articolo hanno collaborato i colleghi del reparto di Ematologia - Ospedale Policlinico G.B. Rossi - Verona*

Le infezioni fungine, in particolare quelle invasive, si verificano con elevata frequenza nei pazienti immunocompromessi, nei neutropenici in trattamento chemioterapico o che sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo. In questa tipologia di pazienti la mortalità associata a tali infezioni è alta.

Negli ultimi trent'anni si è registrato un incremento dei casi per diverse ragioni: miglior capacità di diagnosi e riconoscimento delle infezioni fungine, procedure chirurgiche maggiormente invasive, trattamenti chemioterapici più intensivi seguiti da prolungate fasi di aplasia, uso di dispositivi protesici e cateteri permanenti, incremento nella somministrazione di nutrizione parenterale, sviluppo di resistenze ai farmaci disponibili, incremento del numero di pazienti malati di AIDS, uso di dialisi peritoneale e di emodialisi (1).

L'amfotericina B è uno dei farmaci più utilizzati ed efficaci nelle infezioni causate da *aspergillus* e *candida*. Il farmaco viene somministrato anche nei pazienti ad alto rischio, in corso di febbre a eziologia sconosciuta non responsiva a trattamento antibiotico.

La somministrazione di amfotericina è però limitata dalla tossicità del farmaco, correlabile all'infusione o alla dose. Gli eventi avversi correlati all'infusione includono brividi, nausea e vomito, febbre, tromboflebiti, mal di testa, artralgia e mialgia. Quelli correlati alla dose sono generalmente più gravi e includono tossicità renale, anemia, riduzione di potassio e magnesio, epatite, broncospasmo, ipotensione, cardiotossicità e intolleranza (2).

Allo scopo di ridurre la tossicità, all'inizio degli anni '80 diversi gruppi di ricerca hanno sviluppato nuove formulazioni farmaceutiche mediante incorporazione di amfotericina in lipidi o liposomi.

Le due formulazioni attualmente in commercio in Italia sono amfotericina in complesso lipidico (ABL, Abelcet®) e amfotericina liposomiale (L-Amph, Ambisome®). Una terza formulazione, non in vendita in Italia, è amfotericina in dispersione colloidale (ABCD, Amphotec®).

Scopo del presente lavoro è effettuare una revisione della letteratura sull'efficacia e sicurezza delle diverse formulazioni a confronto e sulle indicazioni delle linee guida più attuali in materia.

*Efficacia: le formulazioni lipidiche sono più efficaci del desossicolato?*

Numerosi studi hanno confrontato l'efficacia di amfotericina desossicolato verso le formulazioni lipidiche.

Una revisione pubblicata dalla *Cochrane Library* (3) ha selezionato 11 studi rilevanti (pubblicati in *full-text*) in malati di cancro che presentavano neutropenia. L'amfotericina B convenzionale è stata confrontata in 3 studi vs amfotericina liposomiale, in 6 studi vs amfotericina B in Intralipid® e in 2 studi vs amfotericina in dispersione colloidale (ABCD). In 3 studi non si è consentita la premedicazione, fatta allo scopo di prevenire la tossicità correlata all'infusione. Negli studi di confronto con Ambisome®, invece, è stata sempre fatta premedicazione, anche se soltanto dopo la prima infusione in uno di questi.

La terapia è stata somministrata quasi sempre empiricamente, cioè in assenza di diagnosi documentata di infezione fungina. La patologia più comune era la leucemia acuta (9 studi), mentre 2 studi hanno reclutato pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o di cellule staminali. Alcuni studi hanno coinvolto anche la popolazione pediatrica.

Nei 3 studi di confronto con amfotericina liposomiale (1149 pazienti), non si sono evidenziate differenze nell'incidenza di mortalità rispetto all'amfotericina convenzionale. Si sono osservate invece per amfotericina liposomiale una maggiore efficacia contro le infezioni fungine invasive ( $p=0.053$ ) e una riduzione significativa dell'incidenza di nefrotossicità, definita come incremento del 100% nella creatinina sierica.

Nessuna differenza di efficacia clinica è stata rilevata negli studi di confronto vs amfotericina in Intralipid® (379 pazienti) e amfotericina in dispersione colloidale (262 pazienti), mentre, anche in questo caso, una differenza significativa a vantaggio delle due formulazioni di confronto si è osservata in termini di tollerabilità (minor nefrotossicità). In uno dei due studi più numerosi, amfotericina liposomiale è risultata meglio tollerata anche in termini di reazioni dopo la prima infusione, come febbre (17% vs 44%) e brividi (18% vs 54%) (4).

La revisione Cochrane (3) sottolinea, però, che l'importanza clinica di queste differenze non è affatto chiara. La premedicazione era, infatti, permessa dal protocollo di

studio soltanto dopo la prima infusione. Viceversa, se fosse stata permessa sin dall'inizio, la frequenza di brividi sarebbe stata più simile nei due gruppi.

Inoltre i dosaggi di amfotericina B convenzionale scelti in alcuni studi erano discutibili e gli autori della revisione sollevano alcune perplessità anche sul reale significato clinico della riduzione di mortalità rilevata negli studi. Trattandosi di studi di bassa numerosità, la stima potrebbe presentare *bias*, in particolare quando la durata del follow up o il momento dell'interruzione del trattamento non sono stati definiti in anticipo.

**I revisori Cochrane concludono che le formulazioni alternative potrebbero essere migliori dell'amfotericina convenzionale, ma il costo proibitivo non ne consente l'uso routinario. Inoltre, non sono chiari i vantaggi delle nuove formulazioni rispetto all'amfotericina convenzionale quando somministrata in circostanze ottimali e a dosaggi comparabili. Si rendono quindi necessari studi di grandi dimensioni che confrontino le diverse formulazioni verso la convenzionale, somministrate agli stessi dosaggi e in condizioni tali da ridurre al minimo la tossicità.**

Per quanto riguarda i costi comparativi, esiste una notevole differenza tra amfotericina convenzionale e le altre formulazioni (lipidica, liposomiale e colloidale).

Uno studio di farmacoeconomia, pubblicato nel 2000, ha effettuato un'analisi dei costi del trattamento empirico con amfotericina liposomiale vs quella standard in pazienti neutropenici con febbre persistente. I costi ospedalieri, calcolati dal momento della somministrazione della prima dose fino alla dimissione, sono risultati significativamente maggiori nel trattamento con amfotericina liposomiale. La differenza risentiva notevolmente del costo del farmaco. Quando, invece, i costi del farmaco non venivano inclusi nell'analisi, i costi ospedalieri risultavano maggiori per i pazienti in trattamento con amfotericina convenzionale. Ciò era dovuto alla necessità di trattare la nefrotossicità indotta dal farmaco, più frequente in questo gruppo di pazienti. L'analisi di sensitività, condotta sulla base della frequenza di nefrotossicità, ha mostrato che l'amfotericina liposomiale sarebbe risultata vantaggiosa da un punto di vista farmacoeconomico se acquistata ad un costo  $\leq$  a \$ 87 per 1 fiala da 50 mg (il costo della fiala era di \$ 188.40 al momento dello studio). **L'analisi farmacoeconomica conclude che il costo del farmaco e il rischio di sviluppare nefrotossicità giocano un ruolo fondamentale nella valutazione del rapporto costo-efficacia del farmaco, da impiegare in prima linea in pazienti neutropenici con febbre persistente (5).**

*Quali accorgimenti per ridurre la tossicità di amfotericina B desossicolato?*

Nella pratica clinica vengono utilizzati diversi accorgimenti per ridurre la tossicità dell'amfotericina convenzionale. Innanzitutto la premedicazione, effettuata di norma con idrocortisone, paracetamolo, clorfenamina e meperidina, impiegati per prevenire la tossicità correlata all'infusione. Vengono anche somministrati supplementi di po-

tassio e magnesio per prevenirne la deflezione. L'infusione deve essere molto lenta e il paziente deve essere ben idratato.

Un altro accorgimento consiste nell'incorporare il farmaco in emulsione lipidica: amfotericina B 1 – 2 mg/ml è, infatti, stabile in un'emulsione lipidica al 20% per 4 giorni alla temperatura di 20-25°C quando esposta alla luce fluorescente e per 7 giorni, alla stessa temperatura o a 4-8°C, quando protetta dalla luce (2). Bisogna segnalare, comunque, che la scheda tecnica del farmaco (Fungizone®) non riporta, tra le modalità di preparazione, la possibilità di incorporarlo in emulsione lipidica (vd box 1).

*Ci sono differenze tra le diverse formulazioni (lipidica, liposomiale, colloidale)?*

Esistono casi in cui è necessario ricorrere all'utilizzo di una formulazione diversa da quella convenzionale: grave insufficienza renale preesistente o sviluppata nel corso di terapia con amfotericina B desossicolato; ipopotassiemia refrattaria alla terapia sostitutiva, sviluppata durante il trattamento con amfotericina B desossicolato; recidiva di precedente infezione trattata con amfotericina B in complessi lipidici; effetti collaterali immediati ad amfotericina B desossicolato (febbre, brivido, tremori) che risultino molto gravi, non controllabili con adeguata premedicazione e persistenti per almeno 5 giorni di trattamento; broncospasmo associato all'assunzione di amfotericina B desossicolato; pazienti sottoposti a trapianto di rene.

In queste situazioni sorge il problema della scelta tra le diverse formulazioni presenti sul mercato.

**Il confronto dovrebbe vertere sostanzialmente su 5 punti: efficacia, tossicità, emergere di eventuali resistenze al farmaco, impatto sul *pattern* di superinfezioni e costo (6).**

Due studi randomizzati e controllati hanno confrontato la formulazione lipidica con la liposomiale sia in termini di efficacia che di sicurezza: il primo (7) ha arruolato 250 pazienti in trattamento empirico per neutropenia febbrile; l'altro (8) 75 pazienti con leucemia in trattamento per infezioni fungine sospette o documentate.

#### Box 1 - Accorgimenti per ridurre la tossicità di amfotericina B desossicolato

- ✓ Premedicazione:
  - Idrocortisone: dosaggio 100 mg ev
  - Clorfenamina: dosaggio 10 mg iniett.
  - Meperidina: dosaggio 100 mg ev/im
  - Paracetamolo: dosaggio 500 mg 3-4/die
- ✓ Supplementi di potassio e magnesio per prevenire la nefrotossicità
- ✓ Infusione molto lenta
- ✓ Dosaggio di farmaco < 1 mg/kg/ die
- ✓ Incorporazione del farmaco in Intralipid® (emulsione di lipidi)
- ✓ Idratazione

**Tabella 1 - Costi comparativi per le diverse formulazioni di amfotericina**

Formulazione	Dose/die	Costo/die	Costo/die per kg di peso corporeo
Amfotericina B desossicolato (Fungizone®)	0.25-5 mg/kg/die (1-2 fl da 50 mg)	8 12,73 – 25,46	8 0.064 – 0.32
Amfotericina B liposomiale (Ambisome®)	3 mg/kg/die (4fl da 50mg)	8 1304,88	8 19,57
Amfotericina B in complessi lipidici (Abelcet®)	5 mg/kg/die (4fl da 100mg)	8 598,70	8 7,48

Per quanto riguarda l'efficacia, il primo studio (7), che ha confrontato tre gruppi in trattamento con Abelcet® alla dose di 5 mg/kg/die, Ambisome® alla dose di 3 mg/kg/die o Ambisome® alla dose di 5 mg/kg/die, non ha evidenziato alcuna differenza nella risposta al trattamento definita come risoluzione della febbre nel periodo di neutropenia. Il secondo studio (8) ha invece evidenziato una percentuale di risposta complessiva (completa+parziale) maggiore per Abelcet® (63%) rispetto ad Ambisome® (39%) (p=0.03). I dosaggi medi utilizzati erano 3 mg/kg per Abelcet® e 4 mg/kg per Ambisome® (intervallo di dosaggio 3-5 mg/kg per entrambi i farmaci).

Dal punto di vista della tollerabilità, Ambisome® è risultato meglio tollerato, in particolare per quanto riguarda l'incidenza di reazioni correlate all'infusione: il primo studio (7) ha presentato un'incidenza significativamente minore di brividi/tremori e febbre dopo il 1° giorno con Ambisome® (la premedicazione prima della prima dose non era consentita). Anche il secondo studio (8) ha presentato minor incidenza di effetti dovuti all'infusione per Ambisome®, ma solo di grado lieve-moderato. Solo uno studio ha mostrato, invece, minor incidenza di nefrotossicità (7), ma la maggior parte degli episodi era di grado lieve. Nessuna differenza si è osservata nel numero di pazienti che ha richiesto emodialisi (pochi in entrambi gli studi). Una maggiore incidenza di epatotossicità tra i pazienti che avevano ricevuto Ambisome® è stata osservata in uno studio (8). Non ci sono dati, invece, che suggeriscono una qualche

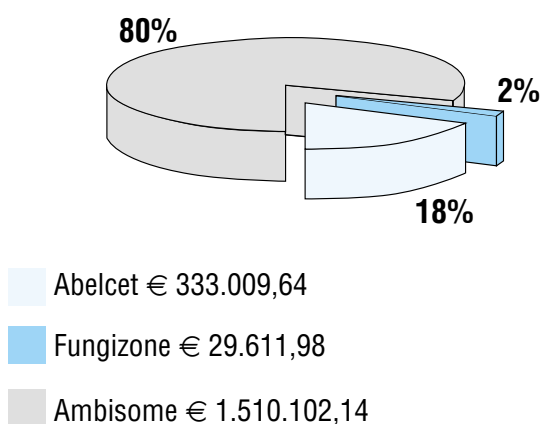
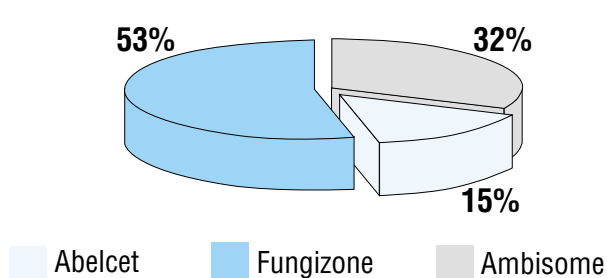
differenza nella probabilità di sviluppare resistenze o superinfezioni nei pazienti trattati con le varie formulazioni di amfotericina (6).

Infine, va evidenziata una notevole differenza tra le due formulazioni per quanto riguarda i costi. Confrontando i dosaggi equivalenti dei due farmaci, si osserva come il trattamento con Ambisome® costi più del doppio rispetto a quello con Abelcet® (tabella 1). Non è chiaro perché esista una così elevata disparità di prezzo, visto che non si sono rilevate differenze in termini di efficacia e sicurezza.

Le figure 1-2 mostrano la spesa ospedaliera sostenuta e le dosi consumate nel 2002 dalla Regione Veneto per le diverse formulazioni di amfotericina. Si può osservare una notevole differenza nei consumi dei tre prodotti, anche mettendo a confronto le diverse ASL (figura 3). Ciò significa che la scelta del farmaco da utilizzare in prima linea varia molto all'interno della nostra realtà regionale e non esiste una linea di condotta uniforme.

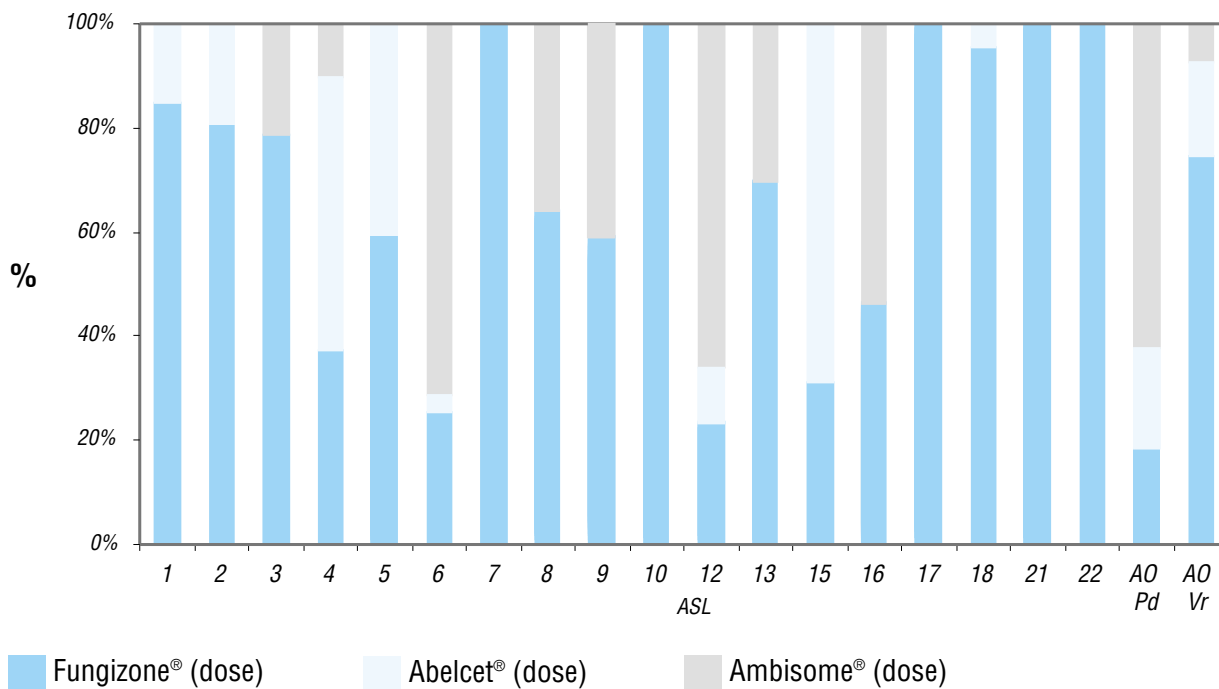
#### Le nuove alternative terapeutiche

Il dibattito scientifico relativo alla scelta tra le diverse formulazioni di amfotericina sin qui esposto dovrebbe essere, comunque, rivisto alla luce della recente introduzione in commercio di due nuovi farmaci antifungini: il voriconazolo e il caspofungin (i cui profili sono pubblicati nel presente bollettino). I nuovi farmaci hanno dimostrato una buona efficacia e tollerabilità rispetto ad amfotericina desossicolato o amfotericina in formulazioni lipidiche. Il

**Figura 1\*:** spesa per il 2002 in Veneto per le diverse formulazioni di amfotericina B

**Figura 2\*:** dosi somministrate nel 2002 in Veneto per le diverse formulazioni di amfotericina B


\*I dati sono stati forniti dall'Osservatorio regionale assistenza farmaceutica ospedaliera; i dati non sono pervenuti per 2 ASL.

§ Il numero di dosi è stato calcolato considerando i seguenti dosaggi/die per un paziente di 70 kg: Fungizone® 0.9 mg/kg/die; Abelcet® 5 mg/kg/die; Ambisome® 3 mg/kg/die.

**Figura 3\*:** dosi<sup>s</sup> consumate (%) per le varie ULSS delle 3 diverse formulazioni di amfotericina B

\*I dati sono stati forniti dall'Osservatorio regionale assistenza farmaceutica ospedaliera; i dati non sono pervenuti per 2 ASL.

§ Il numero di dosi è stato calcolato considerando i seguenti dosaggi/die per un paziente di 70 kg:

Fungizone® 0.9 mg/kg/die; Abelcet® 5 mg/kg/die; Ambisome® 3 mg/kg/die

voriconazolo ha dimostrato efficacia almeno sovrapponibile alle formulazioni di amfotericina e una tollerabilità migliore rispetto al trattamento di confronto; non mancano, comunque, effetti collaterali, in particolare alterazione della vista e fotofobia. Il farmaco ha mostrato, inoltre, una buona percentuale di successi in studi clinici o per uso compassionevole nei casi di infezioni fungine refrattarie ad altre terapie.

Il caspofungin si è dimostrato efficace nel trattamento dell'aspergillosi invasiva mediante, però, studi non controllati, in pazienti non responsivi o intolleranti ai trattamenti tradizionali (il farmaco presenta indicazione ministeriale "in seconda scelta"). Il farmaco si è dimostrato altrettanto efficace dell'amfotericina B nelle infezioni invasive da candida. Anche in questo caso il farmaco è risultato meglio tollerato del trattamento di confronto, con reazioni avverse di moderata intensità.

I costi dei due nuovi farmaci nelle formulazioni endovena risultano 25-30 volte superiori ad amfotericina B desossicolato; sono inferiori a quelli dell'amfotericina liposomiale (Ambisome®), mentre leggermente superiori rispetto ad Abelcet®. Il trattamento con voriconazolo per os risulta invece più conveniente rispetto ad Abelcet® (vedi pag.11). Nel caso di pazienti non responsivi ad amfotericina B, ci si deve attendere in futuro un passaggio ai nuovi farmaci antifungini che hanno dimostrato una buona efficacia e tollerabilità in questa tipologia di pazienti.

**In definitiva, dal punto di vista dell'efficacia, nessuna formulazione alternativa (lipidica, liposomiale, colloidale) presenta chiari vantaggi rispetto ad amfotericina convenzionale. Gli studi pubblicati non hanno, infatti, mostrato differenze in termini di mortalità. Le formulazioni lipidiche sono invece risultate più vantaggiose in termini di tossicità. Visto che l'uso di accorgimenti durante la somministrazione di amfotericina convenzionale permette di limitarne gli effetti tossici, per fare una valutazione più obiettiva sarebbero necessari studi clinici di confronto tra le formulazioni lipidiche e la convenzionale somministrata adottando questi accorgimenti (vedi box 1).**

**Non sono emerse differenze in termini di efficacia tra le due formulazioni in commercio in Italia (lipidica e liposomiale), ma tra le due Ambisome® sembrerebbe meglio tollerata.**

**Da un'analisi farmacoeconomica (5) è emerso che l'uso di Ambisome® non risulta più vantaggioso di amfotericina convenzionale in termini di costo-efficacia. Inoltre, poiché il rischio di nefrotossicità aumenta considerevolmente con l'aumentare della dose, della durata del trattamento e con l'uso concomitante di altri agenti nefrotossici, la strategia di utilizzare una formulazione lipidica è giustificabile solo in un paziente ad alto rischio.**

**La comunità scientifica si divide in due: da una parte, chi intende sostituire in ogni caso l'amfotericina convenzionale con le formulazioni lipidiche per la minore tossicità di queste ultime; dall'altra, chi intende limitare la sommi-**

nistrazione delle formulazioni alternative ai pazienti ad alto rischio di sviluppare nefrotossicità, per minimizzare i rischi controllando i costi (6).

A livello regionale, come si può ricavare dai dati di consumo, esiste una notevole variabilità nella scelta della formulazione di amfotericina. Questo è indice di un diverso approccio al problema da parte dei singoli clinici.

Bisogna, inoltre, tenere presente che sono recentemente usciti sul mercato due nuovi farmaci antifungini, di efficacia almeno sovrapponibile alle amfotericine ma di migliore tollerabilità, secondo quanto si evince dai dati fi-

nora pubblicati. La Regione Veneto ha definito delle schede di monitoraggio dell'uso di questi nuovi farmaci per poterne valutare il corretto impiego.

Sarebbe, pertanto, auspicabile adottare una linea di condotta uniforme. Dato l'elevato costo delle formulazioni lipidiche, si dovrebbe limitarne l'uso in prima linea ai pazienti ad alto rischio di sviluppare nefrotossicità con la formulazione convenzionale e definire linee guida per il trattamento dei pazienti non responsivi o intolleranti a quest'ultima.

---

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Agatha WK, et al. *J Pharma Pharmaceut Sci* 2003; 6(1): 67-83.
  2. Drugdex Micromedex 2003; vol. 117.
  3. Johansen HK, et al. *The Cochrane Library* 2003; vol.1.
  4. Walsh TJ, et al. *N Engl J Med* 1999; 340(10): 764-71.
  5. Cagnoni PJ, et al. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2476-83.
  6. Wingard JR, *Clin Infect Dis* 2002; 35: 891-5.
  7. Wingard JR, et al. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1155-63.
  8. Fleming RV, et al. *Leuk Lymphoma* 2001; 40 (5-6): 511-20.
-



# La discutibile amicizia tra medici e industria farmaceutica

È dedicato alla complessa relazione tra industrie farmaceutiche e camici bianchi il numero 7400 di *British Medical Journal* del 31 maggio 2003. A partire dalla copertina provocatoria, che ritrae cavia, serpi e maiali seduti attorno a una tavola imbandita.

Dagli articoli pubblicati emerge come lo stretto legame tra medici e industria del farmaco, fatto di penne in omaggio, pranzi gratuiti, conferenze sponsorizzate e vacanze lussuose, distorca l'informazione sanitaria. Mentre è auspicio comune che si torni a una relazione più distaccata tra le due parti, da cui possano trarre beneficio anche e soprattutto i pazienti (1).

Non si tratta di uno sterile attacco da parte degli autori nei confronti delle industrie farmaceutiche (IF). Anzi, queste sono chiamate a collaborare con ricercatori e medici, senza però far ricorso a subdoli stratagemmi. Dipingere un'industria mendace che corrompe medici innocenti è un'eccessiva semplificazione del problema. Non bisogna dimenticare infatti che, grazie all'attività dell'IF, sono nati farmaci fondamentali per la storia della medicina (2), tenendo comunque presente che, trattandosi di attività commerciali, finalità ultima delle IF rimane la vendita dei prodotti.

I medici, da parte loro, si sono ormai abituati ai doni dell'IF tanto da pretenderli, sebbene continuino a ritenersi immuni da questo tipo di seduzione. In sostanza, entrambi i partner avvertono la presenza di qualcosa di anomalo in questa relazione, ma non sembrano disposti a porvi rimedio.

Uno studio inglese ha dimostrato come le abitudini prescrittive vengano influenzate dai contatti con i rappresentanti dell'IF. I medici visitati con una certa frequenza dagli informatori farmaceutici sono più propensi a prescrivere nuovi farmaci, anche quando le condizioni cliniche non lo richiederebbero (3). Eppure non mancano esempi che dimostrano come l'informazione fornita ai medici dalle IF sia sistematicamente distorta. Tra questi, il caso dello studio ALLHAT sul trattamento dell'ipertensione, i cui risultati sono stati interpretati in maniera differente da alcuni *opinion leader* e dalle IF sulle riviste scientifiche accreditate (4). Neppure le riviste scientifiche sono immuni dal contatto ambiguo con l'industria. Molte di esse, infatti, sono viziate dalla pubblicità, veicolo di propaganda dell'IF. È anche vero, però, che molti giornali non sopravviverebbero senza l'aiuto degli sponsor. Inoltre, la ristampa degli articoli favorevoli all'IF costituisce un introito economico non indifferente per gli editori delle riviste stesse (5).

Un fatto da tenere ben presente è che spesso la contaminazione da parte dell'IF inizia già in fase di pianificazione degli studi cli-

nici, mentre è a questo livello che andrebbe preteso un rigore necessario ai fini della tutela dei pazienti.

I comitati etici (CE) rivestono un ruolo fondamentale nell'assicurare la validità dei protocolli di ricerca. Nell'articolo di Garattini e coll. sono state selezionate quattro problematiche fondamentali che devono essere esaminate criticamente dai CE: a) l'uso del placebo, pratica spesso non eticamente né scientificamente accettabile; b) gli studi di equivalenza e di non inferiorità, che stanno rimpiazzando gli studi di superiorità eticamente più corretti; c) la scelta del trattamento di confronto, che deve essere costituito dalla migliore alternativa disponibile per quell'indicazione, e i dosaggi scelti, che possono influenzare notevolmente la risposta; d) gli *end-point* clinici, che non devono essere né combinati né surrogati (6).

Da una recente revisione sistematica, tesa a valutare se i finanziatori delle ricerche influenzassero o meno i risultati delle ricerche stesse, è emerso che gli studi sponsorizzati dall'IF hanno una probabilità di dare risultati a favore dei propri prodotti quattro volte superiore agli studi finanziati con fondi di altro tipo.

E questo non a causa di un'inferiore qualità metodologica, bensì per *bias* sistematici presenti nelle ricerche promosse dall'IF (7).

Ci sono comunque altri modi con cui l'IF può influenzare le scelte mediche, per esempio finanziando le associazioni di pazienti o le *public relations company*, che altrimenti non riuscirebbero ad autosostenersi. Le IF sono infatti convinte che se i pazienti sapessero quanto beneficio può derivare dall'impiego dei loro farmaci, le vendite lieviterebbero.

Ma poiché la pubblicità diretta al paziente sui farmaci etici non è consentita per legge, le industrie cercano di informarli con mezzi alternativi (8). Spesso il portavoce scelto dall'IF è una persona dotata di alta credibilità (*opinion leader*, medico specialista etc.) e solo in apparenza privo di conflitti di interesse (9). Sono vari quindi gli stratagemmi che l'IF adotta per mascherare i suoi scopi reali.

L'American Medical Student Association si sta muovendo a favore di un'educazione indipendente e alla ricerca di una fonte di informazione sanitaria alternativa all'IF. Attraverso la campagna PharmFree, ha deciso di dire basta ai pasti gratuiti e agli eventi sponsorizzati dalle IF. Ha inoltre proposto una revisione del giuramento di Ippocrate, corretta in: "Prenderò decisioni mediche, senza accettare doni, denaro od ospitalità che creino un conflitto di interessi nella mia educazione, pratica, insegnamento o ricerca" (10).

Iniziative da conoscere e, magari, da prendere ad esempio.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Moynihan R. *BMJ* 2003; 326: 1189-92.
2. Bonaccorso S, Smith R. *BMJ* 2003; 326:1220.
3. Watkins C, et al. *BMJ* 2003; 326: 1178-9.
4. Liberati A, Magrini N. *BMJ* 2003; 326: 1156-7.
5. Smith R, *BMJ* 2003; 326: 1202.
6. Garattini S, et al. *BMJ* 2003; 326: 1199-201.
7. Lexchin J, et al. *BMJ* 2003; 326: 1167-70.
8. Herxheimer A. *BMJ* 2003; 326: 1208-10.
9. Burton B, Rowell A. *BMJ* 2003; 326: 1205-1207.
10. Moynihan R. *BMJ* 2003; 326: 1193-6.

## Scheda di farmacoepidemiologia relativa a farmaci antifungini (parte 1)

voriconazolo                       caspofungin

Unità operativa ..... Ospedale .....

Codice paziente ..... Numero cartella clinica ..... età ..... sesso .....

Data ricovero ..... Data inizio terapia con .....

**Diagnosi di infezione**                       sospetta                       certa

### Sede di infezione

infezione oro-faringea

infezione esofagea

polmonite

sepsi

primaria CVC correlata

primaria non CVC correlata

secondaria → focolaio di partenza .....

endocardite

su valvola nativa

su valvola protesica

febbre di n.d.d. in paziente ad alto rischio infettivo .....

endoftalmite

infezione SNC

infezioni vie urinarie

infezioni osteo-articolari

cute e tessuti molli

altra infezione .....

**Infezione documentata microbiologicamente**                       SI                       NO

Se SI, specificare .....

Organismo/i isolato/i .....

Sito di isolamento .....

Numero di colture eseguite/numero colture positive per sito ...../.....

Test per la ricerca dell'antigene capsulare per Cryptococco:

sangue                       SI                       NO

liquor                       SI                       NO

Ricerca su sangue del galattomannano per Aspergillus:

positivo                       SI                       NO

## Scheda di farmacoepidemiologia relativa a farmaci antifungini (parte 2)

### Chemiosensibilità del microrganismo trattato

fluconazolo	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> R	valore MIC .....
itraconazolo	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> R	valore MIC .....
voriconazolo	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> R	valore MIC .....
caspofungina	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> R	valore MIC .....
anfotericina	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> R	valore MIC .....

tipo di terapia  empirica  mirata

### Antifungini/eventualmente associati

Impiego del farmaco nel trattamento della infezione specificata. ....

- 1 scelta
- 2 scelta
- 3 scelta

se 2/3 scelta, antifungini usati in precedenza .....

.....

Motivazione della scelta  intolleranza ad altri antifungini attivi  
 fallimento clinico opzioni terapeutiche precedenti  
 prima scelta dal punto di vista clinico  
 prima scelta dal punto di vista farmacocinetico  
 altro .....

Impiego del farmaco in terapia sequenziale?  SI  NO

Paziente con insufficienza renale  SI  NO

Grado	<input type="checkbox"/> lieve	<input type="checkbox"/> medio	<input type="checkbox"/> grave
Clearance creatinina (mL/min)	50/80	10/50	< 10

## Scheda di farmacoepidemiologia relativa a farmaci antifungini

(da compilarsi a fine terapia)

Unità operativa ..... Ospedale .....

Codice paziente ..... Numero cartella clinica .....

Data fine terapia con .....

Data dimissione dall'Ospedale .....

Tempo totale di trattamento (giorni) .....

Rilevati Effetti collaterali?  SI  NO

Nausea/vomito	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Rash	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Diarrea	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Alterata visione	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Leucopenia	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Anemia	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Piastrinopenia	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Aumento creatinina	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Ipopotassiemia	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Aumento bilirubina	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Altri	<input type="checkbox"/>	giorno di terapia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sospensione?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

### Outcome clinico

Risposta clinica  SI  NO

## Scheda regionale di monitoraggio dell'utilizzo di atosiban

(sulla base delle Linee Guida sul Parto Pretermine redatte dal Collegio dei Primari Ginecologi del Veneto)

Ospedale..... Località..... Prov.....

Reparto..... A.S.L.....

Codice assistito..... N. cartella nosografica.....

Età paziente..... Data ricovero..... Data dimissione.....

Parità..... Età gestazionale.....

### Requisiti per l'impiego di Atosiban\*

Età gestazionale (compresa tra 24 e 32 settimane).....

Contrazioni uterine (regolari, della durata di 30 secondi ad una frequenza  $\geq 4$  ogni 30 minuti)

.....

Stato della cervice (dilatazione cervicale da 1 a 3 centimetri, oppure da 0-3 nelle nullipare e scomparsa del collo uterino  $\geq 50\%$ ).....

Test per la fibronectina fetale positivo.....

### Indicazioni alla terapia con Atosiban

Cardiopatía scompensata.....

Ipertensione polmonare ( $> 45$  mmHg).....

Ipertensione arteriosa (diastolica  $> 110$  mmHg).....

Accertata intolleranza alla ritodrina.....

Mancata risposta alla terapia con  $\beta$ -mimetici.....

### Terapia con Atosiban

Durata complessiva (ore)\*\*..... parto si  no

Durata del parto.....

Durata complessiva degenza.....

\*L'indicazione alla terapia con Atosiban richiede la presenza di tutti i requisiti e di almeno una delle indicazioni

\*\* Non deve superare le 48 ore

Lo specialista.....



Il presente Bollettino rientra tra le iniziative del Centro Regionale di Riferimento per il Farmaco  
Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco, istituita con Delibera Regionale n. 1829 del 13 luglio 2001  
e operante presso Servizio Farmacia - Ospedale Policlinico G. Rossi dell'Azienda Ospedaliera di Verona,  
Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona - Tel. 045.8074319 - Fax 045.8074074  
e-mail: [centro.informazione.farmaci@azosp.vr.it](mailto:centro.informazione.farmaci@azosp.vr.it)