



# INFORMAZIONE

BOLLETTINO DI

UNITÀ DI VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL FARMACO

anno II - n. 4 DICEMBRE 2003

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

### La redazione ha scelto per voi



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

### Farmaci inseriti

---

RISEDRONATO 24

### Farmaci non inseriti

---

LEVOSIMENDAN 16

TAMSULOSINA 28

### Farmaci inseriti con nota

---

ANAKINRA 2

BICALUTAMIDE 5

CLOPIDOGREL 8

FORMOTEROLO FUMARATO 10

FORMOTEROLO + BUDESONIDE 11

PEGINTERFERONE ALFA-2A 20

PEGINTERFERONE ALFA-2B 20

### La redazione ha scelto per voi

---

I FACILI SUCCESSI  
DEGLI END POINT COMPLESSI 31

**ANAKINRA**data valutazione **27.05.03****Specialità:** Kineret® (Amgen)**Forma farmaceutica:** 7 siringhe preriempite 100 mg/0,67 ml

Prezzo: € 220,85 ex factory

Prezzo da banca dati Farmadati dicembre 2003

**Codice ATC:** L04AA14**Categoria terapeutica:** farmaci antineoplastici e immunomodulatori-sostanze ad azione immunomodulante**Fascia di rimborsabilità:** H**Indicazioni ministeriali:** è indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi dell'artrite reumatoide, usato in associazione con metotrexato nei pazienti con risposta inadeguata al solo metotrexato.**Decisioni della CTR:** farmaco INSERITO IN PTORV nella categoria 24 – Antiartrici**Nota PTORV:** il farmaco deve essere utilizzato e prescritto solamente dai centri specializzati riconosciuti dalla Regione, secondo il protocollo Antares. La Commissione rivaluterà i farmaci alla fine dello studio.**Commenti:** benchè il ruolo del farmaco nel trattamento dell'artrite reumatoide sia ancora da stabilire chiaramente, la Commissione ritiene opportuno inserirlo momentaneamente quale molecola facente parte del monitoraggio del progetto Antares.**ANALISI DELLA LETTERATURA**

Anakinra è un antagonista competitivo (privo di azione agonista) dei recettori dell'Interleukina 1 (IL-1), recentemente introdotto in commercio in Italia per il trattamento dell'artrite reumatoide ed inserito nel monitoraggio del progetto ANTARES.

Anakinra viene prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante utilizzando *E. coli* come sistema di espressione.

Il farmaco inibisce l'attività dell'Interleukina 1a e 1b, che sono considerati mediatori importanti del processo infiammatorio e della degradazione delle articolazioni associati all'artrite reumatoide (1).

Viene somministrato giornalmente per via sottocutanea e le concentrazioni plasmatiche raggiungono il picco dopo 3-7 ore. La biodisponibilità dopo iniezione sottocutanea è del 95%; la metabolizzazione avviene prevalentemente per via renale (2).

Anakinra è stato registrato mediante procedura centralizzata dall'EMA per il trattamento di segni e sintomi dell'artrite reumatoide **in combinazione** con metotrexato in pazienti che non hanno risposto adeguatamente a metotrexato da solo (1).

**Efficacia clinica****Monoterapia**

Uno **studio randomizzato, in doppio cieco verso placebo di fase II** ha valutato l'efficacia e la sicurezza di anakinra

in 472 pazienti con artrite reumatoide (RA). Ogni farmaco che modifica il decorso della malattia (DMARDs) somministrato era stato sospeso almeno 6 settimane prima dell'arruolamento e i pazienti erano esclusi dall'arruolamento in caso di mancanza di efficacia o di tossicità di 3 o più DMARDs (3).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno dei seguenti 4 trattamenti: placebo o anakinra ai dosaggi giornalieri di 30 mg, 75 mg, 150 mg in singola somministrazione giornaliera sottocute.

La misura di efficacia primaria è stata definita come miglioramento del 20% nel punteggio composito dell'American College of Rheumatology (ACR<sub>20</sub>). È stato valutato il miglioramento anche secondo i criteri di Paulus. Sono state definite inoltre misure di efficacia secondarie tra cui il cambiamento dal baseline nel numero di articolazioni gonfie e doloranti/deboli, valutazione dello sperimentatore e del paziente dell'attività della patologia, punteggio del dolore su scala analogica, durata della rigidità mattutina, punteggio nel Questionario di Valutazione della Salute (HAQ), livelli di proteina C reattiva e VES.

Alla 24<sup>a</sup> settimana il 43% dei pazienti randomizzati al dosaggio 150 mg/die ha risposto al trattamento secondo i criteri ACR<sub>20</sub> (p=0.014 rispetto al gruppo placebo) e il 44% ha anche soddisfatto (miglioramento del 20%) i criteri di Paulus (p=0.0003). Il dosaggio maggiore di anakinra ha inoltre migliorato significativamente tutti i parametri secondari.

Il numero di pazienti che ha interrotto il trattamento per mancanza di efficacia è risultato maggiore nel gruppo placebo; la sospensione per effetti collaterali è stata maggiore nel gruppo anakinra 150 mg/die rispetto agli altri gruppi. Il più frequente evento avverso verificatosi è stato la reazione nel sito di iniezione (50%, 73%, 81% rispettivamente a dosaggi crescenti di anakinra). Queste reazioni erano generalmente moderate e transitorie. Si sono verificate anche infezioni prevalentemente a carico dell'apparato respiratorio (15-17% con anakinra e 12% con placebo), neoplasie (non considerate correlate con il farmaco in studio) e neutropenia (3 casi con anakinra).

Trecentonove dei 345 pazienti che hanno completato questo studio hanno proseguito il trattamento.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere iniezioni sottocute di anakinra (30 mg, 75 mg o 150 mg) una volta al giorno (4).

I pazienti che avevano ricevuto anakinra per le prime 24 settimane hanno continuato a ricevere lo stesso dosaggio, mentre quelli che avevano ricevuto placebo sono stati randomizzati ad uno dei tre dosaggi già utilizzati.

L'efficacia è stata valutata alla 48<sup>a</sup> settimana usando il punteggio composito dell'American College of Rheumatology (ACR<sub>20</sub>) (parametro di efficacia primario), una serie di parametri secondari sovrapponibili a quelli misurati nella prima fase dello studio e le radiografie di mani e polsi (alla 24<sup>a</sup> e 48<sup>a</sup> settimana).

La risposta in termini di ACR<sub>20</sub> (misura primaria di efficacia) alla 48<sup>a</sup> settimana si è mantenuta simile rispetto alla 24<sup>a</sup> settimana nei pazienti che avevano ricevuto anakinra durante la prima fase dello studio, mentre è aumentata significativamente nei pazienti che avevano ricevuto precedentemente il placebo.

La valutazione radiologica ha dimostrato un significativo miglioramento della malattia sia dopo 24 che 48 settimane di trattamento con anakinra.

Durante il periodo di estensione il 29% dei pazienti ha interrotto il trattamento, di cui il 15% per mancanza di efficacia e l'8% per eventi avversi. L'evento avverso verificatosi con maggiore frequenza è stato la reazione nel sito di iniezione.

#### *Terapia di associazione*

Uno **studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo** ha valutato l'efficacia e la sicurezza di anakinra in associazione a metotrexato in 419 pazienti con artrite reumatoide attiva. I pazienti erano eleggibili se avevano ricevuto metotrexato per almeno sei mesi consecutivi e dosaggi costanti per almeno 3 mesi prima di entrare nello studio (5).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere in aggiunta a metotrexato (15-25 mg/settimana) placebo o anakinra (0.04, 0.1, 0.4, 1.0, 2.0 mg/kg/die sottocute) per 24 settimane.

L'end-point primario è stato la percentuale di pazienti che rientrava nei criteri di miglioramento ACR<sub>20</sub> alla 12<sup>a</sup> settimana. Parametri di efficacia secondaria includevano la risposta ACR<sub>20</sub> alla settimana 24<sup>a</sup>, la risposta ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> alle settimane 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup>, il mantenimento della ri-

sposta ACR<sub>20</sub> ed i miglioramenti dei criteri che compongono il punteggio ACR.

L'analisi di efficacia primaria è stata effettuata sulla popolazione "intention to treat".

Alla 12<sup>a</sup> settimana di trattamento una risposta ACR<sub>20</sub> statisticamente significativa è stata riscontrata per i dosaggi 1 mg/kg/die (46%, p=0.001) e 2 mg/kg/die (38%, p=0.007). La risposta a 24 settimane rispetto al placebo si è mantenuta statisticamente superiore nel dosaggio 1 mg/kg/die (p=0.018).

Alla 12<sup>a</sup> settimana i cambiamenti rispetto al baseline nei singoli parametri che compongono l'ACR<sub>20</sub> sono risultati per la maggior parte statisticamente significativi per i dosaggi 1 e 2 mg/kg/die.

I pazienti che hanno interrotto lo studio sono stati il 18.9% nel gruppo placebo e dal 16.2 al 26.4% nei diversi gruppi trattati con anakinra. Per eventi avversi hanno sospeso il trattamento soprattutto i pazienti randomizzati ai dosaggi più elevati di farmaco.

Hanno invece sospeso il trattamento per mancanza di efficacia soprattutto i pazienti trattati con il dosaggio più basso. La reazione nel sito di iniezione è stato anche in questo studio l'evento avverso più frequente nei gruppi trattati con anakinra.

Altri eventi avversi, verificatisi con la stessa frequenza rispetto al placebo, sono stati mal di testa, infezioni del tratto respiratorio superiore e sinusite, mentre il dolore addominale è stato riportato più frequentemente nel gruppo anakinra (6%) rispetto al placebo (1%). Cinque pazienti trattati con anakinra hanno sospeso il trattamento per leucopenia: l'evento non è risultato dose correlato.

**Uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo**, ha arruolato 501 pazienti a ricevere anakinra 100 mg/die o placebo in aggiunta alla terapia con metotrexato. La valutazione alla 24<sup>a</sup> settimana ha dimostrato una risposta significativamente superiore nei pazienti trattati con anakinra non soltanto secondo i valori ACR<sub>20</sub>, ma anche secondo i valori ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> (miglioramento dei valori previsti del 50 e 70% rispettivamente) (1).

#### *Tollerabilità*

Uno **studio, controllato, randomizzato in doppio cieco vs placebo**, ha valutato la sicurezza del farmaco in un'ampia popolazione di pazienti con artrite reumatoide, selezionati in modo che le loro caratteristiche si avvicinassero a quelle che si osservano nella normale pratica clinica.

Ai pazienti era concesso di utilizzare farmaci antiinfiammatori non steroidei (NSAID<sub>s</sub>), corticosteroidi e DMARD<sub>s</sub> (ad eccezione degli inibitori del tumor necrosis factor [TNF]) da soli o in combinazione.

Millequattrocentoquattordici pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in rapporto 4:1, anakinra 100 mg per iniezione sottocute o placebo (6).

Il 79% dei pazienti ha completato i primi 6 mesi di trattamento in doppio cieco. Lo studio era stato, infatti, disegnato con una prima fase di 6 mesi in doppio cieco e una successiva fase in aperto di trattamento con anakinra 100 mg

per i rimanenti 30 mesi. L'attuale pubblicazione riporta i risultati dei primi 6 mesi di trattamento.

L'incidenza di eventi avversi seri è risultata simile per i due trattamenti, mentre infezioni serie (in particolare polmoniti ed infezioni ossee o articolari) si sono verificate con maggior frequenza nel gruppo anakinra (2.1% vs 0.4%) (p=0.068).

Un maggior numero di pazienti in trattamento con anakinra ha interrotto anticipatamente lo studio per eventi avversi (13.4% per anakinra e 9.2% per placebo).

Nel Febbraio 2003 la ditta produttrice, in accordo con il Ministero della Salute, ha diffuso una nota informativa relativa all'aumento del rischio di infezioni gravi e di neutropenia in pazienti trattati contemporaneamente con anakinra ed etanercept. Il dato proviene da uno studio clinico controllato di associazione, che peraltro non ha evidenziato alcun beneficio terapeutico della combinazione.

Nella nota si segnala, inoltre, che la sicurezza e l'efficacia di anakinra somministrato contemporaneamente ad antagonisti del TNF diversi da etanercept non è stata stabilita: non è pertanto raccomandata la somministrazione concomitante di anakinra e di antagonisti del TNF $\alpha$ .

**In conclusione, anakinra è stato studiato fino ad oggi solo come trattamento di seconda scelta, quando l'uso di metotrexato da solo non risulta più efficace.**

**Uno studio di confronto con placebo in pazienti DMARDs naïve o precedentemente trattati con DMARDs, ha dimostrato un miglioramento in termini di punteggio composito dei parametri che compongono l'ACR<sub>20</sub>. Non è stato possibile dimostrare chiaramente se anakinra in monote-**

**rapia fosse realmente efficace nei pazienti non responsivi ai DMARDs.**

**Quando somministrato in associazione a metotrexato, si è evidenziato un miglioramento dei parametri ACR<sub>20</sub> rispetto al solo metotrexato; è da valutare quanto a lungo si mantenga tale beneficio.**

**Mancano studi comparativi verso infliximab ed etanercept, inibitori del TNF $\alpha$  attualmente autorizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide.**

**Poiché ad oggi non sono stati effettuati studi comparativi di anakinra in monoterapia verso un trattamento attivo di scelta (es. metotrexato) il CPMP (Committee for Medicinal Products) non ha considerato accettabile approvare l'indicazione "in prima linea in monoterapia".**

**Unica indicazione approvata risulta quindi l'uso nell'artrite reumatoide in combinazione con metotrexato in pazienti non adeguatamente controllati con metotrexato da solo.**

**Negli studi clinici fino ad ora condotti il farmaco è risultato sufficientemente tollerato e l'evento avverso più comune è stato irritazione nel sito di iniezione. Si sono verificati anche rari casi di neutropenia.**

**Il rischio di infezioni gravi e di neutropenia è risultato invece aumentato in pazienti trattati contemporaneamente con anakinra ed etanercept: l'uso in associazione con inibitori del TNF $\alpha$  è pertanto controindicato.**

**Il ruolo terapeutico ed il profilo di tollerabilità di anakinra sono ancora incerti e dovranno essere confermati da studi di confronto verso inibitori del TNF $\alpha$  e dal monitoraggio di lungo periodo sul mantenimento degli effetti e sulla tollerabilità.**

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Emea Scientific Discussion. KINERET® (anakinra). CPMP/120/02; 2002.
- 2 Drugdex Micromedex, Vol. 116, 2003.
- 3 Bresnihan B, et al. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (12): 2196-2204.

- 4 Nuki G, et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (11): 2838-2846.
- 5 Cohen S, et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (3): 614-624.
- 6 Fleischmann R, et al. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (4): 927-934.

#### COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO RACCOMANDATO	COSTO (per anno di trattamento)
Anakinra	100 mg/die (365 fl/anno)	€ 11.170,28*
Etanercept	25 mg/2 settimana (104 fl/anno)	€ 13.266,50*
Infliximab	3 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 quindi 3 mg/kg ogni 8 settimane (8 somministrazioni in totale; 16-24 fl/anno)	€ 7.943,84 – 11.915,76*
Leflunomide	100 mg/die per 3 giorni (dose d'attacco) quindi 10-20 mg/die	€ 488,79 – 669,79*
Metotrexato	7.5 – 15 mg/settimana (3-6 cpr/settimana)	€ 15,60 – 31,20 <sup>§</sup>

\*Prezzo ex factory IVA esclusa

§ Prezzo al pubblico al 50%

**BICALUTAMIDE**

data valutazione 26.03.03

**Specialità:** Casodex® (Astrazeneca)**Forma farmaceutica:** 28 cpr 50 mg  
28 cpr 150 mg

Prezzo: € 207,98

€ 614,55

Prezzo da banca dati Farmadati dicembre 2003

**Codice ATC:** L02BB03**Categoria terapeutica:** antagonisti ormonali e sostanze correlate – Antiandrogeni**Fascia di rimborsabilità:** A**Indicazioni ministeriali:**

Formulazione da 50 mg: trattamento del carcinoma della prostata in fase avanzata in associazione con LHRH analoghi o castrazione chirurgica;

Formulazione da 150 mg: trattamento in monoterapia di pazienti affetti da carcinoma prostatico non metastatico come terapia ormonale di prima scelta o per prevenire le ricadute di malattia dopo trattamento con intento curativo. Trattamento in monoterapia di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico per il quale la castrazione chirurgica o farmacologica non è indicata o accettabile.

**Decisioni della CTR:** INSERIMENTO CON NOTA nella categoria 01.05.04 – Ormoni prevalentemente usati per la terapia antitumorale – Antagonisti ormonali.**Nota PTORV:** in monoterapia alla dose di 150 mg. In associazione con un LHRH analogo, alla dose di 50 mg, è da riservare a pazienti con comprovata intolleranza gastrointestinale alla flutamide.**Commenti:** la Commissione osserva che l'efficacia di bicalutamide è del tutto sovrapponibile a quella della flutamide con un diverso profilo di tollerabilità. Bicalutamide risulta più costosa rispetto a flutamide.**ANALISI DELLA LETTERATURA**

La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo puro che inibisce gli effetti stimolatori del testosterone e dei suoi metaboliti, mediante inibizione competitiva del recettore.

Il farmaco è registrato nel trattamento in monoterapia del carcinoma della prostata non metastatico, come prima scelta o per prevenire le ricadute di malattia dopo trattamento con intento curativo. È anche indicato nel tumore della prostata metastatico, nei pazienti per i quali la castrazione chirurgica o farmacologica non è indicata o accettabile.

Bicalutamide viene assorbita lentamente dal tratto gastrointestinale e si lega per il 96% alle proteine plasmatiche. Presenta una lunga emivita (fino a 10 giorni allo steady state). La metabolizzazione è prevalentemente epatica (1).

**Efficacia clinica e tollerabilità***Monoterapia nel carcinoma della prostata non metastatico***Uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato verso placebo**, ha valutato l'efficacia della bicalutamide come terapia immediata da sola o come adiuvante al trattamento con intento curativo, in pazienti con tumore della prostata localizzato o localmente avanzato (2).

Lo studio ha arruolato 3603 uomini, che sono stati randomizzati a ricevere bicalutamide 150 mg/die (n=1798) o placebo (n=1805) per 5 anni o fino a progressione della malattia. Il 64% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto ad un trattamento con intento curativo (prostatectomia 44%, radioterapia 18%, prostatectomia e radioterapia 2%), il 36% era stato semplicemente monitorato. Gli obiettivi primari dello studio sono stati la valutazione della sopravvivenza libera da progressione e la tollerabilità. Gli obiettivi secondari hanno incluso la sopravvivenza totale ed il tempo al raddoppiamento del PSA. La progressione è stata di norma determinata mediante scintigrafia ossea, anche se è stata pure rilevata mediante altre misurazioni oggettive come RMN o TAC.

Al follow-up mediano di 2.6 anni i pazienti trattati con bicalutamide hanno mostrato una sopravvivenza libera da progressione significativamente superiore rispetto a quelli del gruppo placebo (progressione del 10.1% nel gruppo della bicalutamide e del 16.2% nel gruppo placebo;  $p < 0,0001$ ).

Al termine dello studio, i dati sulla sopravvivenza totale risultavano troppo precoci per poter definire un qualsiasi vantaggio, con una mortalità totale complessiva del 7.2%. Per quanto riguarda gli eventi avversi, i più frequenti era-

no correlati all'azione farmacologica del farmaco: ginecomastia associata a dolore mammario (47.5% dei casi), ginecomastia da sola (17.4%), dolore mammario da solo (17.6%) e vampate di calore (9.3%).

Lo studio descritto rientra nel programma internazionale "Early prostate cancer program" che sta valutando l'efficacia della bicalutamide come terapia immediata da sola o come adiuvante al trattamento con intento curativo in pazienti con tumore della prostata localizzato o localmente avanzato.

Il programma consiste di 3 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo tuttora in corso. La prima analisi dei dati, disponibile per 8113 pazienti (4052 randomizzati a bicalutamide) ad un follow up medio di 3 anni, ha evidenziato una riduzione del rischio relativo di progressione del 42% (9% vs 13.8%) a favore della bicalutamide rispetto al placebo. La differenza era statisticamente significativa in due dei tre studi. I dati di sopravvivenza complessiva non sono disponibili (3).

Un **secondo studio** ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di bicalutamide 150 mg vs castrazione in pazienti con carcinoma prostatico non metastatico, precedentemente non trattato. Quattrocentottanta pazienti con patologia allo stadio T3/T4 non metastatico, arruolati in due studi clinici che presentavano medesimo disegno, sono stati randomizzati a ricevere bicalutamide per os 150 mg/die oppure castrazione (orchietomia bilaterale o goserelina acetato 3.6 mg ogni 28 giorni) in rapporto di 2:1. I risultati dello studio sono stati pubblicati dopo follow up di 4 e di 6.3 anni. L'analisi combinata di sopravvivenza a 4 anni ha evidenziato una sostanziale equivalenza di bicalutamide rispetto alla castrazione (30.9% di morti vs 30.3% rispettivamente); il tempo alla progressione è risultato significativamente superiore a favore di bicalutamide in uno studio, a favore della castrazione nell'altro.

Questo risultato "neutro" è stato confermato dai dati di follow up a 6 anni (mortalità del 56%) che non hanno evidenziato differenze in termini di sopravvivenza globale o tempo alla progressione tra i 2 gruppi. Relativamente all'analisi dei parametri della qualità della vita misurati a 12 mesi, bicalutamide si è dimostrata migliore per i parametri dell'interesse sessuale ( $p=0.029$ ) e capacità fisiche ( $p=0.046$ ) (4-5).

La monoterapia con bicalutamide è risultata ben tollerata. L'incidenza complessiva di eventi avversi è risultata simile nei due gruppi con un'incidenza maggiore di vampate di calore nel gruppo randomizzato alla castrazione (50% vs 13% gruppo bicalutamide), dolore mammario (40.1%) e ginecomastia (49.4%) nel gruppo trattato con bicalutamide (5).

Un **terzo studio** ha valutato l'efficacia di bicalutamide in monoterapia verso il blocco androgenico massimo (MAB), nel trattamento di pazienti con carcinoma prostatico avanzato (6).

Duecentoventi pazienti non trattati precedentemente, con malattia comprovata istologicamente allo stadio C e D secondo "l'American Urological Association Staging

System", sono stati randomizzati a ricevere bicalutamide 150 mg/die o goserelina 3.6 mg in iniezione depot ogni 28 giorni + flutamide 750 mg/die (MAB).

Dopo progressione della malattia, i pazienti in trattamento con bicalutamide sono stati assegnati alla castrazione (trattamento con goserelina oppure castrazione chirurgica).

L'end-point primario è stato la sopravvivenza complessiva. End-point secondari erano invece la risposta al trattamento (definita come la percentuale di pazienti in cui il valore di PSA, Prostate-Specific Antigen, anormale al baseline, rientra nella norma) e la progressione della malattia.

Al momento dell'analisi (tempo medio di follow up 38.7 mesi; range 1-60 mesi), 89 pazienti erano morti, 129 presentavano progressione della malattia. Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative né nella sopravvivenza complessiva, né nel tempo libero da progressione e nella percentuale di pazienti che hanno risposto al trattamento.

Un trend di sopravvivenza favorevole a bicalutamide si è osservato nei pazienti con patologia allo stadio C, favorevole per il trattamento MAB nei pazienti con malattia allo stadio D.

Per quanto riguarda la tollerabilità, una percentuale maggiore di pazienti ha presentato eventi avversi seri nel gruppo MAB (28.5%) rispetto a bicalutamide (17.6%) (differenza non significativa). Diarrea e vampate di calore si sono manifestate più frequentemente nel gruppo MAB, mentre la ginecomastia è stata più comune nei pazienti trattati con bicalutamide. Un numero maggiore di pazienti nel gruppo MAB ha interrotto il trattamento a causa degli effetti collaterali (13.4% vs 4.6%;  $p=0.04$ ). Per quanto riguarda la funzione sessuale, un numero minore di pazienti trattati con bicalutamide ha accusato perdita di libido e disfunzione erettile. Un trend favorevole per bicalutamide è stato osservato sulla valutazione della qualità della vita.

#### *Terapia in associazione con LHRH analoghi*

Un **quarto studio** ha valutato efficacia e tollerabilità di bicalutamide e flutamide in combinazione con gli analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine (LHRH-A), in pazienti con carcinoma prostatico metastatico (stadio D2) (7).

Lo studio era randomizzato, in doppio cieco per la terapia antiandrogena, in aperto per LHRH-A. Ottocentotredici pazienti sono stati assegnati a ricevere bicalutamide (50 mg/die) o flutamide (250 mg/tid) in rapporto 1:1, in associazione a goserelina acetato (3.6 mg ogni 28 giorni) o leuprolide acetato (7.5 mg ogni 28 giorni) in rapporto 2:1. End-point valutati sono stati il tempo alla progressione e la sopravvivenza ad un tempo medio di follow up di 160 settimane. Non si sono evidenziate differenze in termini di tempo alla progressione e sopravvivenza tra bicalutamide + LHRH-A e flutamide + LHRH-A. Per quanto riguarda la tollerabilità, l'evento avverso che si è verificato con maggiore incidenza è rappresentato dalle vampate di calore; il gruppo trattato con bicalutamide ha mostrato una maggiore incidenza di ematuria (12% vs 6%;

p=0.007) sebbene nessun paziente abbia interrotto il trattamento per questa causa, mentre il gruppo in trattamento con flutamide ha mostrato una maggior incidenza di diarrea (26% vs 12%; p<0.001).

**Nel carcinoma della prostata localizzato o localmente avanzato, bicalutamide si è dimostrata superiore al placebo nel prolungare la sopravvivenza libera da malattia; non è ancora noto se questi effetti si traducano in un aumento della sopravvivenza totale.**

**Nel carcinoma prostatico avanzato il confronto di bicalutamide con la castrazione chirurgica o farmacologica (mediante goserelina) non ha dimostrato vantaggi per il**

**farmaco sulla sopravvivenza globale a 4 e 6 anni. Gli effetti collaterali sono risultati frequenti, anche se diversi con entrambi i trattamenti (ginecomastia e dolore mammario con bicalutamide, vampate con la castrazione).**

**Nel carcinoma prostatico metastatico, bicalutamide in associazione a LHRH-A si è dimostrato sovrapponibile a flutamide in associazione a LHRH-A relativamente a tempo di progressione della malattia e sopravvivenza. Gli effetti collaterali, di diversa tipologia, si sono manifestati con frequenza simile nei due gruppi. La monosomministrazione giornaliera può rappresentare un vantaggio in termini di compliance rispetto a flutamide.**

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Drugdex Micromedex, Vol. 118; 2003.
- 2 Wirth M, et al. *Urology* 2001; 58 (2): 146-151.
- 3 See WA, et al. *J Urol* 2002; 168 (2): 429-435.
- 4 Iversen P, et al. *Urology* 1998; 51 (3): 389-396.

- 5 Iversen P, et al. *J Urol* 2000; 164: 1579-1582.
- 6 Boccardo F, et al. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2027-2038.
- 7 Schellhammer PF, et al. *Urology* 1997; 50 (3): 330-336.

#### COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE	COSTO/DIE
Bicalutamide	50-150 mg/die	€ 7,43-21,95
Ciproterone	200-300 mg/die	€ 3,75-5,63
Flutamide	750 mg/die	€ 2,60

Prezzi da banca dati Farmadati dicembre 2003

**CLOPIDOGREL**

data prima valutazione 04.12.02  
data seconda valutazione 12.11.03

**Specialità:** Plavix® (Bristol-M.Squibb)  
Iscover® (Sanofi-Synthelabo)

**Forma farmaceutica:** 28 cpr 75 mg

Prezzo: € 65,15

Prezzo da banca dati Farmadati dicembre 2003

**Codice ATC:** B01AC04

**Categoria terapeutica:** Antitrombotici – antiaggreganti piastrinici esclusa l'eparina

**Fascia di rimborsabilità:** A/C

**Indicazioni ministeriali:**

- Classe A: pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q) in associazione ad ASA - piano terapeutico (rinnovabile a sei mesi per un massimo di 12 mesi) dei Centri specializzati universitari e delle aziende sanitarie, individuate dalle Regioni o dalle Province autonome di Trento e Bolzano con doppia via di distribuzione
- Classe C: per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti affetti da ictus ischemico (verificatosi da 7 giorni a meno di 6 mesi), infarto miocardico (verificatosi da pochi giorni a meno di 35 giorni) o arteriopatia obliterante periferica comprovata.

**Decisioni della CTR:** INSERITO nel PTORV unicamente per l'indicazione in classe A.

**Nota PTORV:** per pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q) in associazione ad ASA su prescrizione dei Centri autorizzati dalla Regione e presentazione del Piano Terapeutico anche intraospedaliero (rinnovabile a sei mesi per un massimo di dodici mesi). Nella Regione sono stati autorizzati come Centri autorizzati le U.O. di cardiologia con UTIC e con laboratorio di Emodinamica Interventistica e/o U.O. di Cardiologia (senza laboratorio di Emodinamica in situ) strettamente connesse ad una delle predette unità attraverso un protocollo di trattamento interventistico certificato dalla competente Direzione Sanitaria (vd. pag. 35).

**Commenti:** la Commissione, pur ritenendo necessari ulteriori approfondimenti sul profilo del farmaco, ritiene opportuno inserire il farmaco in PTORV per la sindrome coronarica acuta in associazione ad ASA, indicazione per la quale si è dimostrato più efficace dell'ASA da solo nei pazienti a rischio più elevato.

**ANALISI DELLA LETTERATURA**

Clopidogrel è un antiaggregante piastrinico appartenente alla classe delle tienopiridine, che agisce da antagonista irreversibile del recettore per l'adenosindifosfato (ADP) presente sulla superficie della membrana piastrinica. Il farmaco blocca l'attivazione piastrinica dovuta al legame dell'ADP, occupando in modo irreversibile il sito sul recettore e impedendo l'attivazione del complesso GpIIb-IIIa, il principale recettore per il fibrinogeno presente sulla superficie piastrinica.

L'azione farmacologica inizia dopo 2 ore dall'assunzione orale, raggiunge il massimo dopo 3-7 giorni di assunzioni giornaliere e prosegue per circa 7-10 giorni dopo la sospensione del trattamento.

L'efficacia di clopidogrel è stata testata nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari (1) e in pazienti con sindrome coronarica acuta (2).

*Prevenzione secondaria*

Uno **studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco,**

che ha portato il farmaco alla registrazione (CAPRIE,1), ha valutato l'efficacia e la sicurezza di clopidogrel (75 mg/die) vs ASA (325 mg/die) su 19.185 pazienti con storia recente di ictus ischemico, infarto miocardico o vasculopatia periferica documentata. L'ipotesi fondante del trial era una maggior efficacia relativa di clopidogrel di circa il 12%. La durata del trattamento è andata da un minimo di 1 anno a un massimo di 3 anni. Il tempo medio di follow up è stato di 1.91 anni. Da un'analisi "intention to treat" il rischio annuale di ictus ischemico, infarto miocardico o morte vascolare (outcome primario) per il gruppo trattato con clopidogrel è stato del 5.32% vs il 5.83% del gruppo trattato con ASA (p= 0.043). Il rischio assoluto si è ridotto dello 0.51%, il rischio relativo del 8.7%, percentuale questa nettamente inferiore a quella inizialmente ipotizzata. Se ai criteri primari di valutazione dell'efficacia si aggiunge l'amputazione maggiore, la differenza tra clopidogrel e ASA non è più statisticamente significativa.

Anche i due end point costituiti dalla morte per cause vasco-

lari e morte per tutte le cause non presentano differenze statisticamente significative.

In un'analisi per sottogruppi il vantaggio maggiore sembra evidente per pazienti con malattia periferica vascolare con percentuali di eventi negativi per anno di 3.71% per clopidogrel vs 4.86% per ASA (23.8% di riduzione del rischio relativo;  $p=0.0028$ ). In pazienti con infarto miocardico invece ASA è risultato più efficace rispetto a clopidogrel con una percentuale di eventi annui del 4.84% vs 5.03% rispettivamente (3.7% di riduzione di rischio relativo con ASA;  $p=0.66$ ). Tuttavia, tali analisi per sottogruppi non erano pianificate a priori e un successivo test di eterogeneità ha rivelato che tali differenze potrebbero essere spurie.

Non si sono evidenziate grandi differenze in termini di sicurezza tra i due trattamenti. Gli eventi avversi maggiormente segnalati nei due gruppi trattati con clopidogrel e ASA sono stati rash (0.26% vs 0.10%;  $p=0.017$ ), diarrea (0.23% vs 0.11%;  $p=0.08$ ), disturbi gastrointestinali (0.97% vs 1.22%;  $p=0.096$ ), emorragia intracranica (0.33% vs 0.47%;  $p=0.23$ ), emorragia gastrointestinale (0.52% vs 0.72%;  $p=0.05$ ).

È da sottolineare che la dose scelta per ASA (325 mg) in questo studio differisce notevolmente da quella comunemente utilizzata per questo scopo (100 mg/die)(3).

#### *Sindromi Coronariche Acute*

L'efficacia e la sicurezza di un trattamento immediato e prolungato con clopidogrel in associazione ad ASA nella sindrome coronarica acuta senza innalzamento del segmento ST sono state valutate in uno **studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo** (CURE, 2) che ha arruolato 12.562 pazienti. Entro 24 ore dall'insorgere dei sintomi i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi a ricevere, oltre alla terapia standard con ASA (da 75 a 325 mg/die), clopidogrel (300 mg come dose di carico, seguiti da 75 mg/die) o placebo. La terapia si è protratta – in media – per 9 mesi.

I criteri di inclusione iniziali, che prevedevano la possibilità di arruolare pazienti con semplice storia di malattia coronarica, ma senza nuove variazioni all'ECG, sono stati modificati successivamente all'analisi ad interim a causa di una frequenza inferiore di eventi rispetto all'atteso. I nuovi criteri prevedevano l'arruolamento dei soli pazienti che presentassero all'ECG segni di nuova ischemia o con un aumento dei markers cardiaci. Di conseguenza, la popolazione arruolata presentava un **rischio più elevato** di progressione verso l'infarto o la morte rispetto alla normale popolazione di pazienti con sindrome coronarica senza elevazione del segmento ST. Queste modifiche condussero ad aumentare il numero di pazienti da arruolare da 9.000 a 12.000.

Il primo outcome primario (morte per cause vascolari, infarto miocardico non fatale o ictus) è stato rilevato nel 9.3% dei pazienti nel gruppo clopidogrel e nel 11.4% del gruppo placebo ( $p<0.001$ ). Il secondo outcome primario (morte per cause vascolari, infarto miocardico non fatale, ictus o ischemia refrattaria) è stato registrato rispettivamente nel 16.5% e nel 18.8% dei pazienti ( $p<0.001$ ). Anche gli outcome secondari (percentuale di pazienti con ischemia severa o refrattaria

durante ospedalizzazione, insufficienza cardiaca e procedure di rivascularizzazione) risultarono significativamente inferiori con clopidogrel.

Tuttavia, l'analisi separata dei singoli componenti l'outcome primario rilevò come la mortalità da cause cardiovascolari non subisse riduzioni significative.

Un effetto significativo sull'outcome primario fu rilevato sia nei primi 30 giorni che nel successivo periodo di trattamento senza che venisse peraltro chiarito se esso fosse maggiore nel primo mese o con la prosecuzione del trattamento.

Benché dallo studio fossero stati esclusi i pazienti ad alto rischio emorragico, un numero significativamente più elevato di pazienti trattati con clopidogrel presentò emorragia maggiore (3.7% vs 2.7%;  $p=0.001$ ) o emorragia minore (5.1% vs 2.4%;  $p<0.001$ ) rispetto al gruppo placebo sia nei primi 30 giorni dopo la randomizzazione che nel proseguo dello studio.

Nel complesso, abbandonarono il trattamento prima del termine dello studio il 21.1% dei pazienti nel gruppo clopidogrel e il 18.8% nel gruppo ASA.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, dai dati disponibili si evidenzia un trend a sfavore del farmaco associato ad ASA per quanto riguarda i sanguinamenti di qualsiasi entità (2).

Con l'utilizzo del farmaco sono inoltre stati evidenziati casi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) (4). In seguito a questi eventi, la FDA ha modificato il foglietto illustrativo del farmaco e altre segnalazioni sono pervenute al sistema di farmacovigilanza americano, portando l'incidenza di questo evento a 1 ogni 8500-26000 utilizzatori. Tale evento avverso rimane quindi da monitorare negli utilizzatori di clopidogrel e ulteriori studi, oltre alla segnalazione spontanea, sono necessari per spiegare più chiaramente il possibile rischio di PTT associato a clopidogrel (4).

**Nella prevenzione secondaria di eventi di origine aterosclerotica in pazienti con pregresso IMA, stroke o arteropatia obliterante, clopidogrel potrebbe costituire un'alternativa per i pazienti che non possono assumere ASA. Mancano tuttavia studi di confronto con ticlopidina, l'alternativa attualmente in uso per questo tipo di pazienti.**

**Considerati i modesti benefici dimostrati nello studio CAPRIE e i suoi elevati costi, il farmaco, pur registrato per questa indicazione, è inserito nella classe C del PTN.**

**Nella prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST, indicazione per cui il farmaco si trova in classe A del PTN, clopidogrel associato ad ASA si è dimostrato più efficace del solo ASA. È peraltro da sottolineare che il farmaco ha dimostrato la propria efficacia solo nei pazienti a rischio più elevato e che la durata ottimale del trattamento non è stata determinata.**

**Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, dai dati disponibili si evidenzia un trend a sfavore del farmaco associato ad ASA per quanto riguarda i sanguinamenti di qualsiasi entità.**

Con l'utilizzo del farmaco sono inoltre stati evidenziati casi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT). In seguito a questi eventi, la FDA ha modificato il foglietto illustrativo del farmaco e altre segnalazioni sono pervenute al sistema di farmacovigilanza americano, portando l'incidenza di questo

evento a 1 ogni 8500-26000 utilizzatori. Tale evento avverso rimane quindi da monitorare negli utilizzatori di clopidogrel e ulteriori studi, oltre alla segnalazione spontanea, sono necessari per spiegare più chiaramente il possibile rischio di PTT associato a clopidogrel.

**BIBLIOGRAFIA:**

1 CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.

2 Yusuf S, et al. *N Eng J Med* 2001; 345 (7): 494-502.

3 Davie AP et al. *Lancet* 1997; 354-355.

4 Caputi AP, et al. Porpora trombotica trombocitopenica da clopidogrel. <http://www.farmacovigilanza.org> (accesso il 12.12.03).

**COSTI COMPARATIVI PER IL TRATTAMENTO**

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO	COSTO (per giorno di trattamento)
Clopidogrel	75 mg/die (1 cpr/die)	€ 2,33/die
Ticlopidina	250-500 mg/die (1-2 cpr/die)	€ 0,18-0,36/die
Acido acetilsalicilico	100 mg/die (1 cpr/die)	€ 0,08/die

Prezzi da banca dati Farmadati dicembre 2003

**FORMOTEROLO FUMARATO**

data valutazione 23.09.03

**Specialità:** Eolus® (Sigma-Tau)  
Foradil® (Novartis Farma)  
Oxis Turbohaler® (Astra Zeneca)

**Forma farmaceutica:** Aerosol 1.6 mg (12 mcg/spruzzo) Prezzo: € 58,07  
Capsule rigide di polvere inalatoria 12 mcg € 35,83  
Polvere inalatoria (Turbohaler) 6 mcg € 19,60  
Polvere inalatoria (Turbohaler) 12 mcg € 37,46

Prezzi da banca dati Farmadati dicembre 2003

**Codice ATC:** R03AC13

**Categoria Terapeutica:** Agonisti selettivi dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici

**Fascia di rimborsabilità:** A

**Indicazioni Ministeriali:**

EOIUS®, FORADIL®: prevenzione e trattamento del broncospasmo in pazienti con bronco-pneumopatie ostruttive, quali asma bronchiale e bronchite cronica con o senza enfisema, come pure del broncospasmo indotto da allergeni, da sforzo o da freddo; data la lunga durata d'azione del farmaco (sino alle 12 ore), una terapia di mantenimento di due somministrazioni quotidiane è in grado di controllare quelle forme broncospastiche di frequente riscontro nelle bronco-pneumopatie croniche, sia di giorno che di notte.

OXIS®: per dare sollievo dai sintomi della broncoostrizione nei pazienti asmatici in cui un trattamento adeguato con corticosteroidi non ha determinato un effetto terapeutico sufficiente.

**Decisioni della CTR:** farmaco inserito in PTORV con nota nella categoria 29.02.02 – Antiasmatici – Betamimetici

**Nota:** farmaco sostanzialmente equivalente al salmeterolo: le singole CTO scelgano in base al rapporto costo/beneficio tenendo conto delle indicazioni registrate.

**Commenti:** la Commissione, pur tenendo in considerazione l'effetto "short acting" della molecola considera il farmaco sostanzialmente equivalente al salmeterolo per il trattamento di mantenimento nell'asma moderato.

## FORMOTEROLO + BUDESONIDE

data valutazione 19.12.03

**Specialità:** Assieme® Turbohaler (Simesa)  
Sinestic® Turbohaler (Biofutura Pharma)  
Symbicort® Turbohaler (Astra Zeneca)

**Forma farmaceutica:** 1 inalatore 120 dosi 160-4,5 mcg/dose

Prezzo: € 69,16

Prezzi da banca dati Farmadati ottobre 2003

**Codice ATC:** R03AK07

**Categoria Terapeutica:** broncopolmonari antiasmatici

**Fascia rimborsabilità:** A

### Indicazioni Ministeriali:

**Assieme®/ Sinestic®/ Symbicort®** è indicato nel regolare trattamento dell'asma quando l'uso di una terapia di associazione (corticosteroide per via inalatoria e  $\beta_2$ -antagonista a lunga durata d'azione) è appropriato in:

- pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno";
- pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione.

**Decisioni della CTR:** farmaco inserito in PTORV con nota nella categoria 29.02.04 – Antiasmatici – Associazioni.

**Nota:** farmaco sostanzialmente equivalente a salmeterolo/fluticasone: le singole CTO scelgono in base al rapporto costo/beneficio tenendo conto delle indicazioni registrate.

**Commenti:** la Commissione considera le due associazioni sostanzialmente equivalenti per il trattamento di mantenimento dell'asma moderato.

### ANALISI DELLA LETTERATURA

Il trattamento e la prevenzione dell'asma sono ben descritti nelle linee guida internazionali GINA (Global Initiative for Asthma) di cui nel 2002 è stata pubblicata una revisione (1). Il trattamento di mantenimento dell'asma di grado moderato prevede l'assunzione di un corticosteroide per via inalatoria e di un  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione al bisogno. Quando questo trattamento non forn

isce un buon controllo della patologia, una possibilità terapeutica è la somministrazione regolare aggiuntiva di un  $\beta_2$ -agonista a lunga durata d'azione.

Le raccomandazioni contenute nelle linee guida GINA (1) sull'uso di agenti  $\beta_2$ -agonisti "long acting" per via inalatoria nel trattamento di mantenimento dell'asma moderato-grave sono così riassumibili:

Tabella 1 - Linee guida GINA

L'introduzione dell'agente $\beta_2$ -agonista "long acting" dovrebbe essere considerata prima di aumentare la dose di steroidi per via inalatoria	livello di evidenza A
Poiché il trattamento a lungo termine con $\beta_2$ -agonisti "long acting" non influenza lo stato di infiammazione persistente, questo trattamento va sempre associato all'uso di steroidi per via inalatoria.	livello di evidenza A
L'associazione di $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione e di steroidi per via inalatoria migliora i punteggi relativi ai sintomi, diminuisce l'asma notturno, migliora la funzionalità polmonare, diminuisce la necessità di $\beta_2$ -agonisti "rapid acting" e riduce il numero di esacerbazioni.	livello di evidenza A
Somministrare un $\beta_2$ -agonista "long acting" e un glucocorticoide combinati nello stesso inalatore è parimenti efficace ai due erogatori separati (le combinazioni fisse di corticosteroide e $\beta_2$ -agonisti "long acting" sono più convenienti rispetto agli inalatori singoli in termini di compliance del paziente e costo)	livello di evidenza A
L'utilizzo dei farmaci $\beta_2$ -agonista "long acting" può essere considerato anche nella prevenzione del broncospasmo indotto da esercizio fisico al fine di ottenere una protezione più prolungata rispetto a quelli "rapid acting".	livello di evidenza B

Livello di evidenza	Fonte di evidenza	Definizione
A	Studi clinici controllati RCT (dati numerosi)	L'evidenza si basa su studi clinici controllati e randomizzati ben disegnati che forniscono conoscenze consistenti per la popolazione oggetto della linea guida. Il livello A richiede un numero consistente di studi di ampia dimensione.
B	Studi clinici controllati RCT (dati limitati)	L'evidenza si basa su studi di intervento che includono un numero limitato di pazienti, studi post-hoc o analisi per sottogruppo di studi clinici randomizzati. In generale, si parla di livello B quando esistono pochi studi clinici randomizzati, quando questi sono di dimensioni modeste, sono condotti in una popolazione che differisce da quella target e quando sono inconsistenti.

Formoterolo e salmeterolo sono gli unici rappresentanti della categoria dei  $\beta_2$ -agonisti long acting; il primo induce una broncodilatazione dose-correlata entro 5 minuti dall'assunzione, di entità e rapidità analoghe a quella prodotta da salbutamolo ( $\beta_2$ -agonista "short acting") mentre il secondo ha un esordio d'azione dopo circa 20 minuti dall'assunzione.

I dati di letteratura sembrano indicare che i meccanismi alla base dell'effetto prolungato sulla funzionalità polmonare di formoterolo e salmeterolo sono diversi. L'ipotesi più probabile è che formoterolo diffonda nella membrana plasmatica delle cellule muscolari lisce delle vie aeree dove sono situati i recettori  $\beta_2$ -adrenergici. Contemporaneamente, grazie alla porzione terminale idrofila della molecola, il farmaco si distribuisce in parte nella fase acquosa extracellulare dalla quale raggiunge il  $\beta_2$ -adrenocettore, determinando in pochi minuti il rapido esordio dell'effetto broncodilatatore. Il formoterolo viene progressivamente rimosso dalla fase acquosa extracellulare, favorendo il rilascio costante di altro farmaco dalla membrana plasmatica e garantendo quindi una prolungata stimolazione recettoriale. Diversamente il salmeterolo, che è caratterizzato da una elevata lipofilia, sembra penetrare nella membrana plasmatica dove interagisce con il recettore  $\beta_2$ -adrenergico formando un complesso molto stabile dal quale si dissocia molto lentamente (2).

## Formoterolo

### Efficacia clinica

Gli studi a disposizione relativi all'efficacia di formoterolo sono numerosi. Rispetto al trattamento con placebo, studi a breve e a lungo termine hanno ampiamente dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre i punteggi sintomatici e la richiesta di "farmaci d'emergenza" ( $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione) in adulti e bambini con asma stabile o malattia polmonare cronico ostruttiva (COPD).

Nei confronti dei  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione, il farmaco si è dimostrato almeno equivalente, ma in genere superiore, nel migliorare la funzionalità polmonare e nel controllo della patologia. Alcuni studi controllati e randomizzati hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo alla terapia con corticosteroidi per via inalatoria migliora significativamente la funzionalità polmonare; riduce inoltre i sintomi della malattia asmatica e il numero di riacerbazioni rispetto all'uso del solo corticosteroide anche ad alte dosi (2).

### Confronto con salmeterolo

Alcuni studi hanno confrontato efficacia e sicurezza di formoterolo rispetto a salmeterolo. Entrambi i farmaci sono stati somministrati in aggiunta alla terapia con corticosteroide per via inalatoria e  $\beta_2$ -agonista "short acting" assunto al bisogno.

Un primo **studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, cross-over** ha confrontato formoterolo 12 mcg/2die somministrato tramite inalatore di polveri (Turbohaler®), vs salmeterolo 50 mcg/2die somministrato tramite inalatore di polveri (Accuhaler®) e vs salmeterolo allo stesso dosaggio tramite dispositivo pressurizzato a propellente (p-MDI) in 469 pazienti randomizzati in rapporto 2:1:1 per 8 settimane. A questa prima fase di studio, dopo cross-over, seguivano 4 settimane in cui i pazienti che avevano ricevuto salmeterolo passavano a formoterolo e viceversa al fine di valutare la compliance dei pazienti nei confronti sia del trattamento sia del dispositivo di erogazione. Le analisi di efficacia sono state condotte su tutti i pazienti che avevano ricevuto il trattamento.

Rispetto all'outcome primario (aumento del picco di flusso espiratorio - PEF - misurato al mattino e valutato all'ottava settimana) sono stati registrati miglioramenti statisticamente significativi rispetto al baseline per i tre gruppi (per tutti  $p=0.0001$ ) senza differenze sostanziali per i diversi farmaci o dispositivi di erogazione. Rispetto agli outcome secondari, i trattamenti attivi hanno prodotto dei miglioramenti significativi rispetto al baseline a otto settimane per tutte le variabili (sintomi asmatici diurni, notti disturbate dall'asma, uso di broncodilatatori a breve durata d'azione, giorni in cui i pazienti erano incapaci di eseguire le normali attività). Non sono emerse differenze importanti tra i diversi gruppi. Anche il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile per i 2 trattamenti. Rispetto alla preferenza della formulazione, i pazienti hanno mostrato un gradimento maggiore con il formoterolo Turbohaler® rispetto sia al salmeterolo p-MDI ( $p=0.0168$ ) sia al salmeterolo Accuhaler® ( $p < 0.001$ ) (3).

Il secondo **studio multicentrico, randomizzato, in aperto** ha valutato efficacia e sicurezza di formoterolo 12 mcg/2die vs salmeterolo 50 mcg/2die in 528 pazienti con asma da moderato a moderato-severo per un periodo complessivo di 6 mesi. Le valutazioni di efficacia sono state condotte sulla popolazione "intention to treat" ovvero su tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di

farmaco e almeno 1 visita dopo il baseline; le valutazioni di sicurezza sono state fatte su tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco.

Tranne la percentuale di fumatori, maggiore nel gruppo formoterolo, non c'erano differenze significative tra i due gruppi al baseline. I pazienti trattati con formoterolo hanno riportato un significativo incremento nel valore medio di PEF misurato dopo 5 minuti dalla dose di farmaco per le prime 4 settimane di trattamento (end point primario dello studio) rispetto a quelli trattati con salmeterolo ( $393.4 \pm 99.3$  L/min vs  $371.7 \pm 95.6$  L/min;  $p < 0.001$ ). Si sottolinea che questo risultato era prevedibile visti i dati a disposizione in letteratura che indicano un esordio d'azione più veloce per il formoterolo. Per quanto riguarda gli end point secondari, durante le prime 4 settimane di trattamento formoterolo e salmeterolo sono risultati sovrapponibili in termini di valore medio di PEF al mattino e alla sera prima della dose di farmaco; durante l'intero periodo di studio, il valore medio di PEF misurato prima della dose di farmaco al mattino e i punteggi dei sintomi durante il giorno o la notte sono stati simili per i due gruppi. Sono state registrate invece alcune differenze significative a favore del formoterolo sia nel ricorso ai farmaci d'emergenza entro 30 minuti dalla dose, sia nei due periodi compresi tra le dosi della mattina e della sera e tra le dosi della sera e della mattina. Anche i giorni liberi da episodi durante le prime 4 settimane sono stati significativamente maggiori nel gruppo formoterolo.

Durante le prime 4 settimane di trattamento formoterolo e salmeterolo sono risultati sovrapponibili in termini di valore medio di PEF al mattino e alla sera prima della dose di farmaco; durante l'intero periodo di studio, il valore medio di PEF misurato prima della dose di farmaco al mattino e i punteggi dei sintomi durante il giorno o la notte sono stati simili per i due gruppi.

L'incidenza di eventi avversi è risultata sovrapponibile (5% in ciascun gruppo) (4).

Il terzo **studio randomizzato, controllato verso placebo, crossover**, condotto su un numero molto più limitato di pazienti (4,2), ha valutato gli effetti di salmeterolo e formoterolo *nell'asma severo*. Durante le quattro settimane di trattamento i pazienti, le cui condizioni non risultavano adeguatamente controllate da una terapia con corticosteroidi per via orale o corticosteroidi ad alto dosaggio per inalazione, sono stati randomizzati a ricevere salmeterolo 50 mcg/2die, formoterolo 12 mcg/2die o placebo.

Dei 42 pazienti randomizzati, 38 sono stati inclusi nelle analisi di efficacia e solo 27 hanno completato lo studio soprattutto a causa di esacerbazioni dell'asma che richiedevano trattamento orale con corticosteroidi.

End point primario dello studio era definito come il PEF al mattino prima di assumere il farmaco misurato durante gli ultimi 14 giorni di terapia; un incremento in tale valore è stato raggiunto da entrambi i trattamenti attivi rispetto al placebo ( $p < 0.05$ ), senza nessuna differenza significativa tra i due.

Non si sono invece verificati miglioramenti dei due tratta-

menti vs placebo per nessuno degli outcome secondari definiti come: volume espiratorio massimo (FEV), capacità vitale forzata (FVC), valore medio di PEF alla sera, punteggio medio dei sintomi diurno e notturno e utilizzo di trattamenti al bisogno con  $\beta_2$ -agonisti "short acting". La mancanza di efficacia dei trattamenti attivi valutata sulla base degli end point secondari, può essere giustificata, a detta degli autori, dalla gravità dei pazienti arruolati nello studio o dai bassi dosaggi utilizzati. Occorre sottolineare che l'alto indice di abbandono ha limitato la potenza statistica delle analisi (5).

Il quarto **studio multicentrico, randomizzato, in aperto**, ha confrontato i due principi attivi agli stessi dosaggi degli studi precedenti in 482 pazienti con *pneumopatia ostruttiva reversibile* di grado moderato-severo per un totale di 6 mesi di terapia. Il valore di PEF prima della dose mattutina di farmaco valutato negli ultimi 7 giorni dello studio (end point primario) è migliorato per entrambi i gruppi rispetto al baseline e in modo simile per i 2 trattamenti. Entrambi i trattamenti hanno portato miglioramenti di entità simile anche riguardo gli end point secondari definiti come: valore medio al mattino e alla sera di PEF prima della dose di farmaco valutato all'ultima settimana di trattamento, valore medio al mattino di PEF prima dell'assunzione del farmaco durante l'intero periodo dello studio, utilizzo di farmaci "d'emergenza" e punteggi dei sintomi diurni e notturni.

Anche in termini di sicurezza non sono emerse differenze tra i due agenti  $\beta_2$ -agonisti (6).

### **Tollerabilità**

Dagli studi a disposizione il farmaco ha mostrato un buon profilo di sicurezza. Le più frequenti segnalazioni di eventi avversi con il farmaco inalato sono quelle comunemente associate all'uso di  $\beta_2$ -agonisti: tremori, palpitazioni, mal di testa, crampi muscolari, tosse, e infezioni al tratto respiratorio superiore con un'incidenza che varia da 0 all'11% registrata nel corso dei vari studi a lungo termine. Le modifiche all'elettrocardiogramma segnalate non sono state considerate clinicamente rilevanti.

In data 14.08.03 è stato emanato dall'FDA un comunicato relativo all'aggiunta di nuove avvertenze nel foglio illustrativo di medicinali a base di salmeterolo. Queste riguardano un lieve ma significativo aumento del rischio di episodi asmatici pericolosi per la vita o di morti correlate all'asma, osservati in pazienti trattati con salmeterolo in un recente ampio studio statunitense di 28 settimane (studio SMART). L'FDA ha comunque sottolineato che i dati a disposizione confermano come i benefici legati al salmeterolo superino gli eventuali rischi.

### **Formoterolo + budesonide**

#### **Efficacia clinica**

Budesonide è un corticosteroide con potente e prolungata attività antinfiammatoria dovute all'alta affinità verso i recettori glucocorticoidi del tessuto bronchiale e alla prolungata ritenzione nel tessuto stesso (1).

L'associazione budesonide/formoterolo fornita in un unico inalatore è disponibile in commercio dal 2001 in Italia. Tale prodotto si affianca come indicazioni terapeutiche e ruolo nel trattamento dell'asma all'associazione salmeterolo/fluticasone già valutata e approvata dalla Commissione nel dicembre 2002.

Gli studi pubblicati in letteratura confermano l'efficacia dell'associazione budesonide/formoterolo rispetto agli agenti singolarmente presi. L'associazione rappresenta anche una valida alternativa all'aumento del dosaggio dei corticosteroidi visti anche gli effetti avversi dose-dipendenti di questa classe di composti.

#### *Singolo inalatore vs inalatori separati*

Tre studi pubblicati hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia di budesonide e formoterolo somministrati tramite un unico inalatore o inalatori separati in pazienti con asma moderato-severo non adeguatamente controllato con il solo corticosteroide per via inalatoria.

Un **primo studio** di 12 settimane, in doppio cieco e double-dummy ha valutato il PEF misurato alla sera dopo 12 settimane di trattamento su 362 pazienti randomizzati a ricevere l'associazione budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 160/4.5 mcg 2 volte al giorno - inalatore unico) o i due principi attivi tramite 2 inalatori separati allo stesso dosaggio o budesonide da sola (400 mcg/2die). Non sono state registrate differenze tra l'associazione somministrata tramite singolo inalatore e quella tramite inalatori separati in termini di efficacia; entrambi questi gruppi hanno dimostrato un simile incremento di picco di flusso espiratorio (PEF) al mattino e alla sera rispetto al gruppo budesonide in monoterapia ( $p < 0.001$ ). Anche il tempo medio alla prima esacerbazione e il numero di giorni liberi da sintomatologia asmatica, il ricorso a farmaci "al bisogno" sono migliorati statisticamente nei due gruppi trattati con l'associazione budesonide + formoterolo rispetto alla sola budesonide (7).

Un **secondo studio** di 6 mesi multicentrico, in aperto è stato condotto su 586 pazienti randomizzati 2:1 a ricevere l'associazione tramite unico inalatore o inalatori separati. Entrambi i trattamenti hanno portato a un aumento del valore medio del flusso espiratorio forzato (FEV) (+ 5/6% rispetto al baseline) e della capacità vitale forzata (FVC) (+ 2.5% rispetto al baseline). I miglioramenti, valutati anche in termini di giorni liberi da sintomi, tempo medio alla prima esacerbazione o abbandoni dello studio a causa di aggravamento delle condizioni si sono mantenuti per l'intera durata dello studio. Non sono state registrate differenze significative tra i due gruppi né in termini di efficacia né di tollerabilità o numeri di abbandono (8).

Il **terzo studio** è un'estensione di 6 mesi del secondo condotta su 321 dei pazienti inizialmente arruolati. Alla fine dello studio un numero significativamente minore di pazienti con il singolo inalatore ha abbandonato lo studio rispetto al gruppo trattato con i due inalatori separati. L'efficacia e l'incidenza/gravità degli eventi avversi sono rimasti simili nel complessivo dei 12 mesi. È da sottolineare la poca chiarezza dei dati forniti relativi alle motivazioni degli abbandoni (9).

#### *Confronto tra posologie*

Cinquecentoventitre pazienti con asma moderato-persistente, non adeguatamente controllato con il solo corticosteroide per via inalatoria sono stati randomizzati in tre gruppi a ricevere l'associazione budesonide/formoterolo una volta al giorno (due inalazioni alla sera da 160/4.5 mcg ciascuna), o l'associazione in due somministrazioni al giorno (1 inalazione al mattino da 160/4.5mcg + 1 inalazione la sera da 160/4.5 mcg) oppure budesonide 400 mcg/1die per 12 settimane. Entrambi i gruppi trattati con l'associazione hanno mostrato un miglioramento in termini di PEF medio sia al mattino che alla sera ( $p < 0.001$  per entrambi rispetto a budesonide). Parametri secondari quali risvegli notturni, giorni liberi da sintomi, ricorso a farmaci "al bisogno" sono migliorati significativamente nei due gruppi trattati con l'associazione rispetto al gruppo budesonide. Tutti i trattamenti sono stati ben tollerati. Lo studio ha dimostrato che l'associazione in unico inalatore di budesonide/formoterolo risulta efficace nel trattamento di mantenimento dell'asma con entrambi gli schemi posologici permettendo una maggior libertà di gestione della cura (10).

#### *Budesonide/formoterolo vs salmeterolo/fluticasone*

Studi di confronto diretto tra le due associazioni attualmente in commercio, budesonide/formoterolo e salmeterolo/fluticasone sono ad oggi scarsi e ancora insufficienti per un reale confronto.

**Due di questi studi**, infatti, sono di numerosità troppo bassa (rispettivamente 16 e 30 pz) e condotti valutando alcuni parametri di funzionalità polmonare dopo un'unica somministrazione, rendendo impossibile quindi la valutazione degli effetti nella terapia di mantenimento, indicazione principale di queste associazioni (11,12).

Il **terzo è uno studio di non inferiorità** che ha confrontato efficacia e sicurezza di salmeterolo/fluticasone in un unico inalatore (50/250mcg/2die) vs budesonide + formoterolo (800 + 12 mcg/2die) in due inalatori separati in 428 pazienti con asma moderato-severo inadeguatamente controllati con il solo corticosteroide. Lo studio, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e double-dummy ha confrontato i due trattamenti per un periodo di 12 settimane.

Lo studio presenta delle criticità importanti in termini di analisi dei risultati in quanto la numerosità del campione, calcolata per dimostrare una non inferiorità, non può essere idonea a supportare i risultati riportati dagli autori di superiorità statisticamente significativa in termini di efficacia.

Si sottolinea inoltre, che i dosaggi utilizzati di budesonide + formoterolo sono molto diversi da quelli presenti nelle specialità costituite da un inalatore unico (Symbicort<sup>®</sup>, Assieme<sup>®</sup>, Sinestic<sup>®</sup>).

Dallo studio in ogni caso, relativamente all'end point primario (valore medio di PEF) e alla sicurezza, i due farmaci sono risultati sovrapponibili (13).

**Tollerabilità**

Per quanto riguarda gli effetti collaterali non c'è stata evidenza di effetti addizionali dovuti alla somministrazione mediante inalatore unico dell'associazione dei due principi attivi. I più comuni eventi avversi registrati sono stati: candidiasi orofaringea, raucedine, faringiti, tosse, infezioni virali e riniti, palpitazioni, cefalea, e tremori.

**Formoterolo, uno dei due  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione ad oggi disponibili, risulta efficace nel trattamento dell'asma moderato al pari di salmeterolo. L'unica peculiarità del farmaco riguarda le caratteristiche chimico-fisiche della molecola che comportano un effetto "short acting" (entro 5 minuti dall'assunzione) rispetto al salmeterolo. Non è chiaro se il più rapido inizio d'azione si traduca in un reale vantaggio clinico nella terapia di mantenimento.**

**Il costo dei due trattamenti risulta sovrapponibile.**

**Per la sua rapida insorgenza d'azione, formoterolo può essere utilizzato anche nel broncospasmo da sforzo. I farmaci tradizionalmente utilizzati per questa indicazione sono i  $\beta_2$ -agonisti a breve durata d'azione, che sono anche meno costosi. L'utilizzo di formoterolo andrebbe pertan-**

**to preso in considerazione solo per i casi in cui è richiesta una protezione prolungata. Le linee guida internazionali prevedono che l'uso dei  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione sia associato ad un corticosteroide per via inalatoria. Sono da alcuni anni disponibili in commercio per entrambi i  $\beta_2$ -agonisti a lunga durata d'azione specialità contenenti anche un corticosteroide. Il formoterolo è disponibile in associazione a budesonide, un corticosteroide con potente e prolungata attività antinfiammatoria.**

**La somministrazione tramite inalatore singolo è risultata confrontabile in termini di efficacia e sicurezza a quella con 2 inalatori separati. Relativamente ai costi, l'inalatore unico risulta sovrapponibile ai due inalatori separati. Il suo uso dovrebbe aumentare la compliance del paziente con asma di grado almeno moderato, tale da non essere controllato dal solo corticosteroide con aggiunta di  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione "al bisogno".**

**Rispetto all'altra associazione in commercio, salmeterolo/fluticasone, le uniche differenze ad oggi dimostrate riguardano il più veloce inizio d'azione dovuto al formoterolo, ma non ci sono dati certi che dimostrino la superiorità di un prodotto rispetto all'altro nel trattamento di mantenimento dell'asma moderato-severo.**

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1 A.A.V.V. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2002 (www.ginasthma.com) (accesso il 16.04.03).
- 2 Bartow RA & Brodgen RN. *Drugs* 1998; 55 (2): 303-322.
- 3 Campbell LM, et al. *Resp Med* 1999; 93: 236-244.
- 4 Condemi JJ. *Clin Ther* 2001; 23 (9): 1529-1541.
- 5 Nightingale JA, et al. *Chest* 2002; 121: 1401-1406.
- 6 Vervloet D, et al. *Resp Med* 1998; 92: 836-842.
- 7 Zetterstrom O, et al. *Eur Respir J* 2001; 18 (2): 262-268.
- 8 Buhl R, et al. *Resp Med* 2003; 97: 323-330.
- 9 Rosenhall L, et al. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (6): 427-433.
- 10 Rosenhall L, et al. *Resp Med* 2003; 97: 702-708.
- 11 Cazzola M, et al. *Resp Med* 2003; 97: 453-457.
- 12 Palmqvist M, et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(1): 29-34.
- 13 Ringdal N, et al. *Resp Med* 2002; 96: 851-861.

**COSTI COMPARATIVI (per la formulazione "polvere per inalazione")**

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE	COSTO/DIE	DDD	COSTO PER DDD
Formoterolo	12 mcg/2 die - 24 mcg/2 die	€ 1,19 - € 2,39	24 mcg	€ 1,19
Salmeterolo	50 mcg/2 die - 100 mcg/2 die	€ 1,23 - € 2,47	100 mcg	€ 1,23

Prezzi da banca dati Farmadati agosto 2003

**COSTI COMPARATIVI (per la formulazione aerosol)**

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE	COSTO/DIE
Formoterolo	12 mcg/2 die - 24 mcg/2 die	€ 1,16 - € 2,32
Salmeterolo	50 mcg/2 die - 100 mcg/2 die	€ 1,20 - € 2,41

Prezzi da banca dati Farmadati agosto 2003

**COSTI COMPARATIVI (per la formulazione diskus)**

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE	COSTO/DIE
Salmeterolo/Fluticasone	(50 mcg + 100 mcg)/2 die – (50 mcg + 500 mcg)/2 die	€ 1,54 - € 2,91
Budesonide/Formoterolo	(160 mcg + 4,5 mcg)/1-4 die	€ 0,58 - € 2,30
Budesonide+Formoterolo	200 mcg /1-4 die + 4,5 mcg 1-4 die	€ 0,58 - € 2.31

Prezzi da banca dati Farmadati dicembre 2003

**LEVOSIMENDAN**

data valutazione 27.05.03

**Specialità:** Simdax® (Abbott)**Forma farmaceutica:** ev 1 fl. 5 ml; 2.5 mg/ml

Prezzo: € 1.532,74

Prezzo da banca dati Farmadati dicembre 2003

**Codice ATC:** C01CX08**Categoria terapeutica:** cardiovascolari-stimolanti cardiaci esclusi i glicosidi cardiaci-altri**Fascia di rimborsabilità:** C - uso ospedaliero**Indicazioni ministeriali:** trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco cronico grave, in fase di instabilità acuta; deve essere usato unicamente come terapia aggiuntiva in quelle situazioni in cui la normale terapia, per esempio con diuretici, ACE-inibitori e digitale, non è sufficiente e dove è necessario un supporto inotropo.**Decisioni della CTR:** NON INSERIMENTO**Commenti:** la Commissione ritiene che i dati di letteratura siano ancora insufficienti, poiché gli studi sono preliminari ed esiste un unico studio controllato verso trattamento attivo. Il rapporto costo/efficacia risulta eccessivamente elevato.**ANALISI DELLA LETTERATURA**

L'insufficienza cardiaca è una grave patologia di crescente diffusione e correlata a prognosi infausta; è una delle cause più frequenti di ricovero ospedaliero in persone sopra i 65 anni. I sintomi della patologia derivano da una disfunzione del ventricolo sinistro, che, in seguito a rimodellamento, perde la sua forza contrattile, aumentando lo stress emodinamico cardiaco. I pazienti con insufficienza cardiaca presentano anche ritenzione di liquidi e dispnea dovuta a edema polmonare. Se la patologia non viene trattata opportunamente, ne può derivare uno scompenso cardiaco che porta a shock cardiogeno, insufficienza multiorgano e morte.

Le terapie tradizionali mirano ad aumentare la contrattilità miocardica con farmaci inotropi, a diminuire il pre-carico con agenti vasodilatatori, a contrastare il

processo di rimodellamento cardiaco con  $\beta$ -bloccanti e ACE-inibitori. Tra i farmaci inotropi positivi rientrano i glicosidi cardiaci (digossina e digitossina) e gli inibitori delle fosfodiesterasi (milrinone ed enoximone, di cui solo il secondo in commercio in Italia). Per quest'ultima categoria si sono osservati benefici certi a livello emodinamico, ma non ci sono evidenze di effetti positivi sulla sopravvivenza (1). Dobutamina è invece un agente inotropo di tipo simpaticomimetico che aumenta la contrattilità miocardica agendo sui recettori  $\beta_1$  presenti nel muscolo cardiaco, con un modesto effetto sulla frequenza. Dobutamina è efficace come supporto inotropo positivo a breve termine nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia low-output, ma l'uso in infusione continua o intermittente in pazienti con insufficienza cardiaca severa è considerato controverso, a causa del possibi-

lo sviluppo di tolleranza e della mancata influenza sulla sopravvivenza (2).

**Levosimendan**, un piridazinone-dinitril derivato, isomero levogiro del simendan, è il capostipite di una nuova categoria di farmaci inotropi: gli agenti sensibilizzanti del calcio, che aumentano la contrattilità del miocardio senza incrementare il cAMP cellulare e il calcio stesso. In particolare, levosimendan esercita la sua azione inotropica legandosi alla troponina C in una configurazione che aumenta la sensibilità dei filamenti miocardici al calcio; l'effetto dipende dalla concentrazione dello ione calcio intracellulare. Il farmaco aumenta la forza contrattile durante la sistole, senza interferire sul rilassamento ventricolare e senza aumentare il consumo di ossigeno; esercita inoltre un'azione vasodilatatrice, coronarica e sistemica, per apertura dei canali del potassio ATP-dipendenti. Levosimendan è usato per via endovenosa nel trattamento dell'insufficienza cardiaca scompensata. Il farmaco non presenta effetto aritmogeno e gli eventi avversi più comuni (cefalea, ipotensione e nausea) sono secondari all'azione vasodilatatoria. La sua farmacocinetica è lineare: il picco ematico è raggiunto dopo 10-30 minuti dalla somministrazione endovenosa, l'azione si protrae per 1 o 2 ore e il farmaco viene metabolizzato completamente (3).

#### **Efficacia clinica**

La letteratura che ha valutato levosimendan endovena nel trattamento acuto di pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata consta di studi di confronto vs placebo e di un solo studio di confronto vs trattamento attivo. Tutti gli studi di confronto con placebo hanno considerato come end-point primario la variazione dei parametri emodinamici e solo in alcuni studi è stata considerata la mortalità come end-point secondario.

#### *Confronto vs placebo nell'insufficienza cardiaca stabilizzata*

Uno **studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli**, ha indagato l'intervallo terapeutico di levosimendan in 151 pazienti con insufficienza cardiaca di origine ischemica di classe II-IV secondo la classificazione New York Heart Association (4). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere levosimendan (sommministrato in bolo endovenoso per 10 minuti alla dose di 3, 6, 12, 24 o 36 mcg/kg, seguita da un'infusione per 24 ore di 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 o 0.6 mcg/kg/min rispettivamente) o placebo; dobutamina è stata somministrata come controllo positivo in aperto in 20 pazienti alla dose di 6 mcg/kg/min. Poiché per dobutamina non era prevista una dose di carico, questo trattamento non è stato effettuato in cieco.

Si sono avute risposte emodinamiche favorevoli per levosimendan in un range compreso tra il 50% dei pazienti alla dose inferiore e l'88% dei pazienti alla dose maggiore del farmaco, con una netta relazione dose-risposta. A tutte le dosi testate, levosimendan ha causato una diminuzione della pressione di incuneamento maggiore della dobutamina ( $p < 0.044$ ). Lo studio ha dimostrato una

chiara correlazione tra dose di levosimendan e risposte emodinamiche. Il dosaggio ottimale per levosimendan è risultato essere un bolo di 6-24 mcg/kg per 10 minuti, seguito da un'infusione di dosaggio compreso tra 0.05 e 0.2 mcg/kg/min.

#### *Confronto vs placebo nell'insufficienza cardiaca scompensata*

Uno **studio clinico randomizzato in doppio cieco** ha coinvolto 146 pazienti, di cui 98 trattati con levosimendan e 48 con placebo (in rapporto 2:1). Tutti i pazienti presentavano insufficienza cardiaca scompensata dovuta a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro di classe III o IV secondo la classificazione della New York Heart Association. Levosimendan è stato somministrato alla dose di carico di 6 mcg/kg, seguita da infusione continua alla velocità iniziale di 0.1 mcg/kg/min per un totale di 6 ore. A intervalli orari è stato dato un bolo ripetuto di 6 mcg/kg. Obiettivo primario è stato definito come la percentuale di pazienti con un aumento della gittata sistolica (SV) o un decremento della pressione di incuneamento polmonare (PCWP)  $>25\%$  alle 6 ore (5).

Levosimendan ha aumentato la gittata sistolica in maniera dose-dipendente: a 6 ore l'aumento è stato  $>25\%$  nel 56% dei pazienti trattati vs 4% del placebo ( $p < 0.001$ ). La pressione di incuneamento polmonare a 6 ore ha subito una diminuzione  $>25\%$  nel 43% dei pazienti trattati vs 15% del placebo ( $p < 0.001$ ). Il farmaco ha presentato un profilo di tollerabilità simile a quello del placebo.

Per valutare gli effetti a lungo termine dell'infusione endovenosa di levosimendan, 85 dei pazienti che nello studio precedente avevano ricevuto il farmaco per 6 ore hanno ricevuto per altre 24 ore in aperto levosimendan a una velocità di infusione dimezzata rispetto al valore alla 6<sup>a</sup> ora. Successivamente i pazienti sono stati randomizzati in **doppio cieco, a ricevere** placebo o levosimendan per ulteriori 24 ore. Scopo dello studio è stato determinare gli effetti emodinamici di levosimendan durante l'infusione a lungo termine o discontinua.

Gli effetti emodinamici di levosimendan si sono mantenuti a 48 ore sia per l'infusione continua sia dopo sospensione a 24 ore. L'infusione endovenosa di levosimendan oltre le 24 ore non ha mostrato alcun vantaggio in termini di tasso di mortalità; gli autori hanno concluso che non è necessario prolungare l'infusione oltre le 24 ore (6).

Lo studio RUSLAN, **randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo**, ha valutato sicurezza ed efficacia di levosimendan in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra causata da infarto miocardico acuto (7). A 504 pazienti è stato somministrato per 6 ore levosimendan a dosi differenti o placebo, entrambi per via endovenosa. End-point primario è stato definito come la percentuale di pazienti che ha sviluppato ipotensione o ischemia miocardica di significato clinico, stabilite da una commissione di sicurezza indipendente. Tra gli end-point secondari è stato incluso il rischio combinato di morte e peggioramento dell'insufficienza cardiaca durante le prime 6 e 24 ore dall'inizio dell'infusione, sintomi di insufficienza car-

diaca (dispnea e spossatezza), mortalità dovuta a qualsiasi causa. La sopravvivenza dei pazienti è stata valutata al 14° giorno dall'inizio dell'infusione, mentre dopo la fine dello studio è stata valutata la mortalità a 180 giorni. L'incidenza di ischemia e/o ipotensione è risultata simile in tutti i gruppi di trattamento, placebo compreso, mentre una frequenza più elevata di ischemia e/o ipotensione si è avuta solo nel gruppo trattato con la dose più alta di levosimendan (24 mcg/kg + 0.4 mcg/kg/min).

In pazienti trattati con levosimendan è diminuito il rischio combinato di morte e peggioramento d'insufficienza d'organo rispetto al placebo, sia durante le 6 ore di infusione ( $p=0.033$ ), sia 24 ore dopo l'inizio dell'infusione ( $p=0.044$ ). La mortalità per qualsiasi causa è risultata inferiore nel gruppo levosimendan rispetto al placebo a 14 giorni dall'inizio del trattamento ( $p=0.031$ ) e la stessa differenza si è osservata quando il follow-up è stato esteso a 180 giorni ( $p=0.053$ ).

#### *Confronto vs dobutamina nell'insufficienza cardiaca scompensata*

Uno **studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, double-dummy, a gruppi paralleli** (studio LIDO), ha confrontato l'effetto di levosimendan e dobutamina sulla performance emodinamica e sulla gittata cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca low-output da trattare con un agente inotropo intravenoso (8). Dei 476 pazienti sottoposti a screening per eleggibilità, 273 non sono stati arruolati a causa dei selettivi criteri di esclusione, mentre 203 sono stati randomizzati a ricevere levosimendan ( $n=103$ ) o dobutamina ( $n=100$ ). È stata impiegata una dose iniziale di carico di levosimendan pari a 24 mcg/kg per 10 minuti, seguita da un'infusione continua di 0.1 mcg/kg/min per 24 ore. Dobutamina è stata infusa per 24 ore a una dose iniziale di 5 mcg/kg/min senza dose di carico. End-point primario è stato confrontare nei due gruppi, al termine delle 24 ore di infusione, la percentuale di pazienti con miglioramento emodinamico, definito come aumento  $>30\%$  della gittata cardiaca e diminuzione  $>25\%$  della pressione di incuneamento polmonare. Tra gli end-point secondari rientravano il numero di giorni di vita fuori dall'ospedale e il tempo necessario per sviluppare un peggioramento dell'insufficienza d'organo o la morte. Tutte le analisi sono state effettuate seguendo il principio dell'"intention to treat".

Un numero significativamente maggiore di pazienti del gruppo levosimendan rispetto al gruppo dobutamina ha raggiunto l'end-point primario; alle 24 ore è migliorata la performance emodinamica nel 28% dei pazienti trattati con levosimendan vs il 15% dei pazienti trattati con dobutamina ( $p=0.022$ ). Gli effetti emodinamici di levosimendan non sono stati attenuati dall'uso concomitante di  $\beta$ -bloccanti.

Si è registrata mortalità inferiore nel gruppo levosimendan vs dobutamina a 180 giorni (26% vs 38%,  $p=0.029$ ); il numero medio di giorni di vita fuori dall'ospedale era di 157 nel gruppo levosimendan vs 133 nel gruppo dobutamina ( $p=0.027$ ). Entro 31 giorni sono morti 8 pazienti (8%) dei 103 appartenenti al gruppo levosimendan e 17 (17%) dei 100 appartenenti al gruppo dobutamina ( $p=0.049$ ). Durante le 24 ore di infusione sono morti tre pazienti del gruppo dobutamina, nessuno del gruppo levosimendan.

Nel 47% dei pazienti del gruppo levosimendan e nel 42% di quelli del gruppo dobutamina si è registrato un evento avverso; angina pectoris, dolore toracico, ischemia miocardica sono stati più frequenti nel gruppo dobutamina rispetto al gruppo levosimendan.

Gli autori hanno individuato tra i limiti dello studio l'assenza del gruppo placebo di controllo, il basso numero di pazienti arruolati e il fatto che dallo studio siano stati esclusi i pazienti con shock cardiogeno.

**In conclusione, l'efficacia di levosimendan è stata valutata in studi di confronto con placebo relativamente ai parametri emodinamici, risultati significativamente migliorati. Anche la mortalità, considerata tra gli end-point secondari, è risultata diminuita.**

**Un unico studio, in doppio cieco, di confronto con un farmaco della stessa categoria terapeutica (dobutamina) ha evidenziato, oltre a un miglioramento significativo dei parametri emodinamici, anche un vantaggio in termini di mortalità a 31 e 180 giorni. Questo studio, peraltro, ha portato all'esclusione di poco meno della metà dei pazienti a causa dei restrittivi criteri di selezione.**

**Il farmaco è risultato ben tollerato; i principali effetti collaterali legati al suo impiego (cefalea, ipotensione, nausea) sono da attribuire alla sua azione vasodilatatoria.**

**Ulteriori studi sono necessari per stabilire quale ruolo levosimendan possa assumere nella pratica clinica corrente.**

#### **BIBLIOGRAFIA:**

- 1 BNF (British National Formulary) Vol. 44; September 2002.
- 2 Drugdex Micromedex Vol. 116; 2003.
- 3 Figgitt DP et al. *Drugs* 2001; 61 (5) 613-629.
- 4 Nieminem MS et al. *Journal Am College Cardiol* 2000; 36 (6): 1903-1912.

5 Slawsky MT et al. *Circulation* 2000; 102: 2222-2227.

6 Kivikko M et al. *Circulation* 2003; 107: 81-86.

7 Moiseyev VS et al. *European Heart Journal* 2002 (23): 1422-1432.

8 Follath F et al. *Lancet* 2002; 360: 196-202.

**COSTI COMPARATIVI**

<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	<b>DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA</b>	<b>COSTO PER GIORNO DI TRATTAMENTO</b>	<b>DDD</b>	<b>COSTO VALUTATO IN BASE ALLA DDD</b>
<b>Levosimendan</b>	12-24 mcg/kg (bolo) + 0,05-0,2 mcg/kg/min per 24 ore	€ 1.532,74 - 3.065,48 (1-2 fl/die)	11 mg	€ 1.532,74 (1 fl)
Dobutamina	2,5-10 mcg/kg/min per 24 ore	€ 9,99 - 39,96 (1-4 fl/die)	500 mg	€ 19,98 (2 fl da 250 mg)
Enoximone	dose d'attacco: 0,5-1 mg/kg (dose iniziale) + 0,5 mg/kg ogni 30' fino risposta emodinamica o fino ad un max di 3 mg/kg dose di mantenimento: 5-20 mcg/kg/min	€ 24,06 - 72,18 (1-3 fl/die)  € 120,30-433,08 (5-18 fl)	1 g	€ 240,60 (10 fl da 100 mg)

Prezzi da bancadati Farmadati dicembre 2003

## PEGINTERFERONE

data valutazione 12.11.03

### PEGINTERFERONE ALFA-2a

**Specialità:** Pegasys® (Roche)

**Forma farmaceutica:**

soluz. iniett. 1 sir.priempita + ago  
 135 mcg in 0.5ml                      Prezzo: € 264,06  
 180 mcg in 0.5ml                      € 338,33

Prezzi da banca dati  
 Farmadati dicembre 2003

**Codice ATC:** L03AB11

**Indicazioni Ministeriali:**

Pegasys® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C documentata istologicamente con elevati valori di transaminasi e positivi per HCV-RNA sierico, inclusi i pazienti con cirrosi compensata. Il trattamento ottimale con Pegasys® nei pazienti con epatite cronica C è in combinazione con ribavirina. Questa combinazione è indicata nei pazienti non trattati precedentemente e nei pazienti che abbiano precedentemente risposto alla terapia con interferone alfa ma che abbiano successivamente recidivato dopo interruzione del trattamento. La monoterapia è indicata principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

### PEGINTERFERONE ALFA-2b

**Specialità:** PegIntron® (Schering-Plough)

**Forma farmaceutica:**

flacone 50 mcg	Prezzo: € 140,22
80 mcg	€ 224,17
100 mcg	€ 280,22
120 mcg	€ 336,27
150 mcg	€ 419,99

Prezzi da banca dati  
 Farmadati dicembre 2003

**Codice ATC:** L03AB10

**Indicazioni Ministeriali:**

PegIntron® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C istologicamente comprovata che abbiano elevati valori di transaminasi senza scompenso epatico e che siano positivi per HCV-RNA sierico o anti-HCV. In questa indicazione l'utilizzo ottimale di PegIntron® è in combinazione con la ribavirina. Questa associazione è indicata in pazienti che abbiano precedentemente risposto (con normalizzazione delle ALT al termine del trattamento) alla monoterapia con interferone alfa ma che abbiano successivamente recidivato. L'interferone in monoterapia, incluso PegIntron®, è indicato principalmente in caso di intolleranza o controindicazioni alla ribavirina. Quando PegIntron® è utilizzato in associazione con ribavirina va fatto riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina.

**Categoria Terapeutica:** Immunostimolanti – Interferoni.

**Fascia di rimborsabilità:** classe A con NOTA 32, piano terapeutico e duplice via di distribuzione.

**NOTA CUF 32:** limitatamente alle seguenti indicazioni:

In combinazione con ribavirina o in monoterapia se esistono controindicazioni alla ribavirina: epatite cronica C, con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva.

**Decisioni della CTR:** farmaci inseriti con nota in PTORV nella categoria 37.03.02 – Immuno-modulatori

**Nota:** farmaci sostanzialmente equivalenti: le singole CTO scelgono in base al rapporto costo/beneficio tenendo conto delle indicazioni registrate.

**Commenti:** le formulazioni pegilate permettono di mantenere le concentrazioni di farmaco più costanti e risultano maggiormente efficaci rispetto alle formulazioni non pegilate sulla risposta virologica e biochimica. Non sono ad oggi a disposizione studi di confronto diretto tra i due pegilati che dimostrino la superiorità di uno rispetto all'altro. Entrambi i farmaci sono inseriti nell'allegato 2 (farmaci erogabili con la duplice via di distribuzione) e la Commissione ritiene pertanto opportuno inserire entrambi i farmaci nel Prontuario lasciando alle CTO locali la scelta sulla base del miglior rapporto costo/beneficio.

## ANALISI DELLA LETTERATURA

L'epatite C cronica rappresenta una patologia ad elevata diffusione: nel mondo circa 170 milioni di persone sono portatrici del virus dell'epatite C (HCV).

Circa l'85% delle persone infette sviluppano, con il trascorrere del tempo, una malattia cronica: il 20% di questi pazienti andrà incontro a cirrosi epatica, condizione altamente predittiva di insufficienza d'organo o epatocarcinoma (1).

L'HCV è un virus della famiglia delle Flaviviridae di cui si conoscono 6 differenti genotipi: il genotipo 1 è quello maggiormente rappresentato, seguito dai genotipi 2 e 3.

I portatori del genotipo 1 risultano mediamente più complessi da trattare rispetto agli altri pazienti a motivo di una minor risposta alla terapia antivirale.

L'obiettivo da raggiungere nel trattamento dell'epatite C è costituito dal raggiungimento e mantenimento per un minimo di 6 mesi di livelli virali ematici non rilevabili (definiti come SVR- risposta virologica sostenuta) e della normalizzazione dei livelli di alanina aminotrasferasi (ALT): il raggiungimento di questi obiettivi ha dimostrato di poter prevenire l'evoluzione dell'epatite cronica in cirrosi.

Gli interferoni alfa 2a e 2b, somministrati per via sottocutanea 3 volte la settimana, hanno costituito a lungo il trattamento di elezione per questa patologia, sebbene una SVR fosse raggiunta da meno del 20% dei pazienti.

In tempi recentissimi, il trattamento della malattia ha conosciuto una svolta con la scoperta che la combinazione di interferone e ribavirina (un analogo della guanosina ad attività antivirale) aumenta notevolmente la SVR. Questa terapia aumenta la percentuale di risposta in tutti i pazienti, qualsiasi sia il tipo di genotipo virale da cui sono affetti. La durata ottimale del trattamento è definita in 48 settimane per i pazienti con genotipo 1 e in 24 settimane per i pazienti con genotipo 2, 3 o altri.

L'introduzione dei peginterferoni sembra rappresentare un ulteriore avanzamento.

I peginterferoni (PEG $\alpha$ -2a e  $\alpha$ -2b) costituiscono la forma coniugata con polietilenglicole dei rispettivi progenitori liberi. Le dimensioni del polietilenglicole riducono l'immunogenicità della molecola e la rendono maggiormente resistente alla degradazione proteolitica; la clearance renale risulta diminuita, con conseguente allungamento dell'emivita e mantenimento di livelli ematici costanti, tanto da permettere la monosomministrazione settimanale.

Entrambi i farmaci sono stati approvati dall'EMA e dall'FDA, in associazione o meno a ribavirina, per il trattamento di pazienti con epatite C cronica precedentemente mai trattati o in recidiva dopo sospensione della terapia con interferone non pegilato.

### Peginterferone $\alpha$ -2b

#### *Efficacia clinica*

##### *Monoterapia*

Uno **studio multicentrico** condotto in USA, Europa e Australia ha arruolato complessivamente 1219 pazienti affetti da epatite C cronica con patologia epatica compensata e

mai precedentemente trattati con interferone (2,3). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone  $\alpha$ -2b (3MU x 3 volte alla settimana) o PEG $\alpha$ -2b (0.51 o 1.5 mcg/kg una volta la settimana) per 48 settimane e sono stati seguiti successivamente per ulteriori 24 settimane. Lo studio era in doppio cieco relativamente ai dosaggi di PEG $\alpha$ -2b. La maggior parte dei pazienti presentava elevati livelli serici di RNA virale (74%) ed era infettata da virus di genotipo 1 (70%): questa tipologia di pazienti è la più diffusa, ma anche la più complessa da trattare.

Il parametro primario di efficacia veniva definito come una risposta virologica sostenuta (assenza di RNA virale rilevabile) al termine delle 24 settimane di follow up; parametri secondari erano invece la risposta virologica al termine del trattamento, il parametro composito virologico e biochimico (normalizzazione dei livelli di ALT) e un miglioramento dal punto di vista istologico secondo l'indice HAI (Knodell Histology Activity Index).

Al follow up, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con PEG $\alpha$ -2b mostrava di avere raggiunto il parametro primario: il risultato era simile ( $p < 0.001$ ) per entrambi i dosaggi maggiori di PEG $\alpha$ -2b (1 e 1.5 mcg), più ridotto per il dosaggio di 0.5 mcg ( $p = 0.042$ ).

Questo risultato era confermato dalla risposta virologica al termine delle 48 settimane di trattamento: a questo termine, peraltro, la percentuale di pazienti ad aver raggiunto l'end point si mostrava superiore nel gruppo trattato al dosaggio più alto (PEG $\alpha$ -2b 1.5mcg). Questo dato è suggestivo di una risposta dose correlata durante il trattamento, ma di una maggior frequenza di ricadute con il dosaggio maggiore alla sospensione.

Il parametro combinato virologico e biochimico misurato a 72 settimane confermava in pieno i dati virologici, con una netta superiorità dei due dosaggi maggiori di PEG $\alpha$ -2b.

La risposta istologica, ottenuta nel 61% dei pazienti, si mostrava invece omogenea per tutti i gruppi trattati.

#### *Terapia di associazione con ribavirina*

Uno **studio internazionale** su 1530 pazienti ha testato l'efficacia di PEG $\alpha$ -2b in associazione con ribavirina rispetto all'associazione interferone  $\alpha$ -2b con ribavirina (2,4).

I pazienti arruolati erano affetti da epatite C cronica e non erano mai stati precedentemente trattati: la maggior parte di essi era infettata da virus di genotipo 1 e presentava elevati livelli virali serici ( $> 2 \times 10^6$  copie virali/ml).

La presenza di cirrosi o fibrosi epatica non costituivano criteri di esclusione.

I pazienti venivano randomizzati a ricevere rispettivamente:

1. PEG $\alpha$ -2b 1,5 mcg/settimana + ribavirina 800 mg/die per 48 settimane;
2. PEG $\alpha$ -2b 1,5 mcg/settimana + ribavirina 1000-1200 mg/die per 4 settimane seguiti da PEG $\alpha$ -2b 0.5 mcg/settimana + ribavirina 1000-1200 mg/die per le restanti 44 settimane;
3. Interferone  $\alpha$ -2b 3MU/3 volte settimana + ribavirina 1000-1200 mg/die per 48 settimane.

Il parametro primario di efficacia veniva identificato nella

risposta virologica sostenuta (SVR - assenza di RNA virale rilevabile) al termine della terapia e dopo 24 settimane dalla sospensione.

End point secondari erano la normalizzazione dei parametri biochimici (livelli di ALT) al termine del trattamento e dopo il follow up e la risposta istologica secondo i parametri HAI.

I pazienti trattati con il dosaggio più elevato di PEG $\alpha$ -2b + ribavirina mostravano al follow up risultati significativamente superiori rispetto al gruppo trattato con interferone  $\alpha$ -2b + ribavirina (54% vs 47%;  $p < 0.001$ ); tale risultato non era replicato dal dosaggio inferiore di PEG $\alpha$ -2b + ribavirina, che mostrava risultati analoghi alla terapia di riferimento.

Il successo della terapia con PEG $\alpha$ -2b ad alte dosi era principalmente da attribuirsi alla risposta ottenuta nei pazienti con genotipo virale di tipo 1 (42% PEG $\alpha$ -2b vs 33% interferone non pegilato;  $p = 0,02$ ); i pazienti con genotipo di tipo 2 e 3 mostravano invece risposte sovrapponibili con tutti i trattamenti (82% PEG $\alpha$ -2b alte dosi; 80% PEG $\alpha$ -2b basse dosi; 79% interferone non pegilato).

La risposta biochimica era simile per tutti e tre i gruppi, come pure la risposta istologica.

### **Tollerabilità**

Gli effetti collaterali verificatisi con PEG $\alpha$ -2b sono del tutto simili a quelli generalmente osservati con interferone non pegilato: sindrome similinfluenzale, sintomi psichiatrici, alopecia, neutropenia, e piastrinopenia.

I dosaggi più elevati di PEG $\alpha$ -2b risultano associati ad una maggior frequenza di febbre e brividi; anche una riduzione della dose causata dalla neutropenia risulta più frequente con PEG $\alpha$ -2b a dosaggi elevati (2).

Le reazioni nel sito di iniezione risultano generalmente più frequenti nei pazienti trattati con PEG $\alpha$ -2b rispetto a quelli trattati con interferone  $\alpha$ -2b, ma sono generalmente lievi e non influenzano il protrarsi del trattamento.

### **Peginterferone alfa 2a**

#### **Efficacia clinica**

#### *Monoterapia*

**Tre studi multicentrici, randomizzati e in aperto** hanno testato l'efficacia di peginterferone  $\alpha$ -2a (PEG $\alpha$ -2a) in monoterapia (6).

I pazienti arruolati erano in tutti i casi adulti di entrambi i sessi affetti da epatite C cronica documentata, non precedentemente trattati con interferone. In due studi i pazienti potevano o meno presentare cirrosi o fibrosi epatica, mentre nel terzo questa condizione era criterio di inclusione obbligatorio. Tutti questi trials hanno assunto quale terapia di controllo interferone  $\alpha$ -2a ed hanno previsto un trattamento di 48 settimane seguito da un follow up di 24 settimane. L'end point primario era costituito dalla combinazione del parametro virologico (mancata rilevazione di RNA virale plasmatico – sustained viral response [SVR]) e di quello biochimico (normalizzazione dei livelli di ALT) al termine del follow up.

Parametri di valutazione secondari erano costituiti dalla SVR e dalla normalizzazione delle ALT a 48 e 72 settimane, dalla risposta istologica (determinata mediante biopsia epatica prima e al termine dello studio e definita come una diminuzione di almeno 2 punti dell'Histological Activity Index) e dalla qualità della vita.

Tutte le valutazioni principali sono state effettuate con il criterio dell'intent to treat.

Un **primo studio** ha reclutato 639 pazienti affetti o meno da cirrosi o fibrosi epatica, per il 70% infettati da virus di genotipo 1, randomizzati a ricevere interferone  $\alpha$ -2a 3 milioni di unità/3 volte a settimana o PEG $\alpha$ -2a (135 mcg o 180 mcg) per 48 settimane (6).

Dopo 24 settimane di follow up, l'11% dei pazienti trattati con interferone  $\alpha$ -2a, il 27% di quelli trattati con PEG $\alpha$ -2a 135 mcg e il 26% di quelli trattati con PEG $\alpha$ -2a 180 mcg avevano raggiunto l'end point primario; una risposta istologica si apprezzava nel 45% dei pazienti a cui era stato somministrato interferone  $\alpha$ -2a e nel 58% di quelli con PEG $\alpha$ -2a.

Tutti questi risultati erano statisticamente significativi.

In un **secondo studio** 531 pazienti con o senza cirrosi o fibrosi epatica hanno ricevuto rispettivamente interferone  $\alpha$ -2a 6 milioni di unità/3 volte a settimana per 12 settimane seguito da interferone  $\alpha$ -2a 3 milioni di unità/3 volte a settimana per 36 settimane o PEG $\alpha$ -2a 180 mcg/settimana per 48 settimane (7). Al termine delle 72 settimane dello studio, il 17% dei pazienti trattati con interferone  $\alpha$ -2a e il 38% di quelli trattati con PEG $\alpha$ -2a avevano raggiunto l'end point primario: questo risultato era statisticamente significativo. I dati istologici mostravano un trend favorevole per PEG $\alpha$ -2a, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica.

Il **terzo studio** ha reclutato 271 pazienti con epatite C cronica e cirrosi o fibrosi epatica, trattati con interferone  $\alpha$ -2a 3 milioni di unità/3 volte a settimana o PEG $\alpha$ -2a (90 mcg o 180 mcg/settimana) per 48 settimane (8). Alla 72<sup>a</sup> settimana, l'8% dei pazienti trattati con interferone  $\alpha$ -2a, il 15% di quelli trattati con PEG $\alpha$ -2a 90 mcg e il 30% di quelli trattati con PEG $\alpha$ -2a 180 mcg mostravano di aver raggiunto una risposta virologica e biochimica sostenuta; la differenza era statisticamente significativa per il dosaggio di 180 mcg. La medesima evidenza si rilevava per la risposta di tipo istologico.

In tutti gli studi i pazienti infettati da virus di genotipo 1 hanno risposto con minor frequenza rispetto a quelli infettati con virus di genotipo 2 e 3.

Una maggior percentuale di pazienti trattati con interferone  $\alpha$ -2a non pegilato ha sospeso il trattamento prima del termine degli studi: la differenza era per lo più legata al maggior tasso di mancata risposta.

#### *Terapia di associazione con ribavirina*

L'affermarsi della terapia combinata interferone + ribavirina per il trattamento dell'epatite C ha indotto lo sponsor

a condurre uno studio di grandi dimensioni per verificare se e quanto l'aggiunta di ribavirina a PEG $\alpha$ -2a apportasse dei vantaggi (9).

Lo **studio, multicentrico, randomizzato**, parzialmente in cieco ha arruolato complessivamente 1121 pazienti affetti da epatite C cronica (60% di genotipo 1), che sono stati randomizzati a ricevere PEG $\alpha$ -2a 180 mcg/settimana + placebo o PEG $\alpha$ -2a 180 mcg/settimana + ribavirina (1000 o 1200 mg/die a seconda del peso del paziente) o interferone  $\alpha$ -2a 3 milioni di unità 3 volte la settimana + ribavirina (1000 o 1200 mg/die a seconda del peso del paziente). Il trattamento è proseguito per 48 settimane.

Parametro primario di efficacia è stato definito la risposta virologica e biochimica dopo 24 settimane di follow up. Al termine di questo periodo, il 24% dei pazienti in monoterapia con PEG $\alpha$ -2a, il 45% dei pazienti trattati con PEG $\alpha$ -2a + ribavirina e il 39% dei pazienti trattati con interferone  $\alpha$ -2a + ribavirina aveva raggiunto l'end point primario ( $p=0.057$  tra l'associazione PEG $\alpha$ -2a + ribavirina e interferone  $\alpha$ -2a + ribavirina); la differenza era significativamente a favore dell'associazione PEG $\alpha$ -2a + ribavirina se veniva considerata la sola risposta virologica.

I pazienti con genotipo 1, il più difficile da trattare, hanno mostrato livelli di risposta superiori quando trattati con PEG $\alpha$ -2a + ribavirina. Questa differenza era molto più evidente in quei pazienti che presentavano anche una elevata carica virale.

Secondo uno studio citato nel foglietto illustrativo del farmaco negli USA, ma non pubblicato, i pazienti con genotipo 2 e 3 trattati con PEG $\alpha$ -2a 180 mcg/settimana + ribavirina 800 mg/die per 24 settimane ottengono una risposta nell'82% dei casi (10).

Uno studio disponibile in abstract (11) ha testato l'efficacia di vari regimi terapeutici di associazione PEG $\alpha$ -2a + ribavirina. Milleduecentottantaquattro pazienti sono stati randomizzati a ricevere PEG $\alpha$ -2a 180 mcg/settimana + ribavirina (800 o 1000 mg/die) per 24 o 48 settimane.

Dopo 24 settimane di trattamento, il 68% dei pazienti

con genotipo virale di tipo 1 e l'87% di quelli con genotipo 2 hanno ottenuto una risposta virologica; dopo 48 settimane di trattamento il 51% dei pazienti con genotipo 1 manteneva la risposta. I pazienti con genotipo 1 hanno ottenuto i migliori risultati con la terapia costituita da PEG $\alpha$ -2a 180 mcg/settimana + ribavirina 1000 mg/die proseguita per 48 settimane, mentre i pazienti affetti da altri genotipi ottenevano risultati massimali già a 24 settimane e con la dose di ribavirina di 800 mg.

#### **Tollerabilità**

Gli effetti collaterali del PEG $\alpha$ -2a sono risultati simili a quelli dell'interferone  $\alpha$ -2a: sindrome parainfluenzale, caratterizzata da febbre, cefalee e mialgie, e reazioni psichiatriche, in primis depressione e ansietà. Neutropenia e piastrinopenia si sono manifestati con maggior frequenza con PEG $\alpha$ -2a e sono trattabili con una riduzione della dose (6).

#### *Differenze tra i due interferoni pegilati*

Non sono attualmente disponibili studi che confrontino direttamente le due tipologie di interferoni pegilati.

PEG $\alpha$ -2a viene somministrato in dosi fisse, mentre per PEG $\alpha$ -2b il dosaggio viene aggiustato a seconda del peso corporeo del paziente.

#### **Conclusioni**

**I peginterferoni alfa 2b e 2a sono in grado di aumentare la percentuale di risposta virologica sostenuta rispetto ad interferoni alfa 2b e 2a non pegilati in pazienti con epatite C cronica. Tale risultato si osserva in monoterapia ed in associazione con ribavirina: in quest'ultimo caso il maggior vantaggio è tratto dai pazienti affetti da virus di genotipo 1. Gli effetti collaterali sono simili a quelli rilevati con interferone non pegilato, con una maggior incidenza di neutropenia e reazioni nel sito di iniezione.**

**La monosomministrazione settimanale può facilitare la compliance dei pazienti.**

**Non sono al momento disponibili studi di confronto tra i due composti.**

#### **BIBLIOGRAFIA:**

- 1 Keating G, et al. *Drugs* 2003; 63(7): 701-730.
- 2 EMEA Scientific Discussion. PEGINTRON (Peg-interferone alfa 2b) 2002; CPMP/244/00.
- 3 Lindsay K, et al. *Hepatology* 2001; 34 (2): 395-403.
- 4 Manns M, et al. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
- 5 Siebert U, et al. *Gut* 2003; 52: 425-432.
- 6 EMEA Scientific Discussion. PEGASYS (Peg-interferone alfa 2a) 2002; CPMP/1996/02.
- 7 Zeuzem S, et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
- 8 Heathcote EJ, et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-1680.
- 9 Fried MW, et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
- 10 Anonimus. *Med Lett Drugs Ther* 2003; Anno XXXII; 8: 31-32.
- 11 Baker DE, et al. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3 (2): 93-109.

## COSTI COMPARATIVI §

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO/ SETTIMANA	COSTO/48 settimane di trattamento
Peginterferon $\alpha$ -2a	PEGASYS	180 mcg/settimana	€ 338,33	€ 16.239,84
Peginterferon $\alpha$ -2a	PEGINTRON	1,5 mcg/kg/settimana	€ 280,44° (per un uomo di 70 kg)	€ 13.461,12
Interferone $\alpha$ -2b	ROFERON	3 MU/3 volte settimana	€ 83,82	€ 4.023,36
Interferone $\alpha$ -2b	INTRON A	3 MU/3 volte settimana	€ 92,05	€ 4.418,40

Prezzi da banca dati Farmadati ottobre 2003

§ I dosaggi considerati sono quelli dell'associazione con ribavirina

° Tale costo prevede l'utilizzo di 2 flaconi da 50 mcg, con somministrazione di 5 mcg meno del dosaggio esatto. Adoperando un flacone da 80 mcg ed uno da 50 mcg il costo/48 settimane di trattamento sale a € 17.490,72

## RISEDRONATO

data valutazione 09.07.03

**Specialità:** Actonel® (Procter & Gamble)  
Optinate® (Aventis Pharma)

**Forma farmaceutica:** 14 cpr 30 mg  
28 cpr 5 mg  
4 cpr 35 mg

Prezzo: € 173,53  
€ 37,42  
€ 42,50

Prezzi da banca dati Farmadati dicembre 2003

**Codice ATC:** M05BA07

**Categoria Terapeutica:** farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossee – bisfosfonati

**Fascia di rimborsabilità:** A con nota 79

**Nota CUF n° 79:**

- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche postmenopausa in donne con pregresse fratture vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti. La frattura di un corpo vertebrale deve essere documentata da un esame radiologico che evidenzi una riduzione di 4 mm o di più del 15% dell'altezza globale del corpo vertebrale.
- Profilassi secondaria di fratture osteoporotiche in donne o uomini trattati per almeno 6 mesi con dosi pari o superiori a 7.5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o del femore non dovute a traumi efficienti.

**Indicazioni Ministeriali:**

- Formulazione da 5 mg e da 35 mg: trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale manifesta, per ridurre il rischio di fratture dell'anca. Prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale nelle donne ad aumentato rischio di osteoporosi. Mantenimento o aumento della massa ossea nelle donne in postmenopausa in terapia corticosteroidica sistemica per periodi prolungati (oltre 3 mesi) con una dose uguale o superiore a 7.5 mg/die di prednisone o composti equivalenti.
- Formulazione da 30 mg: trattamento della malattia ossea di Paget.

**Decisioni CTR:** INSERITO con nota nella categoria 15.12 - Farmaci attivi sul ricambio osteocalcico.

**Nota PTORV:** farmaci equivalenti: le singole CTO scelgano in base al rapporto costo/beneficio tenendo conto delle indicazioni registrate.

**Commenti:** la Commissione decide di includere il farmaco considerata la sovrapponibilità con alendronato in termini di efficacia, tollerabilità e costo.

## ANALISI DELLA LETTERATURA

Risedronato è un bisfosfonato indicato nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, dell'osteoporosi indotta dai corticosteroidi e nella malattia di Paget. Il farmaco è un analogo sintetico dell'acido pirofosforico (inibitore naturale del riassorbimento osseo). Riduce il turnover osseo agendo sul reclutamento e sull'attività degli osteoclasti con una potenza di svariate volte superiore ai bisfosfonati di I e II generazione (etidronato, pamidronato, alendronato).

Dopo assunzione orale viene assorbito rapidamente e mostra un profilo farmacocinetico dose dipendente. La  $C_{max}$  è raggiunta in 0.81-0.87h; il farmaco assorbito (in concentrazione molto bassa a causa della scarsa biodisponibilità) va a fissarsi sull'osso dove rimane per diverse settimane ( $t_{1/2} = 480h$ ); la restante frazione viene eliminata immutata con le urine entro le 24 ore successive (1,2).

### *Efficacia clinica*

#### *Osteoporosi postmenopausale*

Tre ampi studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità del risedronato. In questi studi tutte le pazienti sono state randomizzate in tre gruppi a ricevere risedronato 2.5 o 5 mg/die o placebo. Tutte hanno ricevuto un supplemento di 1000mg/die di calcio carbonato e, in caso di livelli sierici bassi, di vitamina D.

**Il primo studio** ha valutato per un periodo di 3 anni l'efficacia del risedronato nel prevenire il rischio di fratture dell'anca in 5445 donne di età compresa tra i 70 e i 79 anni con osteoporosi e 3886 donne di età > 80 anni con almeno 1 fattore di rischio non scheletrico per frattura dell'anca (3).

Non sono state escluse pazienti con precedenti o concomitanti patologie del tratto gastrointestinale superiore o che assumevano in concomitanza FANS, inibitori di pompa protonica o antiacidi.

Risedronato si è dimostrato in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza di fratture dell'anca (end point primario) nel gruppo di donne tra i 70 e i 79 anni ( $p=0.009$ ). I vantaggi erano più evidenti nel sottogruppo di pazienti con storia di pregressa frattura vertebrale. Nel gruppo di donne di età >80 anni, che presentavano fattori di rischio non scheletrici, risedronato non ha mostrato effetti nell'incidenza di fratture dell'anca ( $p=0.35$ ).

L'analisi cumulativa su tutte le 9331 pazienti ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali nel gruppo risedronato ( $p=0.03$ ). Anche in questo caso i vantaggi sono stati maggiori per le donne con storia di fratture al baseline ( $p=0.01$ ).

**Un secondo studio** ha valutato efficacia e sicurezza di un trattamento di tre anni con risedronato nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non, in 2458 donne di età inferiore a 85 anni con diagnosi di osteoporosi e almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale e bassa BMD a livello lombare al baseline (4).

Non sono state escluse le donne con storia o presenza di

patologie gastrointestinali né quelle in trattamento concomitante con FANS o aspirina.

Dopo 1 anno il braccio trattato con il dosaggio di 2.5 mg/die è stato escluso dallo studio con un emendamento al protocollo per la minor efficacia rispetto ai 5 mg/die.

Dopo 3 anni di studio risedronato al dosaggio di 5 mg/die ha mostrato una riduzione dell'incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali del 41% rispetto al placebo ( $p=0.03$ ). La riduzione di incidenza cumulativa di fratture non vertebrali nei tre anni è stata del 39% ( $p=0.02$ ), con un incremento significativo in BMD rispetto al baseline.

**Il terzo lavoro**, che riunisce due studi con disegno sovrapponibile (VERT-MN e VERT-NA), ha valutato per 1 anno l'efficacia di risedronato nel prevenire fratture vertebrali in 3684 donne con osteoporosi postmenopausale considerate "ad alto rischio" per avere almeno due fratture vertebrali al baseline oppure 1 frattura vertebrale e bassa BMD a livello lombare (5). Dopo 1 anno il rischio di nuove fratture vertebrali con risedronato 5mg è stato ridotto del 62% rispetto al placebo ( $p<0.001$ ). Una riduzione significativa è stata anche evidenziata nelle analisi per sottogruppi.

In tutti e tre gli studi il farmaco si è dimostrato ben tollerato e gli effetti collaterali registrati, compresi i disturbi a livello gastrointestinale, hanno avuto incidenza e gravità confrontabili nei gruppi trattati e nel gruppo placebo.

**Altri studi, controllati vs placebo** hanno confermato l'efficacia del risedronato nella prevenzione primaria di fratture vertebrali (6) e nell'aumentare i valori di BMD della colonna vertebrale e dell'anca (7).

#### *Osteoporosi in pazienti in trattamento con corticosteroidi*

**Due studi in doppio cieco** con disegno sovrapponibile hanno considerato l'efficacia del risedronato nell'aumentare i valori di BMD e nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali in pazienti in terapia continuativa con moderate/alte dosi di corticosteroidi (8). I due studi hanno arruolato complessivamente 518 pazienti che sono stati randomizzati a ricevere, oltre al supplemento di vitamina D (se necessario) e di calcio, 2.5 o 5 mg/die di risedronato o placebo per 1 anno. I valori di BMD a livello lombare a 1 anno (end point primario) sono aumentati rispetto al baseline nel gruppo risedronato 5 mg ( $p<0.001$ ) mentre sono diminuiti nel gruppo placebo ( $p=0.005$ ). Le differenze nel valore di BMD a 1 anno tra il gruppo risedronato 5mg e il gruppo placebo sono risultate statisticamente significative in ogni sito tranne che a livello di radio medio.

Il rischio di fratture vertebrali è diminuito del 70% nel gruppo risedronato 5mg rispetto al placebo ( $p=0.01$ ); il numero di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT) calcolato è stato 9.

Il farmaco si è dimostrato efficace sia negli uomini che nelle donne con un buon profilo di tollerabilità e un'incidenza di eventi a carico del sistema gastrointestinale paragonabile a quelli registrati nel gruppo placebo.

*Malattia di Paget*

Diversi studi hanno valutato l'efficacia di risedronato nella malattia di Paget (osteite deformante caratterizzata da un eccessivo riassorbimento osseo dovuto agli osteoclasti seguito da un incremento secondario nell'attività osteoblastica con una ricostituzione della struttura ossea disorganizzata ed indebolita, maggiormente incline alle fratture e alle deformità).

**L'unico studio controllato, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco** ha confrontato il farmaco con etidronato in 123 pazienti monitorando quale variabile primaria le concentrazioni sieriche di fosfatasi alcalina (9). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere risedronato 30mg/die per 2 mesi o etidronato 400 mg/die per 6 mesi; successivamente sono stati seguiti senza che assumessero alcun trattamento per altri 6 o 12 mesi. A 12 mesi una normalizzazione della fosfatasi alcalina sierica è stata ottenuta nel 73% dei pazienti trattati con risedronato rispetto al 15% dei pazienti trattati con etidronato ( $p < 0.001$ ); il tempo medio alla normalizzazione è stato significativamente minore con risedronato. Durante il periodo di follow up la concentrazione sierica di fosfatasi alcalina è aumentata più rapidamente nel gruppo etidronato senza però tornare ai valori di baseline.

A 18 mesi il 53% dei pazienti nel gruppo risedronato e il 14% di quelli trattati con etidronato avevano livelli di fosfatasi alcalina sierica ancora compresi nel range di normalità. Risedronato ha comportato un miglioramento più importante rispetto ad etidronato anche sugli altri parametri utilizzati come indicatori dello stato della patologia (deossipiridinolina e fosfatasi alcalina sierica specifica dell'osso).

Solo risedronato ha portato ad un miglioramento, seppur non significativo, della sintomatologia dolorosa rispetto al baseline.

Un'analisi per sottogruppi ha evidenziato che i pazienti già trattati in precedenza con etidronato presentavano una risposta attutita all'ulteriore terapia col medesimo principio attivo, ma non con il risedronato. Gli effetti collaterali dei due trattamenti sono stati sostanzialmente sovrapponibili.

*Terapia combinata risedronato + terapia ormonale sostitutiva*  
L'aggiunta di risedronato alla terapia ormonale sostitutiva (HRT) non ha fino ad ora mostrato vantaggi nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi postmenopausale.

**Uno studio randomizzato, in doppio cieco**, ha confrontato l'efficacia nell'aumentare i valori di BMD dell'associazione risedronato 5mg/die + HRT (estrogeni coniugati 0.625 mg) vs HRT da sola in 524 pazienti in postmenopausa. A 1 anno in entrambi i gruppi si è registrato un aumento significativo dal baseline dei valori di BMD lombare (end point primario) ( $p < 0.05$ ) mentre non ci sono state differenze significative tra i due trattamenti; l'unica differenza significativa tra i due gruppi è stata misurata nella BMD a livello di colonna lombare a 6 mesi e a livello del radio medio a 12 mesi (10).

*Tollerabilità*

Benchè i principali studi clinici mostrino per i bisfosfonati un buon profilo di tollerabilità (sia risedronato che alendronato hanno mostrato effetti collaterali paragonabili al placebo), indagini post marketing hanno segnalato una maggior incidenza di eventi gastrointestinali rispetto all'atteso (14).

Le schede tecniche di alendronato e di risedronato riportano le stesse modalità di assunzione (il paziente deve rimanere in posizione eretta per almeno 30 minuti dopo l'assunzione del farmaco), proprio per minimizzare il rischio di infiammazioni esofagee e ulcerazioni.

È da sottolineare che, mentre negli studi clinici più significativi sul risedronato non sono stati adottati criteri di esclusione specifici per pazienti con patologie gastrointestinali recenti o in corso, nei due studi principali sull'alendronato non sono state ammesse pazienti con recente ulcera peptica o ulcere che hanno richiesto ospedalizzazione o dispepsia che necessita trattamento giornaliero (3,4,11,12).

**Uno studio di 28 giorni multicentrico, randomizzato e in doppio cieco** ha confrontato gli effetti indesiderati a carico del sistema gastrointestinale mediante indagine endoscopica al baseline e al ventinovesimo giorno in 235 pazienti con osteoporosi trattati con alendronato 40 mg/die, risedronato 30 mg/die, placebo o placebo + aspirina 650 mg/4die per gli ultimi 7 giorni di terapia. I dosaggi utilizzati dei 2 bisfosfonati erano i più alti approvati dall'FDA. I pazienti al baseline non dovevano presentare patologie gastrointestinali severe o recenti episodi di ulcera peptica. Alla fine dello studio alendronato e risedronato hanno mostrato effetti comparabili a carico del tratto gastrointestinale e non molto diversi rispetto al gruppo placebo, ma significativamente più bassi del gruppo placebo + aspirina (13).

**Un secondo studio randomizzato, in cieco** per il ricercatore, pubblicato lo stesso anno dal medesimo autore, ha valutato su 515 donne sane in postmenopausa gli effetti gastroduodenali ed esofagei di risedronato 5 mg/die e alendronato 10 mg/die per 2 settimane confermati endoscopicamente. L'indagine è stata effettuata al baseline, al giorno 8 e al giorno 15. Il numero di soggetti che presentavano almeno 1 ulcera valutati sia al giorno 8 che al giorno 15 sono stati 9 su 221 soggetti valutabili (4.1%) nel gruppo risedronato e 30 su 227 soggetti valutabili (13.2%) nel gruppo alendronato ( $p < 0.001$ ). I punteggi di valutazione dell'endoscopia gastrica erano più bassi per il risedronato al giorno 8 e 15 ( $p < 0.001$ ). Tre ulcere duodenali sono state diagnosticate in due soggetti nel gruppo risedronato (diagnosi al giorno 8) e in 1 soggetto trattato con alendronato (diagnosticata al giorno 15); tre ulcere esofagee sono state diagnosticate nel gruppo alendronato e nessuna nel gruppo risedronato (14).

**Una recente review** ha valutato l'incidenza di tali eventi nei pazienti trattati con risedronato 5 mg/die vs placebo considerando i dati provenienti da 9 studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo per un periodo di almeno 3 anni (10.068 uomini e donne). L'inci-

denza di eventi gastrointestinali nei due gruppi di pazienti è risultata paragonabile (15).

**Risedronato è un bisfosfonato attivo per via orale ad elevata potenza e specificità in vitro.**

**Il farmaco si è dimostrato attivo nel prevenire nuove fratture vertebrali e non vertebrali in donne in post menopausa con pregresse fratture osteoporotiche, nell'aumentare il BDM in pazienti in trattamento continuativo con**

**corticosteroidi e nell'indurre e mantenere la remissione a 18 mesi nella malattia di Paget.**

**La mancanza di studi di confronto non consente per il momento di stabilire se risedronato possa mostrare vantaggi rispetto agli altri bisfosfonati.**

**La tollerabilità di risedronato si è fino ad ora dimostrata buona anche in pazienti in trattamento con FANS o gastroprotettori; una presunta maggior tollerabilità rispetto ad alendronato rimane da stabilire.**

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Dunn CJ & Goa KL. *Drugs* 2001; 61(5): 685-712.
- 2 Drugdex Micromedex, Vol 116; 2003.
- 3 McClung MR, et al. *N Eng J Med* 2001; 344(5): 333-340.
- 4 Harris ST, et al. *JAMA* 1999; 282(14): 1344-1352.
- 5 Watts NB, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 542-549.
- 6 Heaney RP, et al. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 501-505.
- 7 Reginster JY, et al. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91.
- 8 Wallach S, et al. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-285.
- 9 Miller PD, et al. *Am J Med* 1999; 106: 513-520.
- 10 Harris ST, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1890-1897.
- 11 Black DM, et al. *Lancet* 1996; 348: 1535-1540.
- 12 Cummings SR, et al. *JAMA* 1998; 280(24): 2077-2082.
- 13 Lanza F, et al. *Am J Gastroenter* 2000; 95(11): 3112-3117.
- 14 Lanza F, et al. *Gastroenterology* 2000; 119: 631-638.
- 15 Taggart H, et al. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 262-270.

#### COSTI COMPARATIVI PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE DA SCHEDA TECNICA	COSTO/DIE	DDD	COSTO VALUTATO IN BASE ALLA DDD
Acido risedronico	5 mg/die	€ 1,33	5 mg	€ 1,33
Acido alendronico	10 mg/die	€ 1,43 (1 cpr da 10 mg/die) € 1,54 (1 cpr 70 mg ogni 7 giorni)	10 mg	€ 1,43 (1 cpr da 10 mg/die)
Acido clodronico	400 mg/die <sup>§</sup>	€ 2,90	1,6 g	€ 8,70

Prezzi da banca dati Farmadati dicembre 2003

§ Il dosaggio di acido clodronico varia da 400 mg/die per 30 giorni seguiti da 60 giorni di sospensione a 400 mg/die senza periodi di sospensione.

#### COSTI COMPARATIVI PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PAGET

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER TRATTAMENTO
Acido risedronico	30 mg/die per 2 mesi	€ 743,4
Acido etidronico	300-600 mg die per 6 mesi	€ 178,38 € 356,76

Prezzo da banca dati Farmadati dicembre 2003

# TAMSULOSINA

data valutazione 27.05.03

**Specialità:** Omnic® (Yamanouchi Pharma)  
Pradif® (Boheringer Ing)

**Forma farmaceutica:** 20 cps - 0.4 mg

Prezzo: € 21,62  
Prezzi banca dati Farma Dati dicembre 2003

**Codice ATC:** G04CA02

**Categoria Terapeutica:** farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna – antagonisti dei recettori alfa-adrenergici

**Fascia di rimborsabilità:** A

**Indicazioni Ministeriali:** trattamento dei sintomi funzionali della iperplasia prostatica benigna (IPB).

**Decisioni della CTR:** NON INSERIMENTO

**Commenti:** il farmaco non ha mostrato alcun vantaggio in termini di efficacia rispetto alle opzioni già disponibili in PTORV.

## ANALISI DELLA LETTERATURA

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) rappresenta una condizione comune nell'anziano e la sua incidenza aumenta con l'età. Frequentemente essa dà origine a ingrossamento prostatico benigno e ostruzione dello svuotamento vescicale. Sono associate al manifestarsi della IPB una componente meccanica (costrizione dell'uretra dovuta all'ingrossamento della prostata) e una dinamica (attivazione del tono simpatico della ghiandola prostatica mediata dai recettori  $\alpha_1$ -adrenergici).

I recettori  $\alpha_1$ -adrenergici mediano prevalentemente la contrazione della muscolatura liscia prostatica e sono importanti nella regolazione dello svuotamento vescicale, mentre il corpo della vescica possiede pochissimi recettori  $\alpha_1$ . Il blocco di questi recettori riduce perciò le resistenze allo svuotamento vescicale senza modificare la contrattilità della muscolatura liscia del detrusore. Gli antagonisti  $\alpha_1$ -adrenergici attualmente disponibili aumentano l'entità del flusso urinario e migliorano la sintomatologia del tratto urinario inferiore (LUTS) nei soggetti con IPB. Questa classe di farmaci, tuttavia, produce effetti collaterali connessi all'antagonismo dei recettori  $\alpha_1$  in altre sedi come la vasodilatazione periferica, l'ipotensione posturale, vertigini ed emicrania.

Tamsulosina è il primo antagonista dei recettori  $\alpha_1$ -adrenergici sottotipo-specifico, con selettività per quelli predominanti e funzionali a livello della prostata ( $\alpha_{1A}$  -  $\alpha_{1D}$ ). Lo sviluppo di questo farmaco è nato dall'esigenza di trovare composti altamente selettivi per il tessuto prostatico, al fine di evitare gli effetti collaterali sistemici a carico soprattutto del sistema cardiovascolare.

Il farmaco presenta, dopo somministrazione orale, una

biodisponibilità praticamente totale e si lega per il 99% alle proteine plasmatiche; dopo metabolismo epatico da parte del CYP-450 viene eliminato con le urine e solo il 14% viene eliminato in forma invariata. La somministrazione del farmaco non necessita di titolazione né di aggiustamenti della dose in pazienti con disfunzioni renali o di disfunzioni epatiche di moderata entità (non sono stati fatti studi in pazienti con disfunzioni epatiche gravi) (1).

### Efficacia clinica

#### Confronto verso placebo

Una **metanalisi** del 1996 ha riunito i dati di due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati vs placebo, condotti in Europa con disegno ed obiettivi sovrapponibili (2). Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in pazienti con ostruzione prostatica benigna (IPB sintomatica). I pazienti arruolati, dopo un periodo di "run in" di due settimane in singolo cieco con placebo, sono stati randomizzati a ricevere tamsulosina 0.4 mg/die (formulazione a rilascio controllato) o placebo per 12 settimane. L'efficacia e la sicurezza del farmaco sono state valutate sulla popolazione "intention to treat".

Di 575 pazienti randomizzati nei due studi (193 nel gruppo placebo e 382 nel gruppo tamsulosina), 535 hanno completato le 12 settimane di trattamento, mentre 40 pazienti hanno interrotto lo studio. Un importante effetto placebo è stato registrato durante la fase di "run in" con un significativo miglioramento dei valori di  $Q_{max}$  (velocità massima di flusso urinario) e dei sintomi totali; i valori ottenuti dopo questa fase di trattamento con placebo sono stati considerati il baseline e non differivano significativamente nei due gruppi.

Per quanto riguarda gli end-point primari, il valore di  $Q_{\max}$  è migliorato significativamente nel gruppo trattato con tamsulosina con un aumento medio dal baseline di 1.6 ml/s (16%) nel gruppo tamsulosina e 0.6 ml/s (6%) nel gruppo placebo ( $p=0.002$ ); lo stesso effetto si è registrato per il punteggio sintomatologico totale secondo Boyarsky ad ogni visita ( $p=0.002$ ). Anche gli end-point secondari sono risultati significativamente migliori nel gruppo tamsulosina: la percentuale di pazienti responders al trattamento sulla base del valore di  $Q_{\max}$  ( $p=0.003$ ), i valori di  $Q_{\text{ave}}$  (velocità media di flusso urinario) ( $p=0.005$ ), i sintomi ostruttivi ed irritativi ( $p=0.017$  e  $p=0.008$  rispettivamente). Altri punteggi relativi ai sintomi, quali esitazione, intermittenza e urgenza, sono migliorati in modo statisticamente significativo, mentre frequenza diurna, alterazione della dimensione e della forza del flusso urinario, nicturia, disuria e sensazione di svuotamento incompleto sono migliorati, ma in modo non statisticamente significativo.

L'incidenza di eventi avversi è risultata comparabile per i due gruppi ( $p=0.802$ ) anche in termini di vertigini, mal di testa, ipotensione posturale, sincope, astenia, sonnolenza e riniti, comunemente associati all'uso di  $\alpha_1$ -antagonisti non selettivi, ad eccezione del numero di eiaculazioni anormale risultate più numerose nel gruppo tamsulosina ( $p=0.045$ ).

Dai risultati di un'estensione in aperto dei due studi citati nella metanalisi, condotta su 244 pazienti, l'efficacia di tamsulosina rimane confermata anche nel trattamento a lungo termine (60 settimane) (3).

Un altro **studio di fase III multicentrico, controllato verso placebo**, ha valutato sicurezza ed efficacia di tamsulosina nei due dosaggi 0.4mg/die e 0.8 mg/die in pazienti con sintomi da moderati a severi di IPB. Dopo un periodo di "run in" di 4 settimane con placebo in singolo cieco, 735 su 1476 pazienti sono stati randomizzati a ricevere tamsulosina ai due dosaggi o placebo per 13 settimane. Un cambiamento medio significativo dal baseline nei punteggi totali relativi ai sintomi definiti dall'American Urological Association (AUA) è stato osservato con entrambi i dosaggi del trattamento attivo rispetto al placebo ( $p=0.01$ ); significativamente maggiore è stata anche la percentuale di pazienti che ha dimostrato una riduzione nei sintomi totali AUA del 25% ( $p=0.01$ ). La percentuale di pazienti con riduzione nel picco di flusso urinario  $\geq 30\%$  è stata statisticamente maggiore nei due gruppi tamsulosina rispetto al placebo ( $p<0.05$ ). Il miglioramento nel flusso massimo è risultato statisticamente significativo rispetto al placebo solo nel gruppo trattato con 0.8 mg di tamsulosina. Vertigini, sonnolenza, riniti ed eiaculazioni anormali sono stati riportati con maggior frequenza nel gruppo trattato con 0.8 mg rispetto al placebo ( $p=0.05$ ). Solo le eiaculazioni anormali sono state significativamente maggiori nel gruppo trattato con 0.4 mg. Cambiamenti nei valori pressori non sono risultati significativi; un cambiamento significativo è stato registrato solo nel gruppo trattato con 0.8 mg di tamsulosina alla 4<sup>a</sup>

visita con una diminuzione nella pressione sistolica ortostatica di 20 mmHg o più ( $p=0.036$ ). I due dosaggi di tamsulosina non hanno portato a differenze significative tra loro in termini di efficacia, ma il dosaggio 0.4 mg/die è risultato meglio tollerato.

Numerosi altri studi clinici sono stati condotti verso placebo in doppio cieco o in aperto per verificare l'efficacia di tamsulosina nel trattamento dell'IPB e la sua sicurezza di impiego: questi studi hanno confermato i dati ottenuti dagli studi precedentemente descritti.

#### *Confronto con altri $\alpha_1$ antagonisti.*

Tamsulosina è stata confrontata con alfuzosina in termini di efficacia e tollerabilità in uno studio di fase III, in doppio cieco, randomizzato, su 256 pazienti con IPB sintomatica per un periodo di 12 settimane, dopo un run in di due settimane con placebo (fase "run in"). Il gruppo di pazienti randomizzato ad alfuzosina ha ricevuto 2 cps/2 die da 2.5 mg per le prime due settimane (titolazione della dose) e quindi 3 cps da 2.5 mg/3 die per le restanti dieci. Il secondo gruppo, invece, ha ricevuto tamsulosina 0.4 mg/die per tutto il periodo di randomizzazione. Anche in questo caso è stato registrato un notevole effetto placebo durante la fase di "run in" sia per il valore di  $Q_{\max}$  che per i punteggi dei sintomi totali (4).

Entrambi i trattamenti hanno riportato un significativo miglioramento dal baseline per quanto riguarda il criterio di efficacia  $Q_{\max}$  ( $p<0.001$ ) e nei punteggi relativi ai sintomi secondo Boyarsky ( $p<0.001$ ). Non si sono evidenziate differenze in termini di efficacia tra i due trattamenti.

Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati; la frequenza di eventi avversi in totale è stata del 19% in entrambi i gruppi ( $p=0.606$ ). Gli eventi comunemente associati agli effetti ipotensivi degli  $\alpha_1$ -antagonisti come vertigini, mal di testa, palpitazioni, tachicardia, ipotensione posturale (valutata senza una registrazione della pressione, ma su base soggettiva) e sincope sono risultati sovrapponibili nei due gruppi (10.5% vs 9.2% nei gruppi alfuzosina e tamsulosina rispettivamente;  $p=0.442$ ). A differenza del tamsulosina, alfuzosina ha mostrato una significativa riduzione della pressione sistolica da supini e in piedi e della pressione distolica da supini rispetto al baseline ( $p<0.05$ ), ma solo per pazienti con più di 65 anni. I cambiamenti di pressione non si sono tradotti, però, in una maggior incidenza di eventi avversi.

Uno **studio** pubblicato nel 2000 ha confrontato l'efficacia e la sicurezza a breve termine di tre  $\alpha_1$ -antagonisti (prazosina, terazosina e tamsulosina) nel trattamento dei sintomi del tratto urinario inferiore associati all'iperplasia prostatica benigna (5).

Centoventuno pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in aperto, 0.5 mg/2 die di prazosina ( $n=33$ ), 0.5 mg/2 die di terazosina ( $n=42$ ) o 0.1 mg/die di tamsulosina ( $n=46$ ) nelle prime due settimane e il doppio dei dosaggi indicati nelle successive due settimane; di questi, 16 sono stati

esclusi dall'analisi principalmente per malattie o cure concomitanti. Variabili di efficacia valutate sono stati i punteggi dei sintomi, i valori di  $Q_{max}$  e  $Q_{ave}$ , il volume urinario residuo e la pressione sanguigna. Ogni gruppo ha mostrato un significativo miglioramento rispetto al baseline nei punteggi totali dei sintomi dopo due (22% prazosina, 28% terazosina, 16% tamsulosina) e quattro settimane (38% prazosina, 39% terazosina e 26% tamsulosina). L'efficacia misurata mediante i sintomi soggettivi, è stata categorizzata in 4 gruppi: eccellente, buona, discreta, scarsa/peggiore. Risultati eccellenti o buoni nel totale dei sintomi si sono ottenuti per il 40.7% nel gruppo prazosina, per il 32.3% nel gruppo terazosina e per il 18.2% nel gruppo tamsulosina.

Il gruppo trattato con terazosina ha mostrato un miglioramento significativamente maggiore in termini di urgenza, senso di svuotamento incompleto, minzione prolungata ed intermittenza rispetto a tamsulosina ( $p < 0.005$ ). La pressione arteriosa è rimasta costante nei pazienti normotesi, mentre è diminuita significativamente nei pazienti ipertesi tranne che nel gruppo trattato con tamsulosina. Gli eventi avversi registrati sono stati minimi con tutti i trattamenti. In questo studio, terazosina si è rivelata la più efficace nel migliorare i punteggi relativi ai sintomi, mentre tamsulosina sembra la più sicura per i pazienti affetti anche da ipertensione.

Occorre segnalare che il dosaggio correntemente utilizza-

to di tamsulosina è di 0.4 mg/die senza titolazione della dose, mentre nello studio il dosaggio è stato di 0.1-0.2 mg/die.

Non è chiaro, infine, perché lo studio sia stato effettuato in aperto invece che in doppio cieco e perché non sia stata valutata la popolazione "intention to treat".

I risultati di una **metanalisi** di valutazione degli studi verso placebo con gli  $\alpha_1$  inibitori alfuzosina, doxazosina, tamsulosina e terazosina sembrano concludere per una sostanziale equivalenza di tutti questi principi attivi.(6)

**In conclusione, tamsulosina si è dimostrata efficace rispetto al placebo, sebbene alcuni sintomi importanti quali la frequenza diurna, l'alterazione della dimensione e della forza del flusso urinario, la nicturia, la disuria e la sensazione di svuotamento incompleto non siano migliorati in modo significativo in una metanalisi di due studi randomizzati.**

**Nello studio di confronto con prazosina e terazosina, seppure in maniera non significativa, è risultata il trattamento meno efficace, ma il dosaggio adoperato non era adeguato.**

**Una metanalisi conclude per una sostanziale equivalenza dei vari  $\alpha_1$  antagonisti.**

**Il farmaco sembra ben tollerato; presenta però fastidiosi disturbi dell'eiaculazione.**

#### BIBLIOGRAFIA:

- 1 Lyseng-Williamson KA, et al. *Drugs* 2002; 62(1): 135-167.
- 2 Chapple CR, et al. *Eur Urol* 1996; 29: 155-167.
- 3 Narayan P, et al. *J Urol* 1998; 160: 1701-1706.

4 Buzelin JM, et al. *Br J Urol* 1997; 80: 597-605.

5 Tsujii Toshihiko. *Int J Urol* 2000; 7: 199-205.

6 Lowe F: *Prostate Cancer Prostat Dis* 1999; 2: 110-119.

#### COSTI COMPARATIVI

PRINCIPIO ATTIVO	DOSAGGIO/DIE	COSTO PER GIORNO DI TRATTAMENTO	DDD	COSTO CALCOLATO PER DDD
Tamsulosina	0,4 mg/die	€ 1,08	0,4 mg	€ 1,08
Terazosina	5-10 mg/die	€ 0,52-1,04	5 mg	€ 0,52
Alfuzosina	2,5 mg/3 die - 5 mg/2die	€ 1,19-1,26	7,5 mg	€ 1,19

Prezzi da banca dati Farmadati dicembre 2003

# I facili successi degli End Point complessi

**Gli studi clinici che presentano un obiettivo principale composito, costituito cioè da molteplici end point di differente rilevanza clinica, rischiano di produrre risultati fuorvianti: non è raro, ma anzi tristemente frequente, che i dati legati all'obiettivo multifattoriale divergano clamorosamente dall'end point più significativo, la mortalità da ogni causa.**

Lo afferma un gruppo di ricercatori dell'università di Birmingham (UK) sul numero 289 di JAMA del Maggio 2003 (1), riportando i risultati ottenuti dall'analisi degli studi clinici randomizzati con end point composti includenti la mortalità da ogni causa pubblicati su nove autorevoli riviste scientifiche nel corso di cinque anni (1997-2001). Dei 167 studi esaminati, ben un terzo presentava risultati positivi (statisticamente significativi) per l'end point composito senza però rilevare una diminuzione significativa per la mortalità totale.

L'articolo apre un nuovo, importante campo di riflessione sulle caratteristiche che uno studio clinico deve presentare per potersi dire in grado di fornire risultati affidabili e trasferibili alla pratica clinica.

Perché un end point composito viene scelto come obiettivo principale di un certo studio?

Una scelta di questo tipo può aumentare la precisione statistica di un trial, consentendo di poter apprezzare un effetto in un campione più limitato di pazienti. L'International Conference of Harmonization (ICH), inoltre, ne consiglia l'adozione nei casi in cui l'identificazione di un unico obiettivo primario risulti di difficile definizione per le caratteristiche dello studio (2).

Tali vantaggi sono peraltro controbilanciati dai seguenti "pericoli" di importanza nient'affatto trascurabile:

- l'effetto di un certo trattamento può essere pesantemente influenzato dai risultati sui parametri clinicamente meno rilevanti, ma con uguale peso relativo sull'end point complessivo, inducendo a traslare impropriamente l'azione positiva rilevata a tutti i singoli componenti l'end point stesso. È così possibile che farmaci con azione neutra sulla mortalità o su una morbidità importante entrino immotivatamente nella pratica clinica, spesso con costi rilevanti per la collettività;
- esiste, al contrario, la possibilità che un parametro importante venga modificato favorevolmente, ma che l'azione positiva venga diluita dagli altri fattori in esame fino a "scompare" (3): in questo caso, il rischio è di perdere ulteriori possibilità d'indagine ed opportunità terapeutiche;
- laddove parte degli obiettivi consiste in valutazioni intrinsecamente legate al giudizio del clinico, come nel caso dell'ospedalizzazione o della rivascolarizzazione, l'oggettività dei parametri in gioco diviene maggior-

mente suscettibile di cambiamenti, presentando ulteriori problematiche nell'interpretazione dei dati.

End point complessi da segno blu, quindi, e non meritevoli in ogni caso di considerazione?

No, ma a ben determinate condizioni, come sottolineato nell'editoriale pubblicato sullo stesso numero (4).

Eccole:

1. Nella scelta dei singoli componenti di un end point composito risulta fondamentale operare con un criterio di omogeneità; è desiderabile che ciascuno dei parametri misurati abbia un significato clinico ben preciso;
2. Per evitare che troppi e troppo diversi elementi concorrano alla determinazione dell'effetto finale il numero dei parametri che vanno a costituire l'end point primario (composito) dovrà venire ridotto al minimo;
3. L'azione del trattamento in studio su ciascun parametro dovrà essere riportata analiticamente, per consentire di apprezzare il peso individuale sull'esito definitivo;
4. Last but not least, la valutazione degli end point non fatali dovrà essere affidata, qui più che altrove, a strutture indipendenti, quali comitati di valutazione esterni e laboratori centralizzati.

La necessità di fondare la decisione di introdurre un farmaco nella pratica clinica sulle solide basi di end point clinicamente significativi e non mistificati da parametri surrogati e di dubbia rilevanza clinica viene ribadita da Gordon et al. in un recente articolo su Lancet relativo a Fondaparinux, un nuovo anticoagulante proposto per la profilassi degli eventi tromboembolici in chirurgia maggiore (5).

A chi il compito di giudicare se un certo end point composito può ragionevolmente diventare l'obiettivo primario di uno studio?

I Comitati Etici sono per loro natura chiamati a verificare che il disegno di ciascun trial possa produrre dei risultati che diano una chiara misura del potenziale di un certo farmaco (6).

Senza dubbio, però, anche le Commissioni Terapeutiche, i medici ed i farmacisti dovranno valutare con attenzione gli studi presentati a supporto dell'utilizzo di un farmaco; richiamiamo a questo proposito l'importanza di leggere sempre analiticamente le tabelle riportanti i risultati per i singoli end point, che potrebbero rivelarsi non congruenti rispetto ai risultati dell'end point composito.

A titolo esemplificativo, nei box vengono riportati i dati relativi a tre principi attivi recentemente esaminati dalla Commissione Terapeutica Regionale.

## LEPIRUDINA

Inibitore altamente specifico della trombina libera e legata al coagulo, prodotto con la tecnica del DNA ricombinante.

**Indicazione richiesta:** trattamento di pazienti adulti affetti da trombocitopenia eparino indotta di tipo II e malattia tromboembolica che richiede terapia antitrombotica parenterale. La diagnosi deve essere confermata da positività al test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina (HIPAA).

Unico farmaco indicato per questa situazione.

**Classe CUF per questa indicazione:** H.

**Dati relativi all'efficacia:** due studi retrospettivi caso controllo.

**I studio:** 82 pazienti affetti da trombocitopenia eparino indotta e presentanti anticorpi anti eparina. 71 pazienti valutati per l'outcome primario. 120 controlli.

**Outcome primario:** morte, amputazione d'arto e nuove complicanze tromboemboliche a 7 e 35 giorni.

**Risultati relativi all'outcome composito e ai suoi singoli componenti:** l'incidenza degli eventi compresi nell'end point composito è risultata inferiore in proporzione statisticamente significativa nel gruppo trattato con lepirudina rispetto al controllo (25,4% vs 52,1% – p= 0,014).

I singoli end point considerati singolarmente non mostrano però differenze significative:

morte= 8,6% vs 22,3% (p=0,071)

amputazione d'arto= 5,7% vs 8,2% (p= 0,783)

nuove complicanze tromboemboliche= 18,4% vs 32,1% (p=0,270)

Il secondo studio ha riportato un trend favorevole a Lepirudina per l'end point composito, senza peraltro raggiungere la significatività statistica.

END POINT	EVENTI GRUPPO TRATTATO CON LEPIRUDINA (%)	EVENTI GRUPPO CONTROLLI STORICI (%)	P
<b>Morte, amputazione d'arto e nuove complicanze tromboemboliche</b>			<b>0,014</b>
A 7 giorni	9,9	23,0	
A 35 giorni	25,4	52,1	
<b>Morte</b>			<b>0,071</b>
A 7 giorni	0,0	5,2	
A 35 giorni	8,6	22,3	
<b>Amputazione d'arto</b>			<b>0,783</b>
A 7 giorni	2,8	1,7	
A 35 giorni	5,7	8,2	
<b>Nuove complicanze tromboemboliche</b>			<b>0,27</b>
A 7 giorni	9,9	18,0	
A 35 giorni	18,4	32,1	

## FONDAPARINUX

Analogo sintetico dell'eparina, con attività di inibizione selettiva del fattore X attivato.

**Indicazione richiesta:** prevenzione di Episodi Tromboembolici Venosi (TEV) in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori quali frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca.

**Classe CUF per questa indicazione:** H.

**Dati relativi all'efficacia:** quattro studi controllati e randomizzati vs enoxaparina nella frattura dell'anca, chirurgia maggiore del ginocchio o chirurgia sostitutiva dell'anca. Da questi studi sono state realizzate tre metanalisi.

**Quale esempio, viene analizzato uno studio di confronto con enoxaparina nella chirurgia sostitutiva dell'anca.**

**Outcome primario:** parametro composito "tromboembolia venosa" definito come trombosi venosa profonda (TVP) asintomatica (rilevata attraverso venografia), trombosi venosa profonda sintomatica ed embolia polmonare fatale e non fatale.

**Risultati relativi all'outcome composito e ai suoi singoli componenti:**

- fondaparinux si è rivelato **significativamente più efficace** nel ridurre l'incidenza **dell'end point composito**;
- analizzando peraltro **l'incidenza di TVP sintomatica**, end point clinicamente significativo anche se più raro, si rileva una **frequenza di eventi comparabile** tra i due trattamenti;
- anche i dati relativi **all'embolia polmonare non mostrano differenze** tra i due composti.

END POINT	EVENTI GRUPPO TRATTATO CON FONDAPARINUX (%)	EVENTI GRUPPO TRATTATO CON ENOXAPARINA (%)	P
Tromboembolismo venoso	4	9	< 0,0001
Tromboembolismo venoso profondo	4	9	< 0,0001
Tromboembolismo venoso profondo prossimale	1	2	0,0021
Tromboembolismo venoso profondo distale	3	7	< 0,0001
Tromboembolismo venoso profondo sintomatico	0,4	0,3	0,73
Trombosi venosa profonda	0,3	0,1	=
Embolia polmonare	0,2	0,2	=

## CLOPIDOGREL

Antiaggregante piastrinico appartenente alla classe delle tienopiridine.

**Indicazione richiesta:** prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q) in associazione con ASA.

**Classe CUF per questa indicazione:** A.

**Dati relativi all'efficacia:** studio CURE.

**Caratteristiche dello studio:** randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo.

Numero e caratteristiche dei pazienti arruolati: 12.562 pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del segmento ST. Entro 24 ore dall'insorgere dei sintomi i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi a ricevere, oltre alla terapia standard con ASA (da 75 a 325 mg/die), clopidogrel (300 mg come dose di carico, seguiti da 75 mg/die) o placebo.

**Outcome primario:** morte per cause vascolari, infarto miocardico non fatale o ictus.

**Risultati relativi all'outcome composito e ai suoi singoli componenti.**

Lo studio evidenzia una **riduzione statisticamente significativa per l'end point composito** nei pazienti trattati con clopidogrel (9,3% verso 11,4%).

L'analisi dei singoli end points ha rilevato però i seguenti dati:

- riduzione di infarto miocardico non fatale 5,2% vs 6,7% - **statisticamente significativo**
- riduzione del rischio di morte cardiovascolare 5,1% vs 5,5% - **statisticamente non significativo**
- riduzione del rischio di ictus 1,2% vs 1,4% - **statisticamente non significativo**

Si evidenzia come l'effetto legato alla somma di più end points amplifichi i singoli effetti.

END POINT	EVENTI GRUPPO TRATTATO (%)	EVENTI GRUPPO CONTROLLO (%)	RISCHIO RELATIVO (IC 95%)	NNT*
Composito: morte cardiovascolare, ictus, IMA non fatale	9,3	11,4	0,80 (0,72-0,90)	48
Morte cardiovascolare	5,1	5,5	0,93 (0,79-1,08)	250
IMA non fatale	5,2	6,7	0,77 (0,67-0,89)	67
Ictus	1,2	1,4	0,86 (0,63-1,18)	500

RISCHIO RELATIVO= rapporto tra la probabilità dell'evento nel gruppo trattato e quella nel gruppo di controllo.

NNT= numero di pazienti da trattare per evitare un evento

### BIBLIOGRAFIA:

1 Freemantle N, et al. *JAMA* 2003; 289: 2554-2559.

2 International Conference on Harmonization. *Stat Med* 1999; 18: 1905-1992.

3 The CAPRICORN Investigators. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390.

4 Lauer S, Topol E. J. *JAMA* 2003; 289: 2575-2577.

5 Gordon D, et al. *Lancet* 2003; 362: 504-505.

6 Garattini S, et al. *BMJ* 2003; 326: 1199-201.

## CENTRI AUTORIZZATI ALLA DIAGNOSI E PIANO TERAPEUTICO PER CLOPIDOGREL

ULSS 1	Belluno Pieve di Cadore	U.O. Cardiologia – UCIC e Lab. di Emodinamica interventistica U.O.A. Cardiologia
ULSS 2	Feltre	U.O. Cardiologia con UTIC
ULSS 3	Bassano d G.	U.O. Cardiologia – UCIC e Lab. di Emodinamica interventistica
ULSS 4	Thiene	U.O. Cardiologia con UTIC
ULSS 5	Arzignano	U.O. Cardiologia e UCIC
ULSS 6	Vicenza	U.O. Cardiologia con UTIC e Lab. di Emodinamica
ULSS 7	Conegliano	Presidio Ospedaliero – U.O.A. di Cardiologia e UTIC Ospedale De Gironcoli – U.O.A. di Cardiologia
ULSS 8	Castelfranco Veneto Montebelluna	U.O. Cardiologia U.O. Cardiologia
ULSS 9	Treviso	U.O. Cardiologia e Servizio di Emodinamica
ULSS 10	S. Donà di Piave Portogruaro	U.O. Cardiologia con UTIC e Lab. di Emodinamica interventistica U.O. Cardiologia
ULSS 12	Venezia Mestre	U.O. Cardiologia U.O. Cardiologia
ULSS 13	Dolo Mirano	U.O. Cardiologia U.O. Cardiologia
ULSS 14	Chioggia	U.O. Cardiologia con UTIC
ULSS 15	Camposampiero Cittadella	U.O. Cardiologia U.O. Cardiologia
ULSS 16	Abano Terme	“Casa di cura Abano Terme” Unità funzionale di Cardiologia
ULSS 17	Monseice	U.O. Cardiologia con UTIC
ULSS 18	Rovigo	S.O.C. di Cardiologia con UTIC e Lab. di Emodinamica
ULSS 20	Verona	U.O. Cardiologia
ULSS 21	Legnago	U.O.A. di Cardiologia con UTIC
ULSS 22	Negrar Peschiera del Garda	U.O. Cardiologia con UTIC e Lab. di Emodinamica interventistica U.O. Cardiologia “Casa di cura dott. Pederzoli”
A.O. Padova		U.O. Cardiologia Clinica medica 2 <sup>a</sup> e 4 <sup>a</sup> , Unità di medicina d’urgenza e cardiologia d’urgenza
A.O. Verona	Policlinico Osp. Civile Maggiore	Servizio di Cardiologia e U.O. di Cardiologia Unità Operativa Clinicizzata di Cardiologia, Servizio di Cardiologia e U.O. di Cardiologia

### ERRATA CORRIGE

Nel bollettino n. 3 di ottobre 2003 a pag. 28 è stato riportato il simbolo “8” anziché il simbolo “€”.  
La tabella 1 corretta è la seguente:

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

<b>Formulazione</b>	<b>Dose/die</b>	<b>Costo/die</b>	<b>Costo/die per kg di peso corporeo</b>
Amfotericina B desossicolato (Fungizone®)	0,25-5 mg/kg/die (1-2 fl da 50 mg)	€ 12,73 – 25,46	€ 0,064 – 0,32
Amfotericina B liposomiale (Ambisome®)	3 mg/kg/die (4 fl da 50mg)	€ 1.304,88	€ 19,57
Amfotericina B in complessi lipidici (Abelcet®)	5 mg/kg/die (4 fl da 100mg)	€ 598,70	€ 7,48



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)