



ISF

www.informazionisuifarmaci.it

Anno 36, n.3-4, 2012

In questo numero

Editoriale

41

**Promuovere lo sviluppo urgente del Paese mediante un
più alto livello di tutela della salute**

Gianni Tognoni

La Bussola

44

**Azacitidina, Caffaina Citrato, Catumaxomab, Fampridina,
Mometasone, Paliperidone Palmitato, Ulipristal
Targin: impiego nei pazienti oncologici (il dato mancante)**

Mauro Miselli

Rassegne

59

**Uso del GRADE per la formulazione di raccomandazioni
evidence-based sui nuovi farmaci oncologici**

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Il Punto su

69

Farmaci: tra prescrizione e assunzione...

La Redazione

**Note informative commentate
per i medici di medicina generale**

Gruppo di Lavoro AUSL Reggio Emilia

Filo diretto

78

Rasilez: ciò che non viene detto...

Mauro Miselli

Disincanti e Orizzonti

A. Del Favero, M. Miselli, G. Tognoni, D. Zanfi

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Reggio Emilia

Gentile lettore, questo numero di Informazioni sui Farmaci, contiene un numero doppio di pagine rispetto al tradizionale in quanto recupera in un'unica uscita anche il numero precedente che, per problemi tecnici, non siamo riusciti a stampare.



Informazioni sui Farmaci non contiene, né prevede, inserzioni pubblicitarie.
Aderisce all'ISDB

Direttore

ALBANO DEL FAVERO
Direttore CeRPEA, Perugia

Comitato di Redazione

CORRADO BARBUI

Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Psichiatria, Università di Verona

ELENA DALRIO

Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

ELISABETTA DE BASTIANI

Servizio Farmaceutico, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento

ERMANNIO GABBI

Unità Operativa di Malattie Infettive, Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

EMILIO MAESTRI

Endocrinologo, Azienda USL di Reggio Emilia

NICOLA MAGRINI

CEVEAS, Azienda USL di Modena

MAURO MISELLI

Consulente F.C.R. Reggio Emilia

NICOLA MONTANARO

Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Bologna

ALESSANDRO NAVAZIO

Direttore UTIC, Ospedale Civile, Guastalla

ITALO PORTIOLI

Consulente Arcispedale "S. Maria Nuova" Reggio Emilia

PIETRO RAGNI

Direzione Sanitaria, Azienda USL di Reggio Emilia

GIANNI TOGNONI

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano

DANIELA ZANFI

Servizio Informazione e Documentazione Scientifica, F.C.R. Reggio Emilia

Direzione, Redazione, Amministrazione
Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Tel. 0522/543450-1-2-3 - Fax 0522/550146
www.informazionisuifarmaci.it

Direttore responsabile
DANIELA ZANFI

Registrazione presso il Tribunale di Reggio Emilia n.404 del 30/1/1978



Promuovere lo sviluppo urgente del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute

Il titolo è più lungo di quanto ci si aspetta per un editoriale, perché riproduce quello del Decreto-Legge del 13/09/2012, n. 158, da cui è sembrato opportuno partire per questi commenti. Dal punto di vista degli interessi di *IsF* non c'è dubbio che le fonti di ispirazione in questo Decreto (...di cui non si sa ancora il destino definitivo...) sarebbero molte:

- *dal titolo* con la connessione dichiarata-promessa tra la tutela della salute e lo sviluppo del Paese, all'urgenza sottolineata dei due obiettivi;
- *ai contenuti* che propongono una affascinante mescolanza degli argomenti più disparati, per tematiche e rilevanza, che vi sono trattati: dall'organizzazione della MG, alla ludopatia, ai livelli di assistenza, ai formulari terapeutici, alla fantasiosa metodologia per definire il numero (prescindendo da funzioni e rilevanza) dei C.E., ai farmaci generici...

Nell'imbarazzo della scelta – e non potendo ignorare l'eco avuto da varie parti – si è deciso di concentrare l'attenzione su una di queste "misure urgenti" di tutela di salute e sviluppo: l'art.10, che modifica in modo sostanziale un decreto del 2006, e fornisce le nuove "norme sull'innovatività terapeutica".

Si vuole cioè dare una risposta "normativa" al nodo gordiano conoscitivo, epidemiologico, di salute pubblica relativa alla domanda "che cosa è una novità terapeutica". Il quadro di riferimento è ben formulato dall'apertura del comma 2: "si deve assicurare a tutti i/cittadini/e italiano lo stesso livello essenziale di assistenza". In tempi di tagli lineari, che rendono tanto ballerino il concetto di "essenziale", sembra di respirare una boccata di ossigeno. Anche perché si annuncia una norma di "immediata disponibilità": questa viene ulteriormente rafforzata sottolineando l'assoluta preferenza per un centralismo decisionale, che (lo dice bene il comma 3) si applica "indipendentemente" dal parere di non importa quale al-

tra Commissione o istanza regionale o ospedaliera o territoriale... . E' permesso, democraticamente, aver dubbi (comma 4), ma per questi non c'è fretta, né scadenza.

Non è questa la sede per discutere il quadro di politica generale di questa "soluzione normativa" di un problema che è il prodotto assolutamente ambiguo di conflitti e di interesse contraddittori (di produttori, di gruppi di pressione di vario tipo, di considerazioni economiche settoriali, di confusione legislativa...), di cui è proprio difficile vedere il ruolo "promotore di sviluppo" del Paese. Di tutto questo ci sarà senz'altro più di un'occasione per parlare nei posti più coinvolti gestionalmente e per i motivi più diversi: purtroppo senza poter avere il diritto a dati affidabili su che cosa succederà realmente ai pazienti che saranno "oggetto" di questa ondata di "innovatività terapeutica di particolare rilevanza".

Avendo più e più volte su *IsF* (nessuna innovatività purtroppo in questo settore!) partecipato al dibattito sulla precarietà, l'ambivalenza, la

variabilità non-innocente con cui si applica un giudizio di “novità terapeutica” nei diversi settori (dalla oncologia, al cardiovascolare, alla neurologia,...), si è pensato fosse utile fare un controllo di qualità sulla fondatezza di questa nostra posizione – non restrittiva, né polemica, né aprioristica: certo disincantata – dando semplicemente uno sguardo alle solite “riviste che contano”, nei loro numeri contemporanei, settimana più settimana meno, al Decreto che ci interessa.

New Engl J Med, 20 Settembre 2012

1- Le novità per via orale per la sclerosi multipla sembrano ormai non finire: è un farmaco di per sé “vecchio” questa volta, già usato per la psoriasi: il dimetil-fumarato è meglio del placebo, con un effetto dose-indipendente, ma è uguale a un “vecchio” farmaco per la sclerosi multipla, il glatiramer (che, a suo tempo, si diceva equivalente all’interferone, il

quale a sua volta è risultato equivalente al placebo in un trial di confronto anche con fingolimod, ed “ineffective” in un “long-term outcome study” pubblicato su *JAMA* 2012): il tutto misurato sui criteri validi per le agenzie regolatorie, ma “surrogati” nella sostanza, in quanto con molte difficoltà si correlano “con la progressione della malattia e della disabilità” (sono le parole dell’editoriale di commento).

2- Vedremo che faranno le agenzie regolatorie (USA, Europa, Canada), la cui efficienza comparativa nella approvazione delle novità molecolari più o meno terapeutiche è stata valutata in un altro numero del *New Engl J Med* (luglio 2012) come sostanzialmente sovrapponibile, con un piccolo “vantaggio di velocità”, dell’ordine di 1-2 mesi, da parte degli USA.

A quando dunque la “immediata disponibilità” di questa

innovazione per assicurare i “livelli essenziali di assistenza”?

3- Nello stesso numero viene presentata una seconda analisi di un trial (“vecchio” del 2009!) che aveva documentato il ruolo fortemente negativo, in termini di mortalità, di situazioni di ipoglicemia, prevalentemente insulina, indotta, in pazienti in terapia intensiva. Un’analisi più approfondita conferma sostanzialmente i risultati presentati a suo tempo dal trial dal nome rassicurante di NICE-SUGAR. L’editoriale riassume le “novità”: “è bene monitorare accuratamente l’uso dell’insulina per il controllo stretto della glicemia in terapia intensiva. Qualsiasi novità tecnologica che possa aiutare il buon senso clinico sarà la benvenuta. I pazienti più gravi (es. con alcuni tipi di shock) devono essere valutati con particolare attenzione.” Come si garantisce, paritariamente,

Table 1. Largest Pharmaceutical Company Settlements with the U.S. Government, 2009-Present.*

Company and Year of Settlement	Settlement Amount (billions of \$)	Drugs	Alleged Misconduct
Amgen, pending	0.76	Aranesp (darbepoetin alfa)	Kickbacks, off-label promotion
Johnson & Johnson, pending	1.50-2.20	Risperdal (risperidone), Natrecor (nesiritide), Invega (paliperidone)	Deceptive marketing practices, kickbacks
GlaxoSmithKline, 2012	3.00	Paxil (paroxetine), Wellbutrin (bupropion), Avandia (rosiglitazone), Advair (fluticasone/salmeterol), Lamictal (lamotrigine), Zofran (ondansetron), Imitrex (sumatriptan), Lotronex (alosetron), Flovent (fluticasone), Valtrex (valacyclovir)	Off-label promotion, failure to report safety data, false and misleading promotion
Abbott Laboratories, 2012	1.50	Depakote (valproic acid)	Off-label promotion and marketing despite inadequate evidence of effectiveness
Merck, 2011	0.95	Vioxx (rofecoxib)	Off-label promotion, false and misleading statements about safety
Novartis, 2010	0.42	Trileptal (oxcarbazepine), Diovan (valsartan), Zelnorm (tegaserod), Sandostatin (octreotide), Exforge (amlodipine and valsartan), Tektura (aliskiren)	Off-label promotion, kickbacks
AstraZeneca, 2010	0.50	Seroquel (quetiapine)	Off-label promotion, kickbacks
Pfizer, 2009	2.30	Bextra (valdecoxib), Geodon (ziprasidone), Zyvox (linezolid), Lyrica (pregabalin), Aricept (donepezil), Celebrex (celecoxib), Lipitor (atorvastatin), Norvasc (amlodipine), Relpax (eletriptan), Viagra (sildenafil), Zithromax (azithromycin), Zoloft (sertraline), Zyrtec (cetirizine)	Off-label promotion, promotion with the intent to defraud or mislead, kickbacks
Eli Lilly, 2009	1.40	Zyprexa (olanzapine) and others	Off-label promotion, failure to provide information on side effects

*Information is from the Department of Justice and from Securities and Exchange Commission filings.

“l'immediata disponibilità” di nuove “conoscenze salvavita” come queste?

- 4- Una molto interessante novità: un articolo (di un legale di Harvard) fa il punto (con dati, nomi, tabelle) sul peso economico delle “multe” per frodi in campo farmaceutico negli ultimi anni. Non male. Le cifre sembrano quelle della “crisi finanziaria”. La sola GSK, in tre giudizi che ha accettato senza batter ciglio nel corso dell'ultimo mese, ha pagato circa 3 miliardi di dollari. Ma è in buona compagnia (vedi. *Tabella 1*). Osserva l'autore, citando vari colleghi, e sapendo di non “innovare”: “le multe sono una piccola frazione dei guadagni: in fondo sono programmate. Non ha forse più senso punire “ditte” che sono di fatto entità astratte. Se si commettono crimini contro il diritto delle persone, sarebbe tempo di punire persone responsabili penalmente (certo facendoli anche pagare, oltre che togliendo incentivi).” L'autore è abbastanza disincantato per saper ammettere che questa svolta “potenzialmente” innovativa, in quanto forse anche preventiva rispetto ai danni prodotti (invocata anche per i finanziari-banchieri) non è di “immediata” né probabile disponibilità.
- 5- Un'ultima accoppiata di articolo-editoriale pertinenti al nostro tema, sempre nello stesso numero. Vengono pubblicati i risultati di un trial (... molto ingenuo...: ma gli autori sono autorità e frequentatori fissi del *New Engl J Med*) che propongono due dati “innovativi”: sulla base dei risultati di un questionario-test i medici internisti (almeno coloro che hanno risposto all'invito del trial: il 53% di tutti quelli cui ci si era rivolti) sanno ragionevolmente distinguere i lavori metodologicamente migliori;

e se devono aver fiducia ed applicare le “novità” di trial riguardanti farmaci scelgono nettamente quelli sponsorizzati dal pubblico rispetto a quelli promossi dall'industria. L'editoriale è del grande capo del *New Engl J Med*: allarmato, fin dal titolo, ma si presenta come salomonico e solenne: “Believe the Data”. Con la maiuscola. E' la verità della scienza che conta, non chi la produce. Non c'è da preoccuparsi. Tutto è sotto controllo. Le regole che applichiamo sono a prova di falsificazione. Si pagano multe opportune se si sbaglia. Curioso: l'unica citazione che non si fa (e ne fa varie, antiche, su questo tema) è quella della situazione tanto dettagliatamente documentata nell'articolo sopra citato al punto 4.

* ***Circulation*, 30 Agosto, 2012; pp.604ss**

Dopo decenni di segnalazioni, discussioni mediche, sociologiche, politiche, le donne con patologia coronarica risultano “sottostudiate, sottodiagnosticate, sottotrattate”. Tra le tante “innovazioni” cardiologiche di tutti i tipi, questa – a costo zero, che richiede una cultura capace di progetto, e non obbedienza a raccomandazioni – non passa.

* ***JAMA*, 12 Settembre, p. 981; *Lancet*, Luglio 21 (Dossier sulla physical inactivity (pp-294ss):**

gli stili di vita sono determinanti per la salute individuale e globale: questa (concordano entusiasti tutti gli autori) è in fondo la più importante novità, al di là di tutte le tecnologie: la impraticabilità-influenza delle raccomandazioni mediche in questo campo risulta tuttavia non solo collegata a, ma prodotta da situazioni socio-economiche delle maggioranze, che peggiorano in modo importante. (N.B. Su questo tema è perfino

“commovente” la (ingenua?) serietà “innovativa” delle raccomandazioni sul rapporto tra tecnologia e Salute Globale pubblicata dall'Institute for Global Health Innovation, sul *Lancet* del 4/8, pp.507-8: da leggere! E' molto breve: sembra un inno-raccomandazione alla “decrecita” (che però è una parola-concetto proibito dai governi “tecnici”, non solo italiani).

- * ***Lancet*, 15 Settembre 2012:** il titolo dell'editoriale (pp.951-3) sembra far eco, o meglio controcanto al “promuovere lo sviluppo... con la tutela della salute” del Decreto da cui si è partiti: “Promuovere la salute equivale a ridurre le disuguaglianze in Europa”. Siamo molto diseguali: qui, in Europa: ri-sottolinea il rapporto centrale pubblicato nello stesso numero (pp.1011-1029). Nulla di nuovo negli ultimi anni: salvo l'aumento dell' “Health divid”, con o senza farmaci. Le “raccomandazioni” di rito non sembrano efficaci. E i Decreti?

Conclusioni

Evidentemente nessuna. Non sarebbero innovative, e rischierebbero di essere un “determinante socioculturale” di scoraggiamento-depressione anche perché i giornali scelti per verificare a che punto si è nel mondo della evidenza/autonomia/creatività della cultura-istituzione “scientifica” non sono certo univocamente incoraggianti. E' tuttavia utile – anche se non nuovo – accorgersi-ricordarsi che il settore nel quale si lavora è un laboratorio-specchio perfetto della società in cui si vive. Non siamo a rischio di dissociazione tra responsabilità-delusioni-sfide che ci toccano come professionisti e quelle che mettono a dura prova la nostra dignità di cittadini.

Azacitidina

<p>Vidaza Celgene Europe Ltd</p> <p>Flaconcino contenente 100 mg di azacitidina in polvere. Dopo ricostituzione con 4 ml acqua per preparazioni iniettabili si ottiene una sospensione di 25 mg/ml per uso sottocutaneo.</p> <p style="text-align: right;">€ 319,49 prezzo ex factory</p> <p>Cost sharing obbligatorio secondo le condizioni negoziali</p> <p>Classe H. Farmaco solo uso ospedaliero. Monitoraggio intensivo</p>	<p>Indicazioni registrate: <i>Trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>sindromi mielodisplastiche (SMD) a rischio intermedio 2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS)</i> • <i>leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo</i> • <i>leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).</i> <p>Dosaggio: <i>75 mg/m² ogni giorno per 7 giorni, cui deve seguire una pausa di 21 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni). Si raccomanda un trattamento minimo di 6 cicli.</i></p>
---	--

Proprietà farmacologiche

L'azacitidina è un analogo pirimidinico approvato con registrazione centralizzata europea nel trattamento dei pazienti con sindromi mielodisplastiche (SMD), leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) e leucemia mieloide acuta (LMA) non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche¹. Si tratta del primo farmaco con questa indicazione specifica.

L'azacitidina blocca la crescita delle cellule tumorali inibendo la sintesi di acido desossiribonucleico (DNA) e ribonucleico (RNA). Inoltre, la sua incorporazione nel DNA di nuova sintesi inattiva la *DNA metiltransferasi* e porta a ipometilazione del DNA². L'ipometilazione del DNA può ripristinare la normale espressione di geni che svolgono un ruolo critico nella differenziazione cellulare³.

Dopo somministrazione per via sottocutanea, i livelli plasmatici di picco si raggiungono in circa 30 minuti. L'azacitidina subisce una idrolisi spontanea e una deaminazione ad opera della *citidina deaminasi*; il suo metabolismo non è mediato dagli isoenzimi del citocromo P450. Viene eliminata principalmente per via renale con una emivita di circa 40 minuti².

Non sono stati condotti studi formali in pazienti con insufficienza

renale. L'RCP del farmaco raccomanda di ridurre la dose del 50% nel ciclo di trattamento successivo e ritardare la somministrazione qualora si verificassero diminuzioni inspiegabili dei livelli di bicarbonato serico (< 20 mmol/l) o aumenti della creatinina o dell'azoto ureico ≥ 2 volte ai valori al basale².

Efficacia clinica

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo eterogeneo di malattie ematologiche rare (4 casi/100.000) caratterizzate da un deficit di produzione delle normali cellule del sangue (eritrociti, leucociti e piastrine) e aumentata percentuale di blasti midollari, associate al rischio di progressione verso la leucemia mieloide acuta. La scelta del trattamento viene fatta in base alla valutazione prognostica del paziente col criterio IPSS (International Prognostic Scoring System) che individua 4 categorie di rischio in termini di mortalità e di evoluzione verso la leucemia acuta. La chemioterapia standard, basata sull'associazione di citarabina con un'antraciclina ad alte dosi, induce una risposta completa in una minoranza di pazienti (di durata inferiore ad un anno), ma non è proponibile nei pazienti di età superiore ai 65 anni o con gravi patologie d'organo nei quali si impiegano la citarabina

a basse dosi o misure di supporto (Best Supportive Care, BSC). Il trapianto di cellule staminali allogeniche rappresenta l'unica terapia potenzialmente in grado di guarire la malattia o di garantire una progressione di lunga durata (nel 50% circa dei casi), ma i pazienti con SMD possono non trovare un donatore appropriato o presentare comorbidità o altri fattori di rischio (quali l'età avanzata) che complicano o precludono questo approccio. La registrazione dell'azacitidina come "farmaco orfano" da parte dell'EMA è avvenuta sulla base di uno studio multicentrico, controllato, randomizzato, in aperto, realizzato su 358 pazienti (età mediana 69 anni) con SMD, LMA e LMMC, in maggioranza con rischio intermedio 2 o alto secondo il criterio IPSS⁴. Tra i criteri di inclusione, i pazienti dovevano presentare un *performance status* di 0-2 secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Il trattamento con azacitidina (75 mg/m²/die s.c. per 7 giorni ogni 28 giorni per almeno 6 cicli) più la migliore terapia di supporto (BSC, n=179) è stato confrontato con i regimi convenzionali rappresentati da BSC da sola (comprendente terapia trasfusionale e antibiotici associati a fattori di crescita per le infezioni neutropeniche, n=105); citarabina a basse dosi (20 mg/m²/die s.c. per 14 giorni ogni 28 giorni per almeno

4 cicli) più BSC (n=49); chemioterapia standard di induzione (citarabina 100-200mg/m²/die per infusione e.v. per 7 giorni più 3 giorni di daunorubicina e.v. (45-60mg/m²/die), idarubicina (9-12 mg/m²/die) o mitoxantrone (8-12 mg/m²/die) più BSC (n=25). I pazienti sono stati assegnati a uno dei 3 schemi di trattamento convenzionali prima della randomizzazione.

L'end point primario dello studio era la sopravvivenza globale calcolata col criterio dell'*intention to treat* (tutti i pazienti randomizzati). Dopo un numero mediano di 9 cicli di azacitidina, 4,5 cicli di citarabina a basse dosi e 1 ciclo di chemioterapia standard di induzione, la sopravvivenza mediana è risultata 24,5 mesi nel gruppo azacitidina contro 15 mesi nel gruppo di controllo, corrispondente ad una differenza assoluta di 9,4 mesi e ad una hazard ratio (rapporto di rischio relativo) di 0,58 (95% IC 0,43-0,77). Le stime di sopravvivenza Kaplan-Meier a 2 anni sono state del 50,8% nei pazienti trattati con azacitidina contro 26,2% nei pazienti sottoposti a terapia convenzionale. I benefici in termini di sopravvivenza sono risultati coerenti sia nei pazienti con rischio intermedio che con rischio alto e indipendenti dal tipo di regime convenzionale utilizzato nel braccio di controllo: BCS da sola (21,1 mesi vs 11,5), citarabina a basse dosi più BSC (24,5 mesi vs 15,3), chemioterapia intensiva più BSC (25,1 mesi vs 15,7). Nel sottogruppo sottoposto a chemioterapia intensiva, la differenza non ha però raggiunto la significatività statistica. Il tempo alla progressione verso la leucemia mieloide acuta (misura di esito secondaria) è stato di 17,8 mesi nel gruppo trattato con azacitidina e 11,5 mesi nel gruppo di controllo.

L'azacitidina ha ridotto il fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi e piastrine. Tra i pazienti che richiedevano trasfusioni al momento dell'arruolamento, è diventato indipendente il 45% dei pazienti trattati con azacitidina e l'11,4% dei pazienti trattati con la terapia

convenzionale.

La risposta globale (remissione completa più remissione parziale) valutata dagli sperimentatori è stata del 29% nel gruppo azacitidina e del 12% nel gruppo regimi convenzionali combinato. Quando determinata da un comitato indipendente è risultata rispettivamente del 7% e dell'1%. La differenza di valutazione della risposta è dovuta al criterio utilizzato dal comitato indipendente, l'International Working Group, che prevede un miglioramento dell'emocromo nel sangue periferico e il mantenimento per un minimo di 56 giorni.

Anche in un altro precedente RCT in aperto, che confrontava l'azacitidina più BSC con la sola BSC in 191 pazienti con SMD, la sopravvivenza mediana nei pazienti trattati con azacitidina è stata superiore a quella dei pazienti randomizzati alla sola terapia di supporto (20 mesi contro 14 mesi)⁵. L'azacitidina ha ridotto inoltre la frequenza di evoluzione verso la leucemia acuta dal 38% al 15% e ha ritardato l'insorgenza di leucemia.

Effetti indesiderati

L'azacitidina provoca mielosoppressione; nello studio registrativo, gli eventi avversi più frequenti sono stati trombocitopenia (70% con azacitidina vs 34% BSC), neutropenia (66% vs 28%), anemia (51% vs 44%), leucopenia (18% vs 2%) e neutropenia febbrile (14% vs 9,8%) con sepsi (0,8%) e polmoniti (2,5%), alcune a esito fatale¹. Nei pazienti trattati con azacitidina, le reazioni avverse ematologiche sono risultate generalmente gravi (di grado 3-4) e si sono manifestate soprattutto durante i primi due cicli di trattamento. Nella maggior parte dei pazienti sono state gestite con il monitoraggio di routine dell'emocromo completo, con la posticipazione della somministrazione di azacitidina nel ciclo successivo, con la profilassi antibiotica e/o l'impiego di fattori di crescita (G-CSF, es. filgrastim) in presenza di neutropenia e trasfusioni in caso

di anemia o trombocitopenia.

Altri effetti indesiderati molto comuni (>10%) sono stati a carico dell'apparato gastrointestinale (nausea, vomito, anoressia, diarrea, stitichezza) e della cute (pettecchie, prurito, eruzioni) e le reazioni sistemiche (affaticamento, febbre, dolore toracico) e locali (eritemi, dolore, ematomi) legate alla somministrazione sottocutanea.

Sono state riportate anche emorragie gastrointestinali (0,8%) ed endocraniche (0,5%)².

Avvertenze

Per monitorare la risposta e la tossicità dell'azacitidina, prima di ogni ciclo di trattamento deve essere effettuato un emocromo completo². Dopo la prima somministrazione, la dose per i cicli successivi deve essere ridotta o la somministrazione ritardata in base alle conte al nadir e alla risposta ematologica. I pazienti devono essere istruiti a riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili.

Costo

Sei cicli di trattamento con azacitidina (75 mg/m²/die per 7 giorni ogni 28 giorni) in un paziente alto 1,70 m e con peso di 70 kg (superficie corporea di 1,88 m²) hanno un costo di poco superiore ai 17.000 euro (considerando che i primi 3 cicli hanno un prezzo negoziale inferiore in quanto sottoposti a *cost-sharing*).

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche, l'azacitidina migliora in modo significativo la sopravvivenza globale e riduce il ricorso alle trasfusioni rispetto alle terapie convenzionali. E' il primo farmaco registrato che sembra in grado di modificare il corso naturale della malattia. La sua tossicità ematologica richiede un attento monitoraggio.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for azacitidine (*Vidaza*). www.ema.europa.eu.
2. *Vidaza*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Leone G et al. Inhibitors of DNA methylation in the treatment of haematological malignancies and MSD. *Clin Immunol* 2003; 109:89-102.
4. Fenaux P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional

care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10:223-232.

5. Silverman LR et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2002; 20:2429-40.

Caffeina Citrato

<p>Peyona</p> <p>10 fiale da 1 ml, os e.v., contenenti 20 mg di caffeina citrato (pari a 10 mg di caffeina)</p> <p>€ 197,35 (prezzo ex-factory)</p> <p>Classe H. Farmaco solo uso ospedaliero.</p>	<p>Chiesi Farmaceutici</p>	<p>Indicazioni registrate: <i>Trattamento dell'apnea primaria nei neonati prematuri.</i></p> <p>Dosaggio: <i>20 mg/kg come dose di attacco da somministrare lentamente tramite una infusione endovenosa in 30 minuti. Dopo 24 ore, si possono somministrare dosi di mantenimento di 5 mg/kg ogni 24 ore mediante infusione lenta della durata di 10 minuti. In alternativa, le dosi di mantenimento di 5 mg/kg si possono somministrare attraverso un sondino naso-gastrico.</i></p>
---	-----------------------------------	--

Proprietà farmacologiche

La caffeina rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento dell'apnea primaria del neonato prematuro^{1,2}. Per questo impiego si è fatto sinora ricorso alla preparazione galenica. *Peyona* è una specialità a base di caffeina registrata tramite procedura centralizzata europea³.

La caffeina è una metilxantina (come la teofillina) che antagonizza i recettori dell'adenosina e stimola il sistema nervoso centrale aumentando la frequenza del respiro e la ventilazione minuto. Rispetto alla teofillina presenta un indice terapeutico più elevato, un maggiore assorbimento enterico e una emivita più lunga.

La caffeina citrato può essere somministrata sia per via endovenosa che per via orale, tramite un sondino naso-gastrico. In soluzione acquosa il farmaco si dissocia rapidamente e la comparsa d'azione avviene entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione endovenosa. Dopo somministrazione orale, il picco delle concentrazioni plasmatiche si raggiunge tra 30 minuti e 2 ore⁴.

Il metabolismo della caffeina nei neonati prematuri è molto limitato a causa dell'imaturità dei loro sistemi enzimatici epatici e la maggior parte del farmaco viene eliminata immodificata attraverso le urine. Per l'imaturità della funzione renale, nei lattanti l'eliminazione è molto più lenta di quanto non lo sia negli adulti e l'emivita è di circa 3-4 giorni^{1,4}.

La dose raccomandata di 20 mg/kg di caffeina citrato (corrispondenti a

10 mg di caffeina base) consente di raggiungere livelli terapeutici di caffeina base di 10-20 mg/l, anche se occasionalmente può essere necessario arrivare a 25-35 mg/l. Al dosaggio standard non è necessario controllare periodicamente le concentrazioni plasmatiche del farmaco^{1,4}.

Nella pratica clinica, la durata del trattamento viene determinata in base alla risposta al trattamento; l'RCP raccomanda di sospendere la somministrazione di caffeina quando il neonato non ha presentato per 5-7 giorni un attacco importante di apnea⁴.

Efficacia clinica

L'apnea primaria del prematuro è una evenienza che in Europa interessa 0,5-1,2 neonati su 10.000. L'incidenza è inversamente proporzionale all'età gestazionale. Questi neonati hanno un respiro periodico (rapidi atti respiratori con brevi pause) imputabile a immaturità del centro respiratorio midollare. Se la pausa dura più di 20 secondi (apnea) possono insorgere ipossiemia e bradicardia tali da richiedere un pronto ricorso alla ventilazione meccanica².

In uno studio controllato, in doppio cieco, 85 neonati prematuri (età gestazionale 28-32 settimane) con 6 o più episodi di apnea al giorno sono stati randomizzati a placebo o ad una dose endovenosa di attacco di 20 mg/kg di caffeina citrato, seguita, dopo circa 24 ore, da una dose

quotidiana di mantenimento di 5 mg per via endovenosa od orale (tramite sondino naso-gastrico) per 10 giorni⁵. Il protocollo consentiva il ricorso ad una terapia di salvataggio open label con caffeina citrato nei neonati in cui l'apnea fosse rimasta incontrollata.

La caffeina si è dimostrata significativamente più efficace del placebo nella percentuale di prematuri con riduzione di almeno il 50% degli episodi di apnea (69% vs 37%) o completamente senza apnea (24% vs 0%) in un periodo di 7-10 giorni⁵. La somministrazione rescue di caffeina si è resa necessaria nel 31% dei prematuri del gruppo caffeina e nel 43% nel gruppo di controllo.

Un altro studio, controllato, randomizzato, più recente e molto più ampio, il CAP (Caffeine for Apnea of Prematurity), ha valutato l'efficacia e la sicurezza della caffeina in 2.006 prematuri con misure di esito secondarie a breve termine⁶ e misure di esito primarie a lungo termine⁷. I neonati, dal peso compreso tra i 500 e i 1.250 g, sono stati trattati con caffeina citrato (20 mg/kg come dose di attacco seguita da una dose di mantenimento di 5 mg/kg/die per via orale o endovenosa) o con placebo sino ad eliminazione dell'apnea. Il periodo medio di trattamento è stato di 37 giorni⁷.

A breve termine (36 settimane di età post-mestruale) la caffeina ha ridotto in modo significativo l'incidenza di displasia broncopolmonare, definita come fabbisogno supplementare di ossigeno, dal 47% al 36% (gruppo di controllo) senza differenze in termini di mortalità,

enterite necrotizzante, crescita e segni ultrasonografici di danno cerebrale rispetto al placebo⁶.

A lungo termine, 18-21 mesi di età correlata dei neonati (calcolata in base alla data presunta del parto), l'end point primario composito di morte o sopravvivenza con grave disabilità (paralisi cerebrale, ritardo cognitivo, sordità o cecità) è stato osservato nel 40,2% dei neonati trattati con caffeina (337/937) e nel 46,2% di quelli trattati con placebo (431/932)⁷. A determinare la superiorità statisticamente significativa della caffeina nei confronti del placebo è stata la sua maggiore efficacia nel ridurre l'incidenza di due componenti della disabilità neurologica, la paralisi cerebrale (4,4% vs 7,3%) e il ritardo cognitivo (33,8% vs 38,3%), mentre non sono emerse differenze tra i due gruppi nella incidenza di morte, sordità o cecità⁷.

Una analisi post-hoc ha indicato che il beneficio della caffeina sulla disabilità neurologica è maggiore nei neonati che al momento della randomizzazione avevano bisogno di un supporto respiratorio⁸.

Al follow up a 5 anni di età correlata dei prematuri inclusi nello studio CAP non sono emerse differenze tra i neonati originariamente trattati con caffeina (n=833) e i neonati trattati con placebo (n=807) per ciò che riguarda la mortalità e la sopravvivenza con grave disabilità neurologica (21,1 vs 24,8%)⁹. Dopo 5 anni è risultata simile tra i due gruppi anche l'incidenza del ritardo cognitivo (4,9% vs 5,1%)⁹.

Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza della caffeina nel trattamento dell'apnea del prematuro sono molto limitati. L'RCP del prodotto, afferma che gli eventi avversi più comuni della caffeina, aventi una incidenza compresa tra lo 0,1% e l'1%, sono irritabilità, agitazione, tachicardia e intolleranza alimentare⁴.

Secondo un revisione della Cochrane, che ha valutato l'efficacia relativa della caffeina e della teofilina nel trattamento dell'apnea del prematuro (5 studi per un totale di 108 neonati), gli effetti indesiderati rilevati, tachicardia e intolleranza alimentare, richiedenti un aggiustamento del dosaggio, sono stati meno frequenti con la caffeina¹⁰.

L'enterite necrotizzante è una causa comune di morbi-mortalità nei neonati prematuri. Vi sono segnalazioni di un possibile legame tra l'uso di metilxantine e lo sviluppo di enterite necrotizzante, ma non è stata stabilita una relazione causale certa. Nello studio condotto su 85 prematuri, nella fase in doppio cieco l'enterite necrotizzante è stata diagnosticata in due neonati del gruppo caffeina e in uno del gruppo placebo, ed in tre neonati trattati con caffeina durante la fase *open label* dello studio⁴. Tre dei neonati che hanno sviluppato enterite necrotizzante sono deceduti. Nello

studio CAP, tra i 2.006 neonati prematuri, l'incidenza di enterite necrotizzante nel gruppo trattato con caffeina è risultata simile a quella osservata nel gruppo placebo⁶.

Avvertenze

Poiché una sovracrescita batterica dell'intestino è associata allo sviluppo di enterite necrotizzante, la somministrazione contemporanea di farmaci che sopprimono l'acidità gastrica (inibitori di pompa protonica o anti-H₂) in teoria può far aumentare il rischio di tale evento⁴.

Costo

Il trattamento di un neonato prematuro dal peso medio alla nascita di circa 1 kg, pari a quello dei neonati inclusi nello studio CAP, della durata di 37 giorni (periodo medio di trattamento dello studio) con *Peyona* ha un costo di 730 euro, pari a 37 fiale (la ditta produttrice raccomanda di scartare il farmaco inutilizzato). Un analogo trattamento con la caffeina citrato galenico da 10 mg (Monico) ha un costo di 96 euro (pari ad un totale di 40 fiale).

La caffeina rappresenta il farmaco di riferimento nel trattamento dell'apnea del neonato prematuro. Per questa condizione, nei reparti di neonatologia è stata sinora utilizzata la preparazione galenica di caffeina citrato da 20 mg e 10 mg. *Peyona* è una nuova specialità registrata dall'Agenzia Europea a base di caffeina citrato. Negli studi realizzati ha dimostrato di ridurre la displasia broncopolmonare dei neonati (definita come bisogno supplementare di ossigeno), senza alcun beneficio sulla disabilità neurologica e la mortalità a lungo termine. Rispetto al galenico, è disponibile solo alla concentrazione di 20 mg e ha un costo quasi 8 volte superiore.

Bibliografia

1. Caffeine citrate in *Medicines for Children*. Royal College of Pediatrics and Child Health Publications Limited. 2003 pag. 80-1.
2. Henderson-Smart DJ and De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Dec 8; (12):CD0001402.
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for caffeine (*Peyona*). www.ema.europa.eu.
4. *Peyona*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
5. Erenberg A et al. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy* 2000; 20:644-52.
6. Schmidt B et al. for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy of prematurity. *New Engl J Med* 2006; 354:2112-21.

7. Schmidt B et al. for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea prematurity. *New Engl J Med* 2007; 357:1893-902.
8. Davis PG et al. for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr* 2010; 156:382-7.
9. Schmidt B et al. for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Survival without disability to age of 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012; 307:275-82.
10. Henderson-Smart DJ and Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD000273.

Catumaxomab

<p>Removab</p> <p>10 mcg in siringa da 0,1 ml (0,1 mg/ml) (prezzo ex-factory comprensivo sconti negoziali) € 451,25</p> <p>50 mcg in siringa da 0,5 ml (0,1 mg/ml) (prezzo ex-factory comprensivo sconti negoziali) € 2.256,25</p> <p>Da conservare in frigorifero (2°C - 8°C)</p> <p>Classe H. Inserito nel registro dei farmaci oncologici soggetti a monitoraggio</p>	<p>Fresenius Biotech</p> <p>Indicazioni registrate: <i>Trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna nei pazienti con carcinoma EpCAM-positivi quando una terapia standard non sia disponibile o non sia più attuabile.</i></p> <p>Dosaggio: <i>Lo schema posologico prevede 4 infusioni intraperitoneali:</i></p> <p>1^a dose 10 mcg il giorno 0 2^a dose 20 mcg il giorno 3 3^a dose 50 mcg il giorno 7 4^a dose 150 mcg il giorno 10</p>
---	--

Proprietà farmacologiche

Catumaxomab è il primo farmaco registrato dall'Agenzia Europea dei Medicinali nel trattamento intraperitoneale dell'ascite maligna in pazienti con carcinomi EpCAM-positivi quando una terapia standard non sia disponibile o non sia più attuabile¹.

Si tratta di un anticorpo monoclonale murino (ibrido ratto-topo) diretto specificamente contro tre tipi di cellule: la molecola di adesione delle cellule epiteliali (EpCAM, Epithelial Cell Adhesion Molecule, sovraespressa dalla maggior parte dei carcinomi), l'antigene CD3 (sovraespresso dai linfociti T) e le cellule immunitarie accessorie². Questo triplice legame induce una reazione immunologica congiunta che si realizza attraverso svariati meccanismi (attivazione delle cellule T, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, citotossicità mediata da complemento, fagocitosi) e porta a distruzione delle cellule tumorali.

Lo schema terapeutico basato sulle quattro infusioni intraperitoneali a dosi crescenti di 10, 20, 50 e 150 mcg è stato determinato sulla base di uno studio di fase I/II realizzato su 33 pazienti con ascite maligna sintomatica causata da cancro ova-

rico³.

I dati di farmacocinetica rilevati in 13 pazienti con carcinomi EpCAM-positivi indicano una variabilità interindividuale molto elevata⁴. Nella maggior parte dei pazienti, le concentrazioni nel liquido ascitico sono aumentate con l'aumento del numero delle infusioni e delle dosi somministrate. L'esposizione sistemica è risultata bassa (<1%) e i livelli plasmatici hanno mostrato una tendenza alla diminuzione dopo il raggiungimento di un massimo dopo ogni infusione. L'emivita di eliminazione è stata di circa 2 giorni⁴.

Efficacia clinica

L'ascite maligna è una condizione che si verifica nella fase terminale di vari tumori (ovaio, stomaco, mammella, pancreas, colon) e consiste nell'accumulo nella cavità intraperitoneale di liquido contenente cellule maligne. L'aspettativa di vita di questi pazienti oncologici è di pochi mesi. L'ascite causa sintomi quali nausea, anoressia, vomito, dolore addominale, dispnea, tosse, affaticamento⁵. Quando il tumore diventa refrattario ad ogni ulteriore linea di chemioterapia, l'unico trattamento possibile per ridurre i sin-

tomi rimane la paracentesi (rimozione di liquido ascitico mediante siringa).

L'efficacia di catumaxomab è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, di fase II/III, condotto su 258 pazienti oncologici stratificati per tipologia neoplastica (129 con tumore ovarico, 129 con tumore non ovarico) con ascite maligna sintomatica non più responsiva alla chemioterapia, con stato di performance di Karnofsky di almeno 60⁶. Lo studio ha confrontato catumaxomab più paracentesi verso la sola paracentesi. Catumaxomab è stato somministrato tramite quattro infusioni intraperitoneali (della durata di 6 ore) a dosi crescenti di 10, 20, 50 e 150 mcg nei giorni 0, 3, 7 e 10.

La sopravvivenza senza paracentesi rappresentava la misura di esito primaria; gli end point secondari comprendevano il tempo alla prima paracentesi terapeutica necessaria, il miglioramento dei sintomi dell'ascite e la sopravvivenza globale.

Nell'intera popolazione, la sopravvivenza senza paracentesi è risultata più lunga nel gruppo trattato con catumaxomab rispetto al gruppo di controllo: mediana di 46 giorni vs 11 giorni⁶. Nei pazienti con tumori ovarici, i giorni di vita senza paracentesi sono stati 52 contro 11, mentre nei pazienti con tumori non

ovarici (es. gastrico, mammario) 37 contro 14. Tutte le differenze nella dilatazione nel ricorso alla paracentesi hanno raggiunto la significatività statistica⁶.

Il tempo mediano alla prima paracentesi terapeutica è stato di 77 giorni nel gruppo catumaxomab vs 13 giorni nel gruppo di controllo. Secondo gli sperimentatori, questo significherebbe 5 paracentesi in meno nei pazienti trattati con catumaxomab⁶, ma lo studio presenta alcuni limiti di impostazione che non consentono di stabilire quante paracentesi il farmaco consenta realmente di evitare. L'assenza di cecità e di precisi criteri di riferimento ha lasciato al singolo clinico la scelta di procedere ad una paracentesi. Inoltre, i pazienti trattati con catumaxomab sono stati sottoposti a 4 paracentesi (all'inizio e alla fine dei ogni infusione), mentre quelli del gruppo di controllo ad una sola (al giorno 0).

Catumaxomab si è dimostrato superiore alla sola paracentesi in alcuni sintomi dell'ascite, ma le numerose analisi statistiche usate per confrontare ogni singolo sintomo tra i due gruppi (nello studio ne sono state effettuate più di 10) aumentano considerevolmente il rischio di trovare differenze casuali prive di rilevanza clinica⁶. Lo stesso RCP del farmaco non menziona la possibilità di ottenere un miglioramento dei sintomi dell'ascite².

Catumaxomab non ha avuto alcun effetto sulla sopravvivenza globale, risultata di 72 giorni vs 68 giorni con la sola paracentesi. Nei pazienti con carcinoma gastrico (n=66), un sottogruppo dei pazienti con tumori non ovarici, la differenza nella sopravvivenza globale è stata significativa (71 giorni vs 44), ma anche in questo caso valgono le considerazioni precedenti circa la possibilità di trovare differenze significative, quando non esistenti, moltiplicando il numero delle analisi statistiche.

Effetti indesiderati

Nello studio registrativo, gli eventi avversi più comuni sono stati causati dal rilascio di citochine proinfiammatorie e citotossiche, indotto dal legame di catumaxomab con le cellule immunitarie e tumorali. Nonostante la premedicazione (prima dell'infusione a tutti i pazienti veniva somministrato 1 g di paracetamolo per via endovenosa), l'infusione di catumaxomab si è associata a febbre (60,5%), dolore addominale (42,7%), nausea (33,1%), vomito (27,4%), brividi (13,4%), affaticamento (10,6%)⁶. Tali reazioni sono state generalmente lievi e moderate (grado 1 e 2 secondo i criteri CTCAE del National Cancer Institute americano), ma in una percentuale importante di pazienti hanno raggiunto il grado 3 e 4 CTCAE (gravi, pericolo di vita): 9,6% il dolore addominale, 5,7% la febbre, 3,2% la nausea e l'anoressia, 2,5% il vomito, 1,9% la diarrea e l'ipotensione, 1,6% la dispnea e 1,3% i brividi⁶. Non vi sono stati casi di infezioni correlate al catetere.

Il trattamento con catumaxomab si è associato anche a linfopenia (14%), leucocitosi (10,2%), anemia (8,9%) e ad un aumento asintomatico degli enzimi epatici (27%).

La maggior parte dei pazienti trattati con catumaxomab ha sviluppato anticorpi anti-murini, ma non sono state osservate reazioni di ipersensibilità.

Modalità di somministrazione

Catumaxomab deve essere somministrato per via intraperitoneale per 6 ore da un medico esperto tramite una pompa per infusione continua². La soluzione per l'infusione viene preparata trasferendo il contenuto della siringa preimpilata da 50 ml contenente catumaxomab in un tubo per perfusione collegato alla pompa di precisione (col rischio di contaminazione batterica). Il catetere per la somministrazione intraperitoneale deve essere posizionato sotto guida ecografica² e va rimosso dopo 24 ore. Dopo il termine dell'infusione, il paziente va tenuto sotto controllo per un tempo adeguato (nello studio clinico i pazienti sono stati monitorati per 24 ore). Nello studio, il 98% dei pazienti è stato ricoverato per un periodo mediano di 11 giorni².

Costo

Un ciclo di terapia di 4 infusioni intraperitoneali da 10 mcg (1 fiala), 20 mcg (2 fiale da 10 mcg), 50 mcg (1 fiala) e 150 mcg (3 fiale da 50 mcg) ha un costo complessivo dell'applicazione della procedura di *risk sharing* (che prevede uno sconto del 50% sul costo delle prime 2 confezioni) di 9.702 euro.

Catumaxomab è un anticorpo monoclonale proposto per somministrazione intraperitoneale nei pazienti oncologici con ascite maligna causata da carcinomi non più responsivi alla chemioterapia. Lo schema posologico prevede 4 infusioni intraperitoneali della durata di 6 ore da effettuarsi in ospedale con monitoraggio minimo di 24 ore. Nell'unico studio comparativo disponibile, il farmaco non sembra apportare benefici sostanziali rispetto alla sola paracentesi (praticabile a domicilio) ed è gravato da numerosi e spesso gravi effetti indesiderati che possono compromettere la già bassa qualità di vita del paziente.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for *Removab* (catumaxomab). www.ema.europa.eu.
2. *Removab*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Burges A et al. Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM anti-CD3 antibody. A phase I/II study. *Clin Canc Res* 2007; 13:3899-905.
4. Ruf P et al. Pharmacokinetics, immunogenicity and bioactivity of

the therapeutic antibody catumaxomab intraperitoneally administered to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 69:617-25.

5. "Malignant effusion" in *Martindale The Complete Drug Reference*. Pharmaceutical Press. London. www.medicinescomplete.com

6. Heiss MM et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *In J Cancer* 2010; 127:2209-21.

Fampridina

<p>Fampyra</p> <p>Biogen</p> <p>56 compresse a rilascio prolungato da 10 mg € 841,50</p> <p>Classe C. La prescrizione deve essere effettuata esclusivamente da medici esperti nella gestione della sclerosi multipla.</p> <p>Sottoposto a monitoraggio intensivo.</p>	<p>Indicazioni registrate: Miglioramento della deambulazione nei pazienti adulti affetti da sclerosi multipla con disabilità nella deambulazione.</p> <p>Dosaggio: una compressa da 10 mg, due volte al giorno, a distanza di 12 ore, a digiuno. La prescrizione iniziale deve essere limitata a 2 settimane di terapia perché in genere i benefici clinici dovrebbero essere identificati entro questo termine. Per valutare il miglioramento dopo 2 settimane è raccomandato un test del cammino.</p>
---	---

Proprietà farmacologiche

La fampridina (4-aminopiridina) è un inibitore dei canali del potassio autorizzato con procedura centralizzata europea nel trattamento dei problemi di deambulazione nei pazienti con sclerosi multipla¹. Fampridina è stata autorizzata nell'ambito di un cosiddetto iter di "approvazione condizionale", a significare che il farmaco ha dimostrato soltanto effetti sulla velocità di deambulazione e mancano dati su possibili altri benefici clinici^{1,2}.

Sulla base dello specifico meccanismo d'azione si ritiene che la fampridina, riducendo la perdita di corrente ionica che si verifica attraverso i canali del potassio possa prolungare la ripolarizzazione, favorire la formazione del potenziale d'azione all'interno degli assoni demielinizzati e migliorare la conduzione degli impulsi nervosi².

Dopo somministrazione orale della compressa a rilascio ritardato, le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono dopo circa 3,5 ore³. Scarsamente legata con le proteine plasmatiche, grazie alla elevata liposolubilità attraverso rapidamente la barriera ematoencefalica. Metabolizzata a metaboliti inattivi, fampridina viene eliminata prevalentemente (96% circa) con le urine e solo in minima parte con le feci². L'emivita è di circa 5,5 ore³.

I pazienti con insufficienza renale

presentano un accumulo di farmaco proporzionale al grado di alterazione funzionale: in caso di insufficienza renale lieve i livelli plasmatici del farmaco risultano già quasi 2 volte superiori a quelli rilevati in condizioni di normalità e aumentano sensibilmente il rischio di tossicità. La fampridina ha un indice terapeutico ristretto²: è sufficiente raddoppiare la dose quotidiana per aumentare di 11 volte il rischio di convulsioni⁴.

Efficacia clinica

La sclerosi multipla è una malattia caratterizzata da placche di demielinizzazione disseminate nell'encefalo e nel midollo spinale, con conseguenti segni e sintomi neurologici. Più del 30% dei pazienti affetti lamenta perdita di forza e spasticità muscolare soprattutto a carico delle gambe, accompagnate spesso da spasmi dolorosi che rappresentano la principale causa di difficoltà nella deambulazione (andatura claudicante e barcollante)⁵.

I farmaci miorilassanti più frequentemente utilizzati per via orale nel trattamento della spasticità sono baclofene, dantrolene, tizatidina e diazepam. Globalmente, la loro efficacia è modesta e sulla base delle attuali conoscenze non è possibile stabilire quale sia il farmaco di riferimento. Lo svantaggio principale è

la riduzione del tono muscolare che può determinare una perdita dell'azione di sostegno della muscolatura del tronco e degli arti spastici e a volte un peggioramento della spasticità. Gli effetti indesiderati consistono principalmente in sedazione eccessiva, ipotonia, capogiri e costringono un paziente su quattro a sospendere il farmaco⁶.

Il dossier di valutazione clinica della fampridina a rilascio prolungato si basa su due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo^{7,8}.

Il primo studio (MSF 203) ha incluso 301 pazienti ed è durato 14 settimane⁷, il secondo (MSF 204) 239 pazienti con una durata di 8 settimane⁸. La maggior parte dei pazienti arruolati assumeva immunomodulatori. La dose di fampridina è stata di 10 mg due volte al giorno. La misura principale di esito era rappresentata dalla percentuale di responders valutata mediante il test di deambulazione T25FW (Timed 25-foot Walk). Si consideravano responders i soggetti che durante il periodo di trattamento in doppio cieco in almeno 3 visite erano in grado di percorrere più rapidamente la distanza di 25 piedi (circa 7,5 metri) rispetto alla velocità massima di deambulazione rilevata al basale.

Nel primo studio, la percentuale di responders è stata del 35% nel gruppo fampridina e dell'8% nel gruppo placebo, una differenza sta-

tisticamente significativa. All'inizio dello studio, il tempo medio impiegato per percorrere 25 piedi era di 11,7 secondi; dopo 14 settimane, con placebo è stato di 11,52 secondi, con fampridina di 10,55 secondi, corrispondenti ad una differenza di 1 secondo⁷.

Nel secondo studio, la percentuale di *responders* è stata del 43% con fampridina e del 9% con placebo⁸. Al termine delle 8 settimane di trattamento, il tempo medio di percorrenza dei 7,5 metri è migliorato di 1,02 secondi nei pazienti trattati con fampridina e di 0,5 secondi in quelli trattati con placebo, pari ad una differenza di circa mezzo secondo¹.

La limitazione della mobilità è stata valutata con l'ausilio di una scala di deambulazione per la sclerosi multipla a 12 items, la MSWS-12, con un punteggio che va da 0 (nessuna limitazione) a 100 (limitazione massima). Nel primo studio, il punteggio basale di 70 è migliorato di 5,05 punti con fampridina ed è peggiorato di 0,04 punti con placebo, ma la differenza tra i due gruppi non è stata significativa¹. Nel secondo studio, il punteggio al momento dell'arruolamento era di 70 ed è migliorato di 2,59 punti con fampridina ed è diminuito di 0,83 punti con placebo, con una differenza statisticamente significativa.

Effetti indesiderati

Gli eventi avversi della fampridina sono dose-dipendenti. Nei due studi pubblicati nei quali la fampridina

è stata impiegata alla dose di 10 mg a rilascio prolungato 2 volte al giorno, l'evento avverso più frequente, osservato in oltre il 12% dei pazienti, è l'infezione delle vie urinarie². Il dato appare di difficile interpretazione perché la diagnosi di infezione urinaria si è basata generalmente su criteri clinici e non sull'esame batteriologico. L'ipotesi avanzata dalla ditta produttrice secondo cui il farmaco, largamente eliminato per via renale, potrebbe mimare i sintomi di una infezione urinaria non è sostenuta da prove¹. Gli altri effetti indesiderati comuni, con una incidenza compresa tra l'1% e il 10%, sono di tipo neurologico e comprendono vertigini e disturbi dell'equilibrio, cefalea, parestesie, tremori, ansia, insonnia, astenia².

La fampridina aumenta il rischio convulsivo, ma al momento è difficile definire la frequenza precisa dell'evento. Nei due studi condotti nella sclerosi multipla, che avevano escluso pazienti con storia di attacchi epilettici o anomalie elettroencefalografiche, l'incidenza di convulsioni è stata la stessa del placebo (0,4%), ma casi di convulsioni sono stati riportati nella sorveglianza post-marketing².

La fampridina blocca i canali del potassio e può pertanto avere effetti pro-aritmogeni. Negli studi l'incidenza di aumenti dell'intervallo QT non è stata differente dal placebo, ma l'evento va sempre tenuto in considerazione soprattutto in presenza di altri fattori di rischio concomitanti per aritmie.

Prima della commercializzazione della specialità, le informazioni

riguardanti le grandi potenzialità terapeutiche della fampridina reperibili in Internet hanno portato alla prescrizione della preparazione galenica allestita in farmacia. La pratica sta continuando tuttora (anche in Italia) per ragioni legate presumibilmente al minor costo del galenico rispetto a quello della specialità a carico del paziente. Le formulazioni galeniche di fampridina comportano però un rischio molto alto di tossicità da sovradosaggio. In letteratura sono segnalati numerosi casi gravi legati all'assunzione di dosi elevate di farmaco con un quadro clinico caratterizzato da stato confusionale, convulsioni, stato epilettico, movimenti involontari e coreoatetoidi, aritmie cardiache e tachicardia ventricolare⁹⁻¹².

Controindicazioni

Fampridina è controindicata nei pazienti con insufficienza renale leggera, moderata o grave (clearance della creatinina <80ml/min) e nei pazienti con anamnesi di convulsioni².

Avvertenze

Negli anziani è opportuno controllare la funzione renale prima di impiegare la fampridina². Il farmaco va inoltre impiegato con cautela nei pazienti con disturbi del ritmo cardiaco o della conduzione².

La fampridina è un farmaco bloccante i canali del potassio che nei pazienti con sclerosi multipla ha dimostrato vantaggi marginali rispetto al placebo nel migliorare la velocità di marcia. Il beneficio è troppo modesto per giustificare l'esposizione ai numerosi effetti indesiderati neurologici del farmaco e al rischio di tossicità da sovradosaggio.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report for Fampyra (fampridine). Procedure No. EMEA/H/C/002097, 23 June 2011. www.ema.europa.eu.
2. *Fampyra*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Vollmer T, Henney HR. Pharmacokinetics and tolerability of single escalation doses of fampridine sustained-release tablets in patients with multiple sclerosis: a Phase I-II, open label trial. *Clin Ther* 2009; 31:2206-14.
4. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application number 22-2500000 Statistical Review 30 July 2009.
5. "Spasticity" in *Martindale The complete Drug Reference*. The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com.
6. Montané E et al. Oral antispastic drugs in non progressive neurologic diseases. *Neurology* 2004; 63:1357-63.

7. Goodman AD et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 273:732-8.
8. Goodman AD et al. A phase III trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68:494-502.
9. Burton JM et al. 4-aminopyridine toxicity with unintentional overdose in four patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71:1833-4.
10. Baduddrin A et al. 4-aminopyridine toxicity mimics autoimmune-mediated limbic encephalitis. *Neurology* 2009; 72:1100-1.
11. Schwam E. Severe accidental overdose of 4-aminopyridine due to a compounding pharmacy error. *J Emerg Med* 2011; 41:51-4.
12. King AM et al. 4-aminopyridine toxicity: a case report and review of the literature. *J Med Toxicol* 2012; 8:314-21.

Mometasone

Asmanex	MSD Italia	<p>Indicazioni registrate: Trattamento regolare per il controllo dell'asma persistente in pazienti con età superiore a 12 anni.</p> <p>Dosaggio: Pazienti con asma da lieve a moderata 400 mcg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono essere controllati in modo più adeguato se la dose giornaliera viene suddivisa in 2 somministrazioni da 200 mcg. Pazienti con asma grave 400 mcg 2 volte al giorno (dose massima giornaliera).</p>
Polvere per inalazione 60 dosi 200 mcg/erogazione	€ 29,79	
Polvere per inalazione 30 dosi 400 mcg/erogazione	€ 29,79	
Classe A.		

Proprietà farmacologiche

Mometasone furoato è un glucocorticoide in polvere registrato tramite procedura di mutuo riconoscimento nel trattamento dell'asma persistente in pazienti con età superiore ai 12 anni.

L'utilità dei corticosteroidi nell'asma è legato alla loro capacità di inibire la fosfolipasi A₂ e bloccare il rilascio dei mediatori della cascata infiammatoria (citokine, leucotrieni) a livello della membrana cellulare. In vitro, il mometasone furoato ha una affinità di legame per il recettore dei glucocorticoidi circa 12 volte quella del desametasone, 7 volte quella del triamcinolone acetone e 1,5 volte quella del fluticasone¹.

Dopo inalazione orale, la biodisponibilità sistemica del mometasone è molto bassa sia per lo scarso assorbimento da parte dei polmoni e del tratto gastrointestinale (per la quota depositata a livello oro-faringeo) sia per l'elevato metabolismo di primo passaggio¹. Dopo somministrazione di 400 mcg al giorno, le concentrazioni plasmatiche di mometasone mostrano una elevata variabilità interindividuale e sono comunque vicine o al di sotto dei limiti di rilevanza strumentale (50 pg/ml)¹.

Nei pazienti con asma persistente

da lieve a moderata, viene raccomandata una dose minima di 400 mcg al giorno per la documentata superiorità su quella da 200 mcg nel miglioramento del FEV₁ (+ 0,09 litri)². I 400 mcg di mometasone devono essere utilizzati in dose unica¹. In due RCT, in doppio cieco, della durata di 12 settimane (n=592), la monosomministrazione di 400 mcg è infatti risultata clinicamente sovrapponibile alla doppia inalazione di 200 mcg nel miglioramento della funzionalità polmonare (misurata con il FEV₁) e dei sintomi^{3,4}. Per un migliore controllo della malattia, la somministrazione andrebbe preferibilmente effettuata la sera^{5,6}.

Nei pazienti con asma grave, la dose iniziale suggerita dall'RCP è di 400 mcg due volte al giorno (che è la dose massima raccomandata), da diminuire gradualmente, non appena i sintomi sono sotto controllo, alla dose più bassa di 400 mcg/die¹. Sulla base dei dati disponibili, la dose di 800 mcg/die, può ridurre significativamente il fabbisogno di corticosteroidi orali (-46%)⁷, ma non si dimostra più efficace di quella da 400 mcg/die nel controllo dell'asma².

Efficacia clinica

Nei pazienti asmatici i cui sintomi

sono poco frequenti, lievi e transitori, l'uso al bisogno di un broncodilatatore ad azione immediata può essere sufficiente. Nei pazienti con tosse più frequente e più grave, sibilo respiratorio, costrizione toracica o dispnea, l'impiego regolare di un corticosteroide, in aggiunta all'uso inalatorio al bisogno di un beta₂-agonista a breve durata d'azione, sopprime l'infiammazione delle vie aeree e riduce il rischio di esacerbazioni⁸.

Il mometasone, sinora indicato solo nel trattamento della rinite allergica, va ad aggiungersi ai corticosteroidi per via inalatoria già in commercio: beclometasone, budesonide, ciclesonide, flunisolide e fluticasone. Quattro studi hanno confrontato il mometasone con beclometasone, budesonide e fluticasone sotto forma di polvere per inalazione in pazienti con asma moderata-grave persistente già in trattamento con corticosteroidi inalatori^{9-10,12-13}.

Nel primo studio controllato, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 4 settimane, realizzato su 395 pazienti, il mometasone, somministrato due volte al giorno alla dose di 200 mcg, si è dimostrato superiore al beclometasone, impiegato alla dose di 168 mcg per 2/die, nel miglioramento del FEV₁ (+ 0,32 l vs + 0,10 l)⁹.

In un altro RCT (n=262), il mometasone (440 mcg) è risultato signi-

ficativamente più efficace della budesonide (400 mcg), entrambi utilizzati in dose singola giornaliera al mattino per 8 settimane, nel miglioramento della funzionalità polmonare ($FEV_1 + 0,19$ l vs $0,03$ l)¹⁰. La superiorità del mometasone emersa in questi due studi è tuttavia priva di attendibilità clinica perché ottenuta con l'uso di dosi basse di beclometasone e budesonide non equivalenti a quella del mometasone¹¹.

Negli ultimi due studi controllati, randomizzati, in doppio cieco, entrambi della durata di 12 settimane, il mometasone è stato confrontato col fluticasone (a dosaggi equivalenti)¹²⁻¹³.

Nel primo (n=631), il mometasone (200 mcg 2 volte al giorno) ha prodotto un beneficio clinico sovrapponibile a quello del fluticasone (250 mcg 2 volte al giorno) in termini di FEV_1 (+ 0,16 l per entrambi)¹². Nel secondo, realizzato in pazienti con asma da moderata a grave, il mometasone (400 mcg due volte al giorno) è risultato "non inferiore"

al fluticasone (500 mcg 2 volte al giorno) sia nell'end point primario (picco di flusso espiratorio) che nelle misure di esito secondarie (miglioramento del FEV_1 e dei sintomi asmatici, minor ricorso a beta₂-agonisti per via inalatoria)¹³.

Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più frequentemente segnalati con l'uso del mometasone, di intensità lieve-moderata, sono quelli tipici dei corticosteroidi inalatori e sono costituiti in cefalea, faringite, rinite, candidosi orale, infezioni delle vie respiratorie.

Negli studi di confronto, l'incidenza degli effetti indesiderati è stata simile a quella osservata con budesonide¹⁰ e fluticasone^{12,13}. Rispetto al beclometasone si sono manifestati con una incidenza maggiore la cefalea (7 % vs 5%), la candidosi orale (1% vs 0%) e la tosse (4% vs 3%)⁹.

Nell'erogatore, la polvere di mo-

metasone è miscelata con lattosio che serve per far percepire al paziente l'avvenuta assunzione del farmaco. La dose massima di mometasone (800 mcg) contiene 4,64 mg di lattosio¹: questa quantità non causa problemi in pazienti affetti da intolleranza al lattosio.

Avvertenze

Per evitare la comparsa di candidosi orale e disфонia è importante consigliare il paziente di sciacquare la bocca e sputare l'acqua dopo l'inalazione.

Costo

Nei pazienti con asma lieve-moderata, la terapia con mometasone alla dose di 400 mcg al giorno ha un costo mensile di 29,79 euro, identico a quello del fluticasone, il più alto tra quelli dei corticosteroidi inalatori in polvere.

Il mometasone furoato è un corticosteroide inalatorio in polvere sovrapponibile al fluticasone in termini di efficacia clinica, sicurezza e costo. La superiorità dimostrata nei confronti di budesonide e beclometasone non può essere accettata per l'uso di dosi terapeuticamente non equivalenti dei due corticosteroidi. La monosomministrazione giornaliera (la sera) non è una prerogativa del solo mometasone potendosi realizzare con tutti i corticosteroidi inalatori nei pazienti asmatici già in controllo con la doppia erogazione giornaliera.

Bibliografia

1. Asmanex. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. Hart K et al. Frequency of dosing and comparative doses of mometasone furoate: a meta-analysis. *Respirology* 2009; 14:1166-72.
3. Kemp JP et al. Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily administration for treatment of mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 485-92.
4. Noonan M et al. Comparison of once-daily to twice-daily treatment with mometasone furoate dry powder inhaler. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:36-43.
5. Karpel JP et al. Effects of mometasone furoate given once daily in the evening on lung function and symptom control in persistent asthma. *Ann Pharmacother* 2005; 39:1977-83.
6. Bensch G et al. Once daily evening administration of mometasone furoate in asthma treatment initiation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:533-40.
7. Fish JE et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:852-60.
8. Farmaci per l'asma. *Treatments Guidelines*. The Medical Letter 2012; 10:4754.
9. Chervinsky P et al. Comparison of mometasone furoate administered by metered dose inhaler with beclomethasone dipropionate. *Int J Clin Pract* 2002; 56:419-25.
10. Corren J et al. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. *In J Clin Pract* 2003; 57:567-72.
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma management and Prevention, 2010. www.ginasthma.org.
12. O' Connor B et al. Dose-ranging study of mometasone furoate in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate a san active comparator. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:397-404.
13. Harnest U et al. Comparison of mometasone furoate dry powder inhaler and fluticasone propionate dry powder inhaler in patients with moderate to severe persistent asthma requiring high-dose inhaled corticosteroid therapy: findings from a noninferiority trial. *J Asthma* 2008; 45:215-20.

Paliperidone Palmitato

Xeplion	Jansesen-Cilag	Indicazioni registrate: <i>Terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone. In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone o risperidone orale, è possibile usare Xeplion senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessario un trattamento iniettabile di lunga durata.</i>
Siringa pre-riempita 50 mg	€ 204,38	Dosaggio: 150 mg al giorno 1 di trattamento e 100 mg una settimana dopo (giorno 8), somministrati nel muscolo deltoide. La dose di mantenimento mensile raccomandata è di 75 mg. Alcuni pazienti possono beneficiare di dosi maggiori o minori.
Siringa pre-riempita 75 mg	€ 263,71	
Siringa pre-riempita 100 mg	€ 329,64	
Siringa pre-riempita 150 mg (prezzi ex factory +5% sconto negoziale)	€ 412,04	
Farmaco ospedaliero. Esitabile in farmacia a carico del cittadino		
Prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti neurologo o psichiatra. Monitoraggio intensivo.		

Proprietà farmacologiche

Xeplion è una formulazione iniettabile a rilascio prolungato contenente paliperidone palmitato registrata tramite procedura centralizzata europea nel trattamento della schizofrenia¹.

Paliperidone è il principale metabolita attivo dell'antipsicotico atipico risperidone prodotto dalla stessa Janssen Cilag e commercializzato nel 2008². Come il progenitore, il farmaco si lega ai recettori 5-HT₂ della serotonina e D₂ della dopamina; blocca anche i recettori adrenergici alfa₁ e, in misura inferiore, i recettori istaminergici H₁ e adrenergici alfa₂³.

Paliperidone palmitato è un estere del paliperidone in sospensione acquosa. Poco solubile in acqua, si scioglie lentamente prima di essere idrolizzato a paliperidone e assorbito nella circolazione sistemica. Dopo una singola iniezione intramuscolare, le concentrazioni plasmatiche di paliperidone si innalzano gradualmente per raggiungere il picco dopo 13 giorni³. La somministrazione nel muscolo deltoide consente di raggiungere livelli ematici massimi di farmaco più elevate del 28% rispetto alla iniezione nel

gluteo³. Il legame con le proteine plasmatiche è intorno al 74%. L'emivita mediana nell'intervallo delle dosi da 25 a 150 mg varia da 25 a 49 giorni³.

Efficacia clinica

Nei pazienti con schizofrenia, gli antipsicotici sono i farmaci di riferimento. Independentemente dalla generazione, tradizionali e atipici, dopo un anno di trattamento sono in grado di ridurre l'incidenza delle recidive della malattia e delle ospedalizzazioni rispettivamente dal 64% (con placebo) al 27% e dal 26% al 10%⁴. Nella pratica clinica, la comprovata utilità degli antipsicotici può essere pesantemente compromessa dalla mancata aderenza alla terapia orale. È documentato che entro un anno dall'inizio del trattamento, il 50% dei pazienti segue solo parzialmente le indicazioni terapeutiche ricevute e la percentuale sale al 75% entro 2 anni⁵; il tasso di compliance si riduce all'85-60% durante il primo mese e al 50% entro il sesto mese; i pazienti possono arrivare ad assumere meno del 60% della dose prescritta⁵. Il grado di compliance con gli antipsicotici atipici orali

non differisce da quello osservato con i composti più vecchi⁶.

La somministrazione per via parenterale di antipsicotici ad azione prolungata è stata introdotta negli anni '60 proprio per migliorare il grado di aderenza al trattamento orale. Due metanalisi, realizzate per lo più con antipsicotici di prima generazione, indicano che le preparazioni a lunga durata d'azione sono efficaci nel ridurre le recidive della schizofrenia^{4,7}. In particolare, nei confronti delle preparazioni orali, quelle depot si associano ad una riduzione del rischio assoluto di riacutizzazioni del 10% (22% vs 33%)⁷.

La valutazione clinica del paliperidone palmitato da parte dell'EMA si è basata su quattro studi a breve termine (uno di 9 settimane e tre di 13 settimane), in doppio cieco, randomizzati, controllati verso placebo e su tre studi di "non inferiorità" verso risperidone, due a breve termine (3 mesi), uno a lungo termine (53 settimane)¹. I pazienti erano adulti ospedalizzati per riacutizzazioni della malattia che soddisfacevano i criteri DMS-IV per la schizofrenia, con punteggio PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) compreso tra 60 e 120. Quando è stato confrontato con placebo, pa-

liperidone palmitato è stato somministrato a dosi fisse nei giorni 1, 8, 36 (studi di 9 settimane) e 64 (studi di 13 settimane); negli studi verso risperidone, sono state impiegate dosi flessibili di entrambi i farmaci ogni quattro settimanale (il paliperidone) e ogni due settimane (il risperidone). Durante il trattamento acuto, diversamente dal risperidone, nei pazienti trattati con paliperidone non è stata necessaria una supplementazione di antipsicotici orali. L'end point primario di efficacia era definito come una riduzione dei punteggi totali della PANSS, una scala che valuta sintomi positivi e negativi, disorganizzazione concettuale, ostilità/agitazione non controllata e ansia/depressione; nei tre studi di confronto con risperidone, il margine predefinito di "non inferiorità" era di 5 punti. Rispetto al placebo, il paliperidone palmitato si è dimostrato significativamente più efficace; rispetto al risperidone, la "non inferiorità" non è stata raggiunta né in uno degli studi a breve termine (13 settimane) né nello studio a lungo termine (53 settimane)¹. L'efficacia di paliperidone palmitato nel mantenimento del controllo dei sintomi e nel ritardare la reci-

diva della schizofrenia è stata valutata in uno studio condotto su 410 pazienti⁸. Durante le prime 9 settimane, i pazienti sono stati trattati con due iniezioni intramuscolari di paliperidone palmitato (50 mg) a distanza di una settimana, poi con dosi flessibili (25, 50 mg o 100 mg) mensili. I pazienti stabilizzati (punteggio PANSS ≤ 75) hanno proseguito un periodo di mantenimento di 24 settimane, al termine del quale sono stati randomizzati a paliperidone (continuazione alla dose stabilizzata) o a placebo sino a recidiva dei sintomi di schizofrenia. Lo studio è stato interrotto prima del tempo quando i dati relativi a 312 pazienti (68 recidive) indicavano un tempo significativamente più lungo di comparsa di recidiva con paliperidone palmitato rispetto al placebo⁸. Il tempo alla prima recidiva nei pazienti trattati con placebo è stato di 163 giorni e non può essere calcolato nei pazienti trattati con paliperidone. L'incidenza di recidive è risultata significativamente più bassa nel gruppo paliperidone rispetto al gruppo placebo: 10% (15/156) vs 34% (53/156).

Una recente metanalisi della Cochrane (5 RCT verso placebo su un

totale di 2.215 pazienti e 2 RCT verso risperidone su un totale di 1.969 pazienti), a fronte della maggiore efficacia nei confronti del placebo, indica una sostanziale equivalenza terapeutica tra paliperidone (75-100 mg ogni 4 settimane) e risperidone (35 mg ogni 2 settimane) in termini di incidenza di recidive e tasso di sospensione precoce della terapia⁹.

Effetti indesiderati

Il profilo degli effetti indesiderati del paliperidone palmitato è simile a quello del risperidone iniettabile, ad eccezione delle reazioni locali (dolore, prurito, indurimento) nella sede di somministrazione più frequenti col paliperidone¹. Nello studio di confronto diretto, della durata di 1 anno, a fronte di una analoga incidenza di eventi avversi (76% vs 79%), il paliperidone palmitato si è associato ad una frequenza maggiore di disturbi psichiatrici gravi (18% vs 14%)¹.

Costo

Antipsicotico long acting	Schema trattamento	Costo annuo in euro
Paliperidone palmitato	75-100 mg ogni 4 settimane	3.428-4.285
Risperidone	25-50 mg ogni 2 settimane	2.748-4.432
Olanzapina pamoato	300-405 mg ogni 2 settimane	3.003-3.848
Aloperidolo decanoato	50-300 mg ogni 4 settimane	165-251

Il paliperidone palmitato è il terzo antipsicotico atipico disponibile sotto forma di iniezione a lunga durata d'azione. Nei confronti del risperidone, di cui è il principale metabolita attivo, a fronte di una documentata equivalenza clinica, presenta una maggiore semplicità d'impiego per la disponibilità in siringa pre-riempita (vs polvere e solvente), la conservabilità a temperatura ambiente (vs frigorifero) e la somministrazione ogni 4 settimane (vs 2 settimane). Nei confronti dell'olanzapina non richiede un monitoraggio post-iniezione. In assenza di confronti diretti (e di benefici dimostrati), gli antipsicotici long acting tradizionali restano i farmaci di scelta nei pazienti che hanno una scarsa aderenza alla terapia di mantenimento orale con un antipsicotico (di prima o seconda generazione).

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report for Xeplion (paliperidone palmitate). Procedure No. EMEA/H/C/2105.www.ema.europa.eu.
2. Miselli M. Paliperidone. La Bussola. *IsF* 2008; 32:61-63.
3. Xeplion. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Leucht S et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:2063-71.
5. Liorca PM. Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psychiatry Res* 2008; 151:235-47.

6. Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry* 2009; 195:S63-7.
7. Leucht C et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res* 2011; 127:83-92.
8. Hough D et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Schizophr Res* 2010; 116:107-17.
9. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jun 13;6:CD008296.

Ulipristal

EllaOne	HRA Pharma Italia	Indicazioni registrate: Contraccettivo d'emergenza
1 compressa da 30 mg	€ 34,89	Dosaggio: Il trattamento consiste in una compressa da prendere per bocca quanto prima possibile e comunque non oltre 120 ore (5 giorni) da un rapporto sessuale non protetto o dal fallimento di un altro metodo contraccettivo.
Classe C		
Ricetta non ripetibile. Soggetto a monitoraggio intensivo.		

Proprietà farmacologiche

Ulipristal acetato è un modulatore del progesterone registrato come contraccettivo d'emergenza tramite procedura centralizzata europea¹. L'approvazione da parte dell'EMA risale al 2009, ma la commercializzazione in Italia è avvenuta nel mese di aprile 2012.

In virtù della grande affinità per i recettori del progesterone, ulipristal previene il legame del progesterone stesso svolgendo attività sia di antagonista che di agonista parziale. Il suo meccanismo d'azione varia in funzione del periodo del ciclo mestruale in cui viene somministrato. Quando viene assunto immediatamente prima del momento in cui è prevista l'ovulazione ulipristal è in grado di posticipare la rottura follicolare². Se somministrato all'inizio della fase luteale, riduce lo spessore dell'endometrio e può interferire con l'impianto dell'ovulo fecondato³.

In seguito alla assunzione orale di una singola dose da 30 mg, ulipristal viene assorbito rapidamente e raggiunge concentrazioni plasmatiche di picco dopo circa 1 ora⁴. Ampiamente metabolizzato a livello epatico, ha una emivita terminale di 32 ore⁴. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in donne con funzioni renali o epatiche compromesse⁴.

Efficacia clinica

Sulla base dei dati di letteratura, si stima che dopo un rapporto sessuale non protetto le probabilità di una gravidanza possano essere intorno al 5,5% in assenza di un intervento di contraccezione specifico. All'interno

dell'apparato riproduttivo femminile, gli spermatozoi mantengono il loro potenziale fecondante per 3-5 giorni¹. La contraccezione post-coito va perciò effettuata in questo arco temporale o con l'inserimento di una spirale o con l'uso di farmaci.

Uno IUD di rame, utilizzato entro 5 giorni dal rapporto sessuale, impedisce l'impianto dell'ovulo fecondato e costituisce il metodo di contraccezione d'emergenza più efficace. Comporta percentuali di fallimento non superiori all'1%⁵, ma può associarsi a gravidanze ectopiche e malattia infiammatoria pelvica; trattandosi di un procedimento invasivo richiede l'intervento di un ginecologo.

Il levonorgestrel è un progestinico da assumere entro 72 ore dal rapporto a rischio. Rappresenta attualmente il farmaco di riferimento per la contraccezione d'emergenza, condizione in cui inibisce l'ormone luteinizzante e impedisce all'ovocita di giungere a maturazione completa, rendendolo inadatto alla fecondazione. Al momento della commercializzazione, la dose proposta di levonorgestrel era di due compresse da 750 mcg da assumere a distanza di 12 ore l'una dall'altra. Successivamente, una unica compressa da 1,5 mg si è dimostrata altrettanto efficace senza un aumento degli effetti indesiderati⁶. Il levonorgestrel riduce il rischio di una gravidanza indesiderata all'1,66%. Una analisi di un piccolo sottogruppo di donne in uno studio dell'OMS aveva indicato percentuali analoghe di efficacia anche in caso di somministrazione da 3 a 5 giorni dopo il rapporto sessuale non protetto⁶, ma una rivalutazione di 4 studi dell'OMS e una metanalisi della Cochrane hanno invece confermato che l'efficacia

massima di levonorgestrel si ha se viene assunto entro le prime 24 ore⁷ e diminuisce in modo significativo dopo le 72 ore⁸.

L'efficacia di ulipristal nella contraccezione d'emergenza è stata valutata in 2 RCT di confronto con levonorgestrel^{9,10} e da uno studio non controllato in aperto¹¹. Le donne arruolate avevano cicli mestruali regolari ed erano negative ad un test di gravidanza al momento dell'arruolamento.

Nel primo studio, di "non inferiorità", in doppio cieco, 1.672 donne sane, di età superiore ai 18 anni, sono state trattate con 50 mg di ulipristal (una dose superiore a quella commercializzata)* o con 1,5 mg di levonorgestrel (2 dosi da 750 mcg a distanza di 12 ore) entro 72 ore da un rapporto sessuale non protetto⁹. End point primario dello studio era la percentuale di donne che rimanevano incinta dopo l'assunzione del contraccettivo d'emergenza. Le percentuali di gravidanza sono state 1,5% con ulipristal vs 1,8% con levonorgestrel (analisi per "intention to treat") e 0,9% vs 1,7% (analisi per "efficacy" su 1.549 donne)⁹. Sulla base di un margine di "non inferiorità" del 2% nel tasso di gravidanze, con entrambi i metodi analitici, ulipristal è risultato non inferiore al levonorgestrel⁹.

L'altro studio, anch'esso di "non inferiorità", condotto su 2.221 donne di età superiore ai 16 anni (1.899 valutabili), ha confrontato ulipristal 30 mg con levonorgestrel 1,5 mg in unica dose, somministrati entro 120 ore da un rapporto sessuale non protetto¹⁰. Soltanto le partecipanti erano in cieco rispetto al trattamento assegnato. Le percentuali di gravidanza nelle donne che avevano assunto il farmaco entro 72 ore dal rapporto sessuale (n =

* La preparazione di ulipristal compresse è cambiata. La ditta ha modificato la forma non micronizzata utilizzata nello studio trasformandola in micronizzata; questo ha portato ad una riduzione del dosaggio da 50 mg a 30 mg, considerato equivalente alla dose più alta non micronizzata¹.

1.696) rappresentava la misura di esito primaria ed è stato dell'1,8% con ulipristal (15 gravidanze) e del 2,6% con levonorgestrel (22 gravidanze), rientrando tra i criteri prefissati per stabilire la non inferiorità tra i due farmaci.

Tra le 203 donne che hanno assunto il farmaco tra le 72 ore e le 120 ore (end point secondario), non vi sono state gravidanze con ulipristal (n=97), mentre si sono registrati 3 casi con levonorgestrel (n=106)¹⁰.

L'analisi combinata dei dati dei due studi (totale di 3.445 donne e 60 gravidanze) indica una superiorità statisticamente significativa dell'ulipristal nei confronti del levonorgestrel quando assunti entro 5 giorni da un rapporto sessuale non protetto¹⁰. Si tratta tuttavia di conclusioni non accettabili perché nei due studi sono stati utilizzati tempi diversi di somministrazione (entro 3 giorni nel primo studio, entro 5 giorni nel secondo) e dosaggi differenti di ulipristal (50 mg nel primo, 30 mg nel secondo).

Nello studio non controllato, 1.241 donne di età superiore ai 18 anni sono state trattate con 30 mg di ulipristal entro 48-120 ore da un rapporto sessuale a rischio¹¹. Il tasso di gravidanza osservato, del 2,1% (pari a 26 gravidanze), confrontato con quello atteso del 5,5% senza contraccezione d'emergenza, è risultato significativamente più basso. In rapporto al diverso *timing* di somministrazione non sono emerse differenze di efficacia di ulipristal: le percentuali di gravidanza sono state 2,3% tra le donne che hanno assunto il farmaco entro 72 ore, 2,1% tra quelle che hanno assunto il farmaco dopo 72-96 ore e 1,3% dopo 96-120 ore¹¹.

Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più frequenti associati all'uso di ulipristal nella contraccezione post-coito sono analoghi a quelli del levonorgestrel e consistono

principalmente in cefalea, nausea, dolore addominale e dismenorrea⁴. Nello studio comparativo, l'incidenza di eventi avversi (per lo più lievi o moderati e a risoluzione spontanea) è stata del 54% nelle donne trattate con ulipristal e del 56% in quelle trattate con levonorgestrel¹⁰. Gli effetti indesiderati più comuni (frequenza >10%) sono stati cefalea (19,3% con ulipristal vs 18,9% con levonorgestrel), dismenorrea (12,9% vs 14,3%), nausea (12,8% vs 11,2%), dolore addominale (8,4% vs 10,8%)¹⁰.

Negli studi, la maggior parte delle donne (74,6%) ha avuto la mestruazione successiva alla data prevista o entro \pm 7 giorni, mentre nel 6,8% di loro le mestruazioni sono apparse oltre 7 giorni prima del previsto e il 18,5% ha registrato un ritardo di più di 7 giorni sulla data prevista per l'inizio delle mestruazioni⁴. Una minoranza delle donne (8,7%) ha riferito un lieve sanguinamento intermestruale della durata media di 2 giorni⁴.

Ulipristal è strutturalmente simile al mifepristone (RU 486) e potrebbe agire anche sulla post-fecondazione, pertanto la sua somministrazione è controindicata in caso di gravidanza nota o sospetta. A questo proposito, in Italia, la prescrizione di ulipristal è "subordinata alla presentazione di un test di gravidanza (ad esito negativo) basato sul dosaggio dell'HCG beta"¹². La ditta produttrice ha inoltre istituito un registro di monitoraggio delle gravidanze in corso di assunzione del farmaco¹².

Avvertenze

In caso di vomito entro 3 ore dall'assunzione di ulipristal è necessario assumere una seconda compressa⁴. L'RPC sconsiglia l'uso di ulipristal nelle donne con asma grave non adeguatamente controllato da glucocorticoidi orali (il farmaco manifesta grande affinità anche per i recettori dei glucocorticoidi ed effetti antiglu-

cocorticoidi sono stati registrati nell'animale)⁴.

Per l'assenza di studi specifici, l'uso di ulipristal non è raccomandato nelle donne con insufficienza epatica grave⁴.

Interazioni

Ulipristal viene metabolizzato dal CYP3A4, pertanto farmaci induttori di questo enzima, come rifampicina, fenitoina, carbamazepina e iperico, possono ridurre la concentrazione plasmatica di ulipristal e ridurre l'efficacia⁴.

L'assorbimento di ulipristal è dipendente dal pH. La somministrazione concomitante di farmaci che aumentano il pH gastrico (PPI, antiH₂, antiacidi) può ridurre i livelli ematici del farmaco e quindi diminuirne l'efficacia⁴.

Costo

Una compressa di ulipristal costa 34,89 €, quasi 3 volte di più le 2 compresse di levonorgestrel da assumere a distanza di 12 ore l'una dall'altra (*Levonelle*, 12,10 €) o la singola compressa da 1,5 mg (*Norlevo*, 12,10 €). Al costo del farmaco è necessario aggiungere anche il costo per il test di gravidanza.

Ulipristal è un contraccettivo d'emergenza che ha mostrato una efficacia e una tollerabilità paragonabili a quelle del levonorgestrel nel prevenire la gravidanza quando utilizzato entro 3 giorni da un rapporto sessuale non protetto. Ha un costo molto più alto, ma a differenza del levonorgestrel può essere utilizzato anche da 3 a 5 giorni dal rapporto a rischio.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for *EllaOne* (ulipristal). www.ema.europa.eu.
2. Brake V et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg of ulipristal acetate taken significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010; 25:2256-63.
3. Stratton P et al. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogesterone, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000; 15:1092-9.
4. *EllaOne*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
5. Faculty of Family Planning and Reproductive health Care Clinical Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance. Emergency Contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32:121-8.
6. Von Herzen H et al. Low-dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1803-10.

7. Piaggio G et al. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception. A combined analysis of four WHO trials. *Contraception* 2011; 84:35-9.
8. Cheng L et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Aug 15;8:CD001324.
9. Creinin MD et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1089-97.
10. Glasier AF et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:555-62.
11. Fine P et al. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010; 115:257-63.
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determinazione/C 2703 8 novembre 2011.

Targin: impiego nei pazienti oncologici (il dato mancante)

Nel numero di febbraio 2011 di *IsF*, nel presentare l'associazione tra ossicodone e naloxone (*Targin*), nella Bussola si contestava come, a fronte di una indicazione generica –*trattamento del dolore grave*– mancasero studi condotti in pazienti con cancro corrispondenti ai pazienti di riferimento quando si parla di dolore grave¹. Ora, lo studio è stato pubblicato e questo consente di commentarne i risultati e completare il giudizio finale.

Lo studio, randomizzato, controllato, in doppio cieco, della durata di 4 settimane, ha confrontato l'associazione tra ossicodone e naloxone con il solo ossicodone, entrambi a rilascio prolungato, in 185 pazienti con dolore oncologico moderato/grave. Lo studio si proponeva di valutare se l'aggiunta di naloxone consentisse di ridurre l'incidenza di stipsi, mantenendo l'efficacia analgesica². La dose massima di ossicodone era di 120 mg al giorno e i pazienti potevano assumere come terapia di salvataggio ossicodone a rilascio immediato, sino ad un massimo di 6 somministrazioni nelle 24 ore. Le misure di esito primarie consistevano negli effetti sui sintomi della stipsi, misurati col BFI score* e nell'efficacia analgesica valutata col BPI-SF score**. Erano esiti secondari l'uso di lassativi, il ricorso ad analgesici di salvataggio e gli effetti indesiderati.

L'analisi condotta sui 157 pazienti che rappresentavano la "full analysis

population II" dello studio, ovvero tutti i pazienti arruolati meno i 28 usciti prematuramente dallo studio per ragioni non correlate alla stipsi o alla mancanza di efficacia, ha evidenziato una riduzione del punteggio BFI maggiore con l'associazione ossicodone+naloxone: la differenza rispetto al solo ossicodone, pari a 11 punti, è statisticamente significativa, ma dal significato clinico molto dubbio, trattandosi di 11 punti su 100. Occorre inoltre sottolineare che la dose massima giornaliera di *Targin* è di 80 mg di ossicodone e 40 di naloxone e poiché la stipsi da oppiacei è un evento avverso dose-correlato, nel caso in cui dovesse rendersi necessario un dosaggio di ossicodone superiore a 80 mg, l'ipotetico vantaggio dell'associazione sulla stipsi verrebbe ad annullarsi del tutto (non potendo contestualmente aumentare il dosaggio di naloxone)³.

L'analisi sull'efficacia analgesica effettuata per *protocol* (sui 133 pazienti che hanno completato lo studio) non ha rilevato differenze in termini di punteggio BPI-SF.

Tra gli end point secondari, a 4 settimane non sono emerse differenze significative nell'utilizzo supplementare di lassativi tra l'associazione ossicodone+naloxone e il solo ossicodone in termini di quantità media di bisacodile assunta (26 mg nel gruppo ossicodone+naloxone vs 32 mg nel gruppo ossicodone). Il ricorso al trattamento analgesico di

salvataggio è stato poco frequente e analogo tra i due gruppi.

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati, i dati vengono presentati in modo confuso. Quello che si può evincere dalla descrizione riassuntiva è che la frequenza di drop out per la comparsa di eventi avversi è stata più alta con ossicodone+naloxone così come la frequenza dei disturbi gastrointestinali. Nella Tabella specifica, l'incidenza degli eventi gastrointestinali (quelli che più interessano) risulta 37% con l'associazione vs 30% col solo ossicodone, ma non è possibile sapere quale singolo evento abbia fatto propendere la bilancia a sfavore dell'associazione perché, in termini di numero pazienti e percentuali, i "conti non tornano". Il dato certo è che il 6,5 % di entrambi i gruppi ha lamentato un peggioramento della stipsi.

Alla luce dei risultati dello studio sinora mancante nel dolore oncologico, il giudizio negativo sull'associazione ossicodone+naloxone non cambia. Abbinare un antagonista degli oppiacei all'ossicodone per contrastare la stipsi indotta dai suoi effetti sul tratto gastrointestinale è stata, e rimane, una intuizione innovativa che però non ha ricevuto conferme sul campo: il risparmio in termini di lassativi è molto modesto e clinicamente irrilevante anche nei pazienti con cancro, quelli che potrebbero beneficiarne di più.

* Il BFI score (Bowel Functional Index) è una scala di autovalutazione della funzionalità intestinale composta da tre campi che misurano la facilità di evacuazione (da 0 = nessuna difficoltà a 100 = gravi difficoltà), il senso di evacuazione incompleta (da 0 = assente a 100 = molto forte) e il giudizio personale sulla stipsi (da 0 = assente a 100 = molto ostinata)

** Il BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form) è uno strumento di valutazione del dolore che ne quantifica la gravità e la disabilità correlata. Consiste in una serie di domande, con risposte a punti da 0 a 100, che valutano l'intensità del dolore e l'interferenza con le attività abituali (costituite da 7 aree di attività psicosociali e fisiche).

Bibliografia

1. Ossicodone+Naloxone. La Bussola. *Informazioni sui Farmaci* 2011; 35:10-11.
2. Ahmedzai S et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determinate the safety and efficacy of

oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26:50-60.

3. *Targin*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Uso del GRADE per la formulazione di raccomandazioni evidence-based sui nuovi farmaci oncologici

L'esperienza del gruppo regionale dell'Emilia Romagna sui Farmaci Oncologici (GReFO)

Di seguito pubblichiamo le raccomandazioni relative al bevacizumab nel tumore della mammella e all'abiraterone e cabazitaxel nel carcinoma della prostata elaborate dal gruppo regionale GReFO utilizzando la metodologia del GRADE*. Il progetto originariamente avviato come progetto di ricerca¹ è ora diventato un gruppo di lavoro stabile che produce raccomandazioni per i nuovi farmaci oncologici ed è ora a tutti gli effetti un gruppo di lavoro della Commissione Regionale del Farmaco. La scommessa ha funzionato: si possono produrre raccomandazioni evidence-based metodologicamente sufficientemente buone (vale a dire utilizzando un metodo relativamente sofisticato come il GRADE con un Panel mul-

tidisciplinare) in un tempo relativamente breve (entro 3 mesi dalla commercializzazione).

Il lavoro del GRADE è uno sforzo di trasparenza per il lettore su tre livelli:

- La qualità delle evidenze (detta anche risk of bias) che prende in considerazione la parte più nota per chi si occupa di valutazione critica e sintesi delle evidenze, vale a dire affidabilità e qualità metodologica degli studi randomizzati (la validità interna dello studio) ma anche altre due dimensioni altrettanto importanti che sono la coerenza tra gli studi disponibili e la trasferibilità rispetto ai pazienti reali.
- Il bilancio benefici-rischi (positivo, incerto, negativo)

- La forza della raccomandazione e gli indicatori di monitoraggio previsti

Questi criteri suggeriti dal GRADE hanno consentito al gruppo regionale GReFO di sviluppare un lessico e un approccio comuni alle evidenze disponibili e ha consentito di rendere visibili, anche al lettore, le differenze di punti di vista attraverso l'uso di votazioni per quanto riguarda i giudizi e le valutazioni di sintesi (rapporto beneficio-rischio e forza della raccomandazione).

La sfida di fare raccomandazioni rapide sui nuovi farmaci oncologici, spesso approvati con un solo studio clinico randomizzato, e di utilizzare il GRADE che richiede una revisione sistematica (come se gli studi fossero numerosi) e l'applicazione

Il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) è nato dall'attività avviata nel 2000 di un gruppo di lavoro internazionale che ha ritenuto necessario mettere a punto un approccio unificato alla produzione di raccomandazioni cliniche in presenza di una molteplicità di sistemi di grading tra loro non sempre coerenti e la cui variabilità mette in serio pericolo la fruibilità dello strumento linee guida/raccomandazioni.

Per una descrizione analitica della metodologia GRADE si vedano, sul sito del GRADE working group, gli articoli introduttivi pubblicati su BMJ e la più recente serie di oltre 15 articoli in corso di pubblicazione sul Journal of Clinical Epidemiology.

Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Magrini Nicola - Coordinatore Gruppo GReFO (Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale Emilia Romagna); Ardizzoni Andrea (Oncologia, Az. Osp. di Parma); Banzi Maria Chiara (Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia); Boni Corrado (Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia); Borghi Athos (Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena); Cioni Giorgio (Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena); Conte Pier Franco (Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena); Frezza Giovanni (Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna); Milandri Carlo, Ibrahim Toni (Oncologia, IRST Meldola -FC); Leoni Maurizio (Oncologia, Ospedale di Ravenna- Ausl Ravenna); Longo Giuseppe (Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF); Manghi Iva (Direzione Sanitaria- Ausl Reggio Emilia); Martoni Andrea Angelo (Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna); Tassinari Davide (Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF); Valenti Danila (Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna); Viani Nilla (Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena)

di criteri come l'eterogeneità tra gli studi è stata in qualche modo vinta: quello che resta forse da fare è migliorare la capacità del Gruppo di essere realmente multidisciplinare e di vedere maggiormente rappresentate le aspettative dei pazienti e come coinvolgere maggiormente i loro rappresentanti.

I due esempi che proponiamo, bevacizumab nel tumore della mammella e due nuovi farmaci per il tumore della prostata in seconda linea, abiraterone e cabazitaxel, ci auspichiamo che rendano evidenti ai lettori le diverse problematiche affrontate sia metodologiche rispetto alle evidenze sia di elaborazione della raccomandazione da parte del gruppo di lavoro.

- Il bevacizumab nel cancro della mammella ha visto progressi-

vamente ridursi l'entità dei benefici attesi, via via minori tra il primo studio clinico in aperto e gli studi successivi in doppio cieco e fino al ritiro della indicazione registrata da parte della FDA statunitense. La cautela con cui da subito il gruppo regionale GReFO aveva accolto il farmaco – per l'incoerenza dei risultati degli studi disponibili e un incerto bilancio beneficio-rischio - è indicativa della buona riuscita del metodo utilizzato e della ragionevolezza della raccomandazione (negativa) adottata per l'uso di questo farmaco nella regione Emilia Romagna con un conseguente basso livello di utilizzo.

L'ampia indicazione registrata e l'assenza di raccomandazioni nazionali hanno portato a una

forte variabilità regionale che meriterebbe una seria riflessione da parte delle Autorità Regolatorie e dei Servizi sanitari regionali.

- La raccomandazione sull'uso di abiraterone o cabazitaxel nel cancro della prostata, elaborata nel maggio 2012 e in corso di pubblicazione, per i quali erano disponibili soltanto due studi randomizzati (uno studio registrativo per ciascun farmaco). In questo caso, in assenza di dati disponibili derivanti da un confronto diretto testa a testa tra i due farmaci ed essendo questi farmaci competitivi per la stessa indicazione, il Gruppo di lavoro ha esplicitato una chiara preferenza per uno dei due farmaci e proposto due differenti livelli di uso atteso.

Bevacizumab nel tumore della mammella: un percorso istruttivo

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale con attività antiangiogenetica che ha indicazione nel trattamento di patologie oncologiche e non. Tra le prime trova particolare impiego nella fase metastatica dei tumori del colon e del retto, del rene e del polmone. In Europa il bevacizumab è attualmente indicato, in associazione al paclitaxel, nel trattamento di prima linea del tumore recidivato localmente o metastatico della mammella. Tale indicazione era inizialmente più ampia, infatti fino a dicembre 2010 il bevacizumab poteva essere utilizzato anche in associazione con docetaxel.

L'autorizzazione all'uso di bevacizumab + paclitaxel da parte delle Autorità regolatorie, è avvenuta nel 2007 e 2008 rispettivamente per EMA ed FDA, sulla base di un solo studio, in cui l'associazione di bevacizumab a paclitaxel aveva mostrato un miglioramento della Progression free survival (PFS).

La prudenza del GRADE confermata dalla decisione FDA

L'approvazione nel 2008 di tipo "accelerata" (per farmaci per bisogni clinici non soddisfatti in patologie che pongono in pericolo la vita) fu concessa dalla FDA al bevacizumab sulla base dei risultati di uno studio², che non aveva come esito principale la sopravvivenza globale (OS), ma la PFS (Progression Free Survival ovvero sopravvivenza libera da malattia), un esito surrogato di incerta valenza di per sé sulla qualità di vita e sulla predittività rispetto alla sopravvivenza. Lo studio mostrava

un beneficio discreto o, per i più entusiasti, molto incoraggiante o addirittura sorprendente (circa 6 mesi di aumento). Come si legge nell'ottimo rapporto - firmato personalmente dal direttore della FDA Margaret Hamburg per spiegare le ragioni del ritiro della indicazione³ - la PFS è considerata sì accettabile al momento della registrazione ma richiede ulteriori conferme e dipende chiaramente dalla sua entità e non dalla significatività statistica per sé - " se un miglioramento della PFS può rappresentare

un beneficio clinico ... dipende dalla entità dell'effetto (magnitude of effect) e dal rapporto beneficio-rischio del nuovo trattamento rispetto alle terapie esistenti". In altre parole, la FDA ha ribadito come la valutazione di un farmaco non stia semplicemente nell'aver raggiunto uno specifico end-point (come in questo caso una differenza significativa di PFS) né nell'aver superato un certo valore soglia (3 mesi o 6 mesi o 12 mesi) ma è una decisione più complessa che dipende sia dall'entità della ridu-

zione ma anche dal rapporto beneficio-rischio complessivamente analizzato per il farmaco. Inoltre la decisione FDA ha tenuto conto della incoerenza tra i vari studi che, anziché confermare un effetto importante di miglioramento della PFS, hanno dato luogo a stime molto diverse: una delle novità del sistema GRADE è stato l'aver introdotto la dimensione della incoerenza tra gli studi disponibili come criterio per ridurre la qualità complessiva delle evidenze e questo criterio era stato alla base della prudenza, o meglio della raccomandazione negativa, formulata dal gruppo regionale GReFO.

Nello studio registrativo infatti l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con paclitaxel aveva portato, nelle donne con carcinoma mammario metastatico, HER2-non precedentemente trattate con chemioterapia per la malattia avanzata, un miglioramento della PFS di 5.5 mesi rispetto al solo paclitaxel. Il profilo di sicurezza dell'associazione bevacizumab + paclitaxel, inoltre, non risultava completamente chiarito. Dal punto di vista metodologico lo studio presentava alcuni limiti, come la conduzione in aperto, importante per la valutazione della PFS, sebbene mitigata dalla presenza di una valutazione indipendente.⁴ Altro limite era costituito dal numero significativo di scansioni mancanti per la valutazione radiografica della progressione (che riguardava circa il 10% dei pazienti); un'ana-

lisi di sensitività, eseguita successivamente, sull'effetto dei dati mancanti sulla PFS ha mostrato un effetto positivo del bevacizumab ma con una notevole variabilità nella stima dell'incremento della PFS da 5.5 a 2.4 mesi. Alla luce di queste evidenze il bilancio tra i benefici e i rischi espresso dalla commissione oncologica della FDA (ODAC) risultava diviso (con una votazione sfavorevole di 4 a 5 con una maggioranza di componenti che giudicava le informazioni disponibili non in grado di definire un bilancio favorevole).

Nonostante le valutazioni della commissione tecnica sul bilancio benefici/rischi non fossero coerenti, la FDA nel 2008 ha approvato il bevacizumab nel tumore mammario metastatico in prima linea, richiedendo però alla ditta produttrice di fornire dati di conferma sull'entità della sua efficacia.

Nel 2009 sono stati presentati all'autorità regolatoria i risultati di due studi, AVADO⁵ e RIBBON-1⁶, condotti entrambi in doppio cieco, sulla stessa tipologia di pazienti e con gli stessi endpoints ma con schemi chemioterapici diversi. I due studi hanno fallito nel confermare l'entità del beneficio in termini di PFS evidenziato nel primo studio registrativo. In particolare, la revisione dello studio AVADO da parte della FDA ha evidenziato che l'associazione di bevacizumab a docetaxel non modificava la OS e il miglioramento in termini di

PFS era inferiore a 1 mese.³ Nel secondo studio l'aggiunta di bevacizumab associato a capecitabina, taxani o antracicline, ha mostrato un aumento della PFS pari a 2.9 mesi con capecitabina e di 1.2 mesi con antracicline o taxani (risultato presentato complessivamente per le due categorie di farmaci) e nessun cambiamento di sopravvivenza. In entrambi gli studi sono stati confermati gli eventi avversi legati al bevacizumab in particolare proteinuria (2%) e ipertensione (3%).^{7,8}

Gli studi progettati per confermare l'efficacia del farmaco dopo l'approvazione accelerata, pur raggiungendo risultati statisticamente significativi, non hanno confermato l'entità della PFS precedentemente ottenuta con bevacizumab (5.5 mesi) e hanno invece mostrato benefici clinicamente poco rilevanti. Alla luce del modesto e variabile beneficio clinico e a fronte degli importanti eventi avversi farmaco-specifici, l'ODAC (la commissione oncologica della FDA), all'unanimità, non ha ritenuto opportuno mantenere la registrazione dell'indicazione nel carcinoma mammario indipendentemente dallo schema terapeutico associato poiché il bilancio benefici/rischi era sfavorevole.

Nel dicembre 2010 l'FDA ha ritirato l'approvazione all'utilizzo del farmaco nel tumore della mammella, indipendentemente dal chemioterapico in associazione.

Iter registrativo EMA

L'Autorità regolatoria europea ha registrato l'indicazione del bevacizumab nel trattamento di prima linea del tumore mammario metastatico, prima in associazione a paclitaxel⁹ (2007) e successivamente in associazione a docetaxel¹⁰ (2009) sulla base dei risultati dei due studi E2100² e AVADO⁵.

In seguito all'aggiornamento (nel 2010) dei dati degli studi di conferma, AVADO e RIBBON-1^{7,8} che avevano evidenziato alcune

incertezze sul profilo di efficacia e sicurezza del bevacizumab, la Commissione europea ha richiesto al CHMP dell'EMA di revisionarne il profilo benefici/rischi al fine di decidere se mantenere o modificare le indicazioni registrate.

I dubbi erano stati sollevati in relazione al fatto che:

- i nuovi dati su taxani + bevacizumab mostravano un beneficio in PFS notevolmente più piccolo di quello osservato nel primo studio registrativo;

- si osservava un trend negativo per la sopravvivenza nel gruppo bevacizumab + docetaxel
- gli eventi avversi gravi di grado >3 non erano trascurabili (frequenza >5% per neutropenia febbrile, diarrea, eritrodisestesia palmo plantare, ipertensione).

Nel **dicembre 2010** il CHMP conclude la sua revisione del bilancio benefici/rischi del bevacizumab associato a paclitaxel definendolo positivo.¹¹

Per quanto riguarda l'associazione con docetaxel, la revisione dello studio AVADO ha mostrato un risultato in PFS più basso rispetto al precedente ottenuto con paclitaxel, considerato al di sotto dei limiti della rilevanza clinica. Il dossier EMA¹² riporta inoltre un potenziale peggioramento della sopravvivenza con bevacizumab+docetaxel che sebbene non statisticamente significativo mostra un andamento delle curve che si incrociano a 24 mesi. Pur ritenendo che queste curve di sopravvivenza non avessero sufficienti pazienti per stimare con sicurezza un eventuale peggioramento, andavano nella stessa direzione del trend negativo evidenziato in una sottoanalisi dello studio RIBBON-1. Tali andamenti che mostrano un maggior numero

di decessi nel gruppo di pazienti trattate con bevacizumab non sono molto incoraggianti.

Il CHMP, quindi dopo la presentazione di questi dati ha concluso che l'insufficiente beneficio clinico mostrato in termini di PFS, associato alla impossibilità di escludere un potenziale effetto peggiorativo sulla sopravvivenza (oltre ai noti eventi cardiovascolari come proteinuria e ipertensione legati a bevacizumab nel tumore della mammella) concludeva che il bilancio benefici/rischi di bevacizumab+docetaxel non era positivo e che **l'indicazione d'uso in associazione a docetaxel dovesse essere cancellata**.¹²

Rispetto alla richiesta di autorizza-

zione per l'associazione di bevacizumab + capecitabina, il CHMP, a dicembre 2010, alla luce dei modesti risultati in PFS ottenuti nello studio RIBBON-1, non confermati nel RIBBON-2 (trattamento di 2° o 3° linea), ha considerato il profilo benefici/rischi non favorevole anche in considerazione della disponibilità di altri trattamenti più efficaci e ben tollerati; pertanto l'EMA ha deciso di non approvarne la registrazione.

Il CHMP ha infine concluso di mantenere l'indicazione all'utilizzo di bevacizumab associato a paclitaxel anche se i dati dello studio RIBBON-1 mostrano un aumento di PFS di solo 1,2 mesi.

Raccomandazioni GReFO 2010-2011

Nel 2010 il panel GReFO ha prodotto una raccomandazione sull'utilizzo del bevacizumab nel trattamento di prima linea del tumore metastatico della mammella. La prima valutazione sulle evidenze disponibili ha portato il panel a formulare una raccomandazione **negativa debole** sull'utilizzo di bevacizumab in associazione a taxani (paclitaxel o docetaxel), indicazioni allora registrate, con una percentuale di utilizzo atteso bassa, intorno al 5-10% dei pazienti affetti da tumore mammario metastatico in prima linea. Il Panel, analogamente a quanto avvenuto nella commissione tecnica della FDA, si è diviso nell'esprimere il bilancio tra benefici e rischi (6 componenti hanno giudicato il bilancio benefici/rischi incerto e 5 sfavorevole). La forza della raccomandazione è stata definita sulla base di 9 votazioni negative deboli e 6 negative forti. Le motivazioni della raccomandazione negativa esplicitate dal panel già alla prima valutazione delle evidenze (principalmente sulla base degli studi E2100 e AVADO, poiché

il RIBBON-1 era disponibile solo in abstract) riguardavano **l'incoerenza tra gli studi disponibili in termini di entità della PFS osservata**. L'aumento della PFS, infatti, appariva in uno studio sorprendente (aumento di 5.9 mesi di PFS nel gruppo bevacizumab) e nell'altro in cieco clinicamente non rilevante (circa 2 mesi di PFS nel gruppo bevacizumab). Inoltre, il Panel sottolineava che in nessuno studio l'aggiunta di bevacizumab migliorava la sopravvivenza globale mentre la tossicità farmaco-specifica rimaneva confermata e tale da modificare il rapporto beneficio-rischio.

La raccomandazione negativa e la bassa percentuale di utilizzo atteso del bevacizumab erano giustificate dalla eterogeneità dei risultati degli studi; il Panel infatti riteneva, già allora, che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia nel tumore della mammella non comportasse un reale vantaggio, soprattutto in una patologia in cui si incontrano entità con differente comportamento biologico e per la quale vi sono a

disposizione molte alternative terapeutiche efficaci.

A seguito delle nuove valutazioni sul profilo di efficacia e sicurezza rese disponibili dalle autorità regolatorie, FDA ed EMA, e delle modifiche alle indicazioni autorizzate EMA/AIFA a dicembre 2010, il Panel GReFO ha revisionato il documento, pur essendo già in linea con le osservazioni FDA ed EMA. La raccomandazione sull'utilizzo di bevacizumab, divenuta esclusivamente in associazione a paclitaxel, è stata modificata, quasi all'unanimità, da negativa debole a **negativa forte** (10 votazioni negativa forte, 1 negativa debole) restringendo la percentuale di utilizzo atteso al di sotto del 5% dei pazienti affetti da tumore mammario metastatico in prima linea. In altre parole il panel ha ribadito la raccomandazione a non utilizzare il farmaco nella maggior parte dei pazienti, limitandone l'uso, solo in associazione con paclitaxel, ad una sottopopolazione di pazienti HER2 negativi e recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia¹³.

Bevacizumab nel tumore mammario metastatico (I linea di terapia)

Aprile 2010 - Revisione Luglio 2011

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Contesto clinico

In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne è di 139/100.000/anno e la mortalità è di 32/100.000/anno. Tale incidenza è in aumento ma la mortalità è in calo su tutto il territorio nazionale. Il tumore duttale invasivo o infiltrante rappresenta il tipo istologico più comune e comprende dal 70 all'80% di tutti i casi, seguito dal carcinoma lobulare. Il tumore della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinicopatologiche possono necessitare di un percorso clinico diverso. I fattori ad oggi validati che si sono dimostrati importanti dal punto di vista prognostico ed utili per la scelta del trattamento sono: le dimensio-

ni del tumore, lo stato dei linfonodi ascellari, il grading istologico, il tipo istologico, lo stato dei recettori ormonali, l'età della paziente (<35 aa: prognosi peggiore) e la sovraespressione di HER2 (presente in ~20-30% dei tumori mammari).

La quasi totalità delle pazienti a cui viene diagnosticato un tumore della mammella può andare incontro ad un trattamento radicale, dal momento che solo il 7% risulta metastatico all'esordio. Però nell'arco dei 10 anni successivi il ~30% delle pazienti con linfonodi ascellari negativi alla diagnosi (N-) ed il 70% di quelle con linfonodi ascellari positivi (N+) presenteranno una ripresa di malattia. Allo stato attuale delle conoscenze il trattamento della malattia metastatica è essenzialmente palliativo, con poche pazienti lungo

sopravvivenenti (<20% a 5 anni, 2-3% a 10 anni). In presenza di recettori ormonali positivi e malattia poco aggressiva (es. solo metastasi ossee) il trattamento di prima scelta può essere l'ormonoterapia (premenopausa: LHRH-a, Tamoxifene; postmenopausa: inibitori dell'aromatasi, fulvestrant). Qualora la malattia si manifesti più aggressivamente con metastasi viscerali multiple o "life-threatening", in pazienti giovani con metastasi viscerali, o con recettori ormonali negativi, la prima scelta può essere la polichemioterapia (a base di antracicline, taxani ed alcaloidi della vinca) più attiva della monochemioterapia, anche se un aumento delle risposte obiettive raramente si traduce in un miglioramento della sopravvivenza globale, che viene influenzata dai trattamenti attuati alla progressione nelle linee successive.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

→ da 2007 a dicembre 2010

Avastin in combinazione con **paclitaxel o docetaxel** è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.

→ da dicembre 2010

Avastin in combinazione con **paclitaxel** è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico.

→ da maggio 2011

Avastin in combinazione con **capecitabina** è indicato per il trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata. Pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvante a base di taxani o antracicline nei 12 mesi precedenti, non devono ricevere il trattamento con Avastin in combinazione con capecitabina.

Nota/aggiornamenti:

a dicembre 2010 le agenzie regolatorie (EMA e FDA) hanno diffuso un comunicato sul profilo di sicurezza del bevacizumab nel trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico:

- l'**EMA** ha ritirato l'indicazione del farmaco quando associato a docetaxel (perché i dati a supporto non mostravano più un profilo benefico/rischio favorevole);
- la **FDA** invece, a fronte dei benefici modesti mostrati complessivamente dal farmaco, ne ha ritirato l'indicazione nel trattamento del carcinoma mammario metastatico, indipendentemente dallo schema chemioterapico di associazione.

QUESITO CLINICO

Nei pazienti con tumore mammario metastatico è raccomandabile la chemioterapia di prima linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel?

Raccomandazione

Nei pazienti con tumore mammario metastatico la chemioterapia di 1° linea con bevacizumab in aggiunta a paclitaxel NON deve essere utilizzata nella maggior parte dei pazienti e dovrebbe essere limitata ad una sottopopolazione di pazienti HER2 negativi e recettori ormonali negativi non candidabili a una polichemioterapia.

Negativa Forte

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità moderata
- rapporto benefici/rischi incerto 😊

Sintesi dei benefici e dei rischi (dati disponibili a luglio 2011)

Gli studi registrativi del bevacizumab sono tre⁴⁻⁹⁻¹⁰ condotti in una popolazione con caratteristiche sovrapponibili, donne con neoplasia mammaria recidivata localmente o metastatica, HER2-, non precedentemente trattate con chemioterapia per la malattia avanzata. Di seguito si riporta una tabella sintetica dei 3 studi rispetto all'PFS, l'esito principale. Per quanto riguarda la sopravvivenza globale (OS), in nessuno studio sono state osservate differenze statisticamente significative fra i bracci di trattamento con bevacizumab e i gruppi di controllo.

La tossicità registrata a carico di bevacizumab è in linea con quanto osservato in altri studi, in particolare per ipertensione, proteinuria e sanguinamenti (epistassi). Rispetto a paclitaxel, bevacizumab ha registrato un aumento statisticamente significativo di eventi ischemici cerebrovascolari (1.9% vs 0.0%, P=0.02) e cefalea (2.2% vs 0.0%, P=0.008)^a.

La qualità delle evidenze

È stata giudicata MODERATA per motivi di incoerenza tra gli studi disponibili in termini di entità del beneficio dimostrato sulla PFS. Sep-

pur l'aumento della PFS con bevacizumab è risultato statisticamente significativo in tutti gli studi, l'entità della differenza è variabile, discreta nello studio in aperto (circa 6 mesi (3), modesta negli studi in cieco (1-3 mesi) (4-5) (vedi tabella).

Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di bevacizumab in aggiunta a paclitaxel è inferiore al 5% dei pazienti affetti da tumore mammario metastatico in prima linea.

Tabella 1. Sintesi dei risultati degli studi disponibili per bevacizumab - Esito: PFS (mediana)

Tipo studio	TRT		CTR		Efficacia sulla PFS	
	bevacizumab + Paclitaxel ^o (n. 347 pz)		Paclitaxel ^o (n. 326 pz)		assoluta	relativa
RCT ^b di fase III, in aperto (673 pz)	11.8 mesi		5.9 mesi		5.9 mesi	HR=0.60 P<0.001
Tipo studio	TRT (1)	TRT(2)	CTR		Efficacia sulla PFS	
	bevacizumab (7.5 mg/kg) + docetaxel ^Δ (n.247 pz)	bevacizumab (15 mg/kg) + docetaxel ^Δ (n.248 pz)	pb + docetaxel ^Δ (n.241 pz)		assoluta	relativa
RCT ^b di fase III, in doppio cieco (736 pz)	9 mesi	10.1 mesi	8.2 mesi		n.s. (Beva 7.5 vs CTR)	HR= 1.03 (0.77-1.37)
					1.9 mesi (Beva 15 vs CTR)*	HR= 0.75 (0.62-0.91)
Tipo studio	TRT (1)	CTR (1)	TRT (2)	CTR(2)	Efficacia sulla PFS	
	bevacizumab (15 mg/kg) + capecitabina [#] (409 pz)	capecitabina [#] +pb (206 pz)	bevacizumab (15 mg/kg) + Tax ^{**} /antra ⁻ (415 pz)	Pb + Tax ^{**} /antra ⁻ (207 pz)	assoluta	relativa
RCT ^c di fase III, in doppio cieco (1237 pz)	8.6 mesi	5.7 mesi	9.2 mesi	8 mesi	2.9 mesi (corte capecitabina)	HR= 0.68 (0.56-0.84)
					1.2 mesi (corte tax/antra)	HR= 0.64 (0.52-0.79)

Note: *analisi a settembre 2008; ^opaclitaxel (90 mg/m²) ai gg 1,8 e 15, ogni 28 gg; ^Δ docetaxel:(100 mg/m²) ogni 21 gg; [#] capecitabina:(1000 mg/m²)ai gg 1e 14 ogni 21 gg; ^{*} paclitaxel-albumina:260 mg/m² ogni 3 sett; ⁻ antra: i più comuni schemi chemioterapici a base di antracicline
Legenda: n.s.: non significativa; TRT: trattamento; CTR: controllo; tax: taxani; antra: antracicline

^a E2100-Miller NEJM 2007

^b AVADO (BO17708)- Miles D et Al. JCO 2010

^c RIBBON-1 (AVF3694g)- Robert NJ et Al. JCO 2011

Bibliografia

1. De Palma et Al. Developing Clinical Recommendations for Breast, Colorectal, and Lung Cancer Adjuvant Treatments Using the GRADE System: A Study From the Programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna Oncology Research Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1033-1039.
2. Miller et Al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76
3. Hamburg MA. FDA. Docket N.FDA-2010-N-0621. Proposal to withdraw approval for the breast cancer indication for Avastin (Bevacizumab). Novembre 2011
4. Gray et Al. Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 4966-4972
5. Miles D. et Al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) 2008; 20: LBA1011
6. Robert N. J. Et Al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009; 27: 1005
7. Miles D. et Al. Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3239-3247
8. Robert N. J. Et Al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2011; 29:1252-1260
9. EMA - Avastin. Scientific discussion EMEA/H/C/582/II/08 (febbraio 2007). disponibile all'indirizzo: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avastin/avastin.htm> (ultimo accesso novembre 2009)
10. EMA - Assessment report for avastin. EMEA/H/C/582/II/0024 (luglio 2009). Disponibile all'indirizzo: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/Avastin-H-582-II-24-AR.pdf> (ultimo accesso novembre 2009)
11. EMA - Press release. EMEA/CHMP/815425/2010. European Medicines Agency completes its review of Avastin used in breast cancer (16 dicembre 2010). Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001166.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
12. EMA - Assessment report for avastin. EMEA/H/C/582/A-20/038 (26 febbraio 2011) disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500105601.pdf
13. Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GRFO). Raccomandazioni evidence-based. Bevacizumab nel Tumore mammario metastatico. (I linea di terapia). Aprile 2010; Rev luglio 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/99-raccomandazioni-bevacizumab-rev2011/view>

Abiraterone e cabazitaxel nel carcinoma della prostata metastatico (II linea di terapia)

Elaborato a Maggio 2012 - in corso di pubblicazione

Indicazioni registrate EMA/AIFA⁷⁻⁸

ZYTIGA® (abiraterone) è indicato insieme a prednisone o prednisolone per il trattamento del carcinoma metastatico della prostata castrazione-resistente in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel. (**attualmente non registrato AIFA**)

JEVTANA® (cabazitaxel) in combinazione con prednisone o prednisolone è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel. (attualmente autorizzato AIFA)

Contesto clinico

Il tumore della prostata è la patologia neoplastica più frequentemente diagnosticata nella popolazione maschile con un'incidenza in crescita (190 casi/100.000 maschi/anno), fenomeno legato sia all'aumentare dell'età anagrafica che ad un maggior ricorso allo screening

(PSA). La prevalenza è di 0.79% nel 2010, anch'essa in aumento; l'età mediana alla diagnosi è di 68 anni, e circa il 90% dei nuovi riscontri avviene dopo il 55° anno di età. Rappresenta la terza causa di morte per tumore nella popolazione maschile, con andamento sostanzialmente costante negli ultimi anni.¹ Il trattamento ormonale rappresen-

ta la principale strategia terapeutica nelle varie fasi di malattia. Qualora la malattia si dimostri non più ormonosensibile, la chemioterapia di riferimento in prima linea è oggi rappresentata da una monoterapia con docetaxel che ha dimostrato benefici significativi in termini di sopravvivenza e qualità di vita.²⁻⁵

QUESITO CLINICO 1

Nei pazienti con tumore della prostata metastatico, ormono-refrattario, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel, con PS 0-1 è raccomandabile l'impiego di abiraterone insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione

**Positiva
Forte/debole**

Nei pazienti con tumore della prostata metastatico, ormono-refrattario, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel, con PS 0-1, abiraterone insieme a prednisone o prednisolone dovrebbe essere utilizzato nella maggior parte dei pazienti. Il panel si è diviso sulla forza della raccomandazione (fra forte e debole) mentre è pienamente concorde sulla percentuale d'uso atteso (nella maggioranza dei pazienti, maggiore al 60-70%).

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità moderata ★★☆☆
- rapporto benefici/rischi favorevole 😊

Sintesi dei benefici e dei rischi

Lo studio registrativo di abiraterone⁹, un RCT in doppio cieco, di confronto verso placebo, in pazienti con tumore della prostata ormono-resistente, in seconda linea, in maggioranza con un PS 0-1, ha mostrato un allungamento della sopravvivenza globale di circa 4 mesi (14.8 vs 10.9 mesi; HR 0.65; 95%CI: 0.54-0.77) a favore del gruppo di trattamento. Anche per gli esiti secondari abiraterone ha mostrato un vantaggio rispetto

a placebo: PFS (5.6 vs 3.6 mesi; $P < 0.001$), tempo alla progressione del PSA (10.2 vs 6.6 mesi; $p < 0.001$), Response Rate relativo al PSA (29% vs 6%, $p < 0.001$). Gli eventi avversi registrati più frequentemente nel gruppo abiraterone rispetto a placebo sono stati eventi di tipo mineralcorticoide, ipokaliemia, ritenzione idrica ed ipertensione (55% vs 43% $p < 0.001$) e infezioni delle vie urinarie (12% vs 7%, $p = 0.002$). Il tasso di interruzione del trattamento a seguito di eventi avversi è stato simile nei due gruppi.

La qualità complessiva delle evi-

denze è stata giudicata dal panel **MODERATA** (downgrade di 1 punto) in quanto è disponibile un unico studio che ha scelto il placebo come comparator a fronte della disponibilità di trattamenti attivi (mitoxantrone) anche se privi di una dimostrazione di un positivo impatto sulla sopravvivenza globale¹⁰.

Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di abiraterone è > 60-70% dei pazienti con PS 0-1.

QUESITO CLINICO 2

Nei pazienti con tumore della prostata metastatico, ormono-refrattario, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel, con PS ≥ 2 è raccomandabile l'impiego di abiraterone insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con tumore della prostata metastatico, ormono-refrattario, la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel, con PS ≥ 2 , abiraterone insieme a prednisone o prednisolone NON dovrebbe essere utilizzato, se non in pazienti particolari, ben informati e motivati.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità bassa ★☆☆☆
- rapporto benefici/rischi incerto 😐

Per quanto riguarda le evidenze di abiraterone nei pazienti con PS ≥ 2 non sono disponibili ulteriori studi oltre a quello registrativo, in cui pazienti con PS 2 erano eleggibili ma poco rappresentati (10% della popolazione studiata). **La qualità**

complessiva dell'unico studio disponibile nel gruppo di pazienti con PS ≥ 2 è stata giudicata dal panel **BASSA** (downgrade di 2 punti) per limiti legati al risk of bias e alla trasferibilità in questo setting di pazienti.

Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata, il tasso di utilizzo atteso di abiraterone è intorno al 10-20% dei pazienti con PS ≥ 2 .

QUESITO CLINICO 3

Nei pazienti con tumore della prostata metastatico, ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel e con PS 0-1 è raccomandabile l'impiego di cabazitaxel insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione

Positiva/
Negativa

Il Panel risulta equamente suddiviso fra la raccomandazione positiva e negativa evidenziando una sostanziale incertezza, ma concorda nel raccomandare l'uso in una quota limitata di pazienti (20-30%) rispetto ad abiraterone.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità moderata ☆☆☆☆
- rapporto benefici/rischi favorevole 😊

Sintesi dei benefici e dei rischi

Lo studio registrativo di cabazitaxel¹¹, un RCT in aperto, di confronto verso mitoxantrone, in pazienti con tumore della prostata ormono-resistente in seconda linea, ha mostrato nella popolazione studiata con una netta prevalenza di pazienti con PS 0-1, un aumento della sopravvivenza globale di circa 2.4 mesi (15.1 vs 12.7 mesi, HR 0.70, 95%CI 0.59-0.83). Il cabazitaxel ha mostrato un vantaggio rispetto a mitoxantrone anche in termini di PFS (2.8 vs 1.4 mesi, HR 0.70—95%CI 0.64-0.86), di risposta obiettiva (14.4% vs 4.4%, p=0.0005) e di

tasso di risposta del PSA (39.2% vs 17.8%, p=0.0002). Gli eventi avversi riportati più frequentemente per cabazitaxel rispetto a mitoxantrone sono principalmente di tipo ematologico: neutropenia febbrile (7.5% vs 1.3%), anemia di grado 3 (10.5% vs 4.9%) e leucopenia di grado 3 (68.2% vs 42.3%). Fra quelli di tipo non ematologico, la diarrea di grado 3 (6.2% vs 0.3%). La mortalità per eventi avversi, entro 30 gg dalla fine del trattamento, è risultata significativamente più alta nel gruppo cabazitaxel (rispettivamente 5% e 2%), principalmente a seguito di complicanze della neutropenia.

Qualità delle evidenze

La qualità complessiva dell'unico studio disponibile relativamente al gruppo di pazienti con PS 0-1 è stata giudicata dal panel **MODERATA** (downgrade di 1 punto) per il rischio di bias legato alla conduzione dello studio in aperto.

Indicatore di monitoraggio:

Pur in assenza di una esplicita raccomandazione, sulla base delle considerazioni effettuate, il Panel concorda nel definire un tasso di utilizzo atteso di cabazitaxel intorno al 20-30% dei pazienti con PS 0-1.

QUESITO CLINICO 4

Nei pazienti con tumore della prostata metastatico, ormono-refrattario, trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel e con PS ≥ 2 è raccomandabile l'impiego di cabazitaxel insieme a prednisone o prednisolone?

Raccomandazione

Negativa
forte

Nei pazienti con tumore della prostata metastatico ormono-refrattario trattati in precedenza con un regime contenente docetaxel, con PS > 2, cabazitaxel insieme a prednisone o prednisolone NON deve essere utilizzato, se non in casi eccezionali opportunamente documentati.

Raccomandazione formulata sulla base di:

- evidenze considerate di qualità bassa ☆☆☆☆
- rapporto benefici/rischi incerto/sfavorevole 😞

Per quanto riguarda le evidenze di cabazitaxel nei pazienti con PS ≥ 2 non sono disponibili ulteriori studi oltre a quello registrativo, in cui pazienti con PS 2 erano eleggibili ma poco rappresentati (7% della popolazione studiata).

La qualità complessiva dell'unico studio disponibile nel gruppo di pazienti con PS ≥ 2 è stata giudicata dal panel **BASSA** (downgrade di 2 punti) per limiti legati al risk of bias e alla trasferibilità in questo setting di pazienti.

Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di cabazitaxel è < 5% dei pazienti con PS ≥ 2.

Raccomandazioni GReFO

Le raccomandazioni GReFO⁶ su abiraterone e cabazitaxel, di seguito riportate, sono state prodotte attraverso una valutazione comparativa dei due farmaci, esprimendo valutazioni e giudizi in modo relativo e non "in modo assoluto" per un farmaco alla volta come avviene solitamente. Ciò è avvenuto poiché entrambi i farmaci si collocano in 2° linea di terapia, dopo docetaxel, per il tumore della prostata metastatico ormono-refrattario ed entrambi hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza globale.

Bilancio benefici/rischi e Raccomandazioni

A fronte di una **qualità delle evidenze** giudicata MODERATA per entrambi i farmaci, il bilancio benefici/rischi è risultato differente: è più favorevole per abiraterone che per cabazitaxel per l'entità del beneficio dimostrato (aumento della OS rispettivamente di 4 e 2 mesi), ma soprattutto per il profilo di tollerabilità, in quanto il primo risulta meno gravato da effetti indesiderati.

Il Panel ha chiaramente espresso la raccomandazione di veder utilizzato abiraterone, dopo docetaxel, nella maggior parte dei pazienti con buon **PS (0-1)**. Cabazitaxel, invece, dovrebbe trovare impiego, sempre dopo docetaxel, in un minor numero di pazienti con PS 0-1, sostanzialmente affetti da una malattia più aggressiva.

Riguardo al setting di pazienti con **PS ≥ 2**, è stata formulata per entrambi i farmaci una raccomandazione negativa ma con una forza differente, negativa debole per abiraterone e negativa forte per cabazitaxel. Ciò implica che abiraterone venga utilizzato solo in casi selezionati, mentre cabazitaxel in casi rari o eccezionali; tale decisione risente del fatto che i pazienti con PS ≥ 2 sono poco rappresentati negli studi e che il profilo di tossicità di cabazitaxel ha ricevuto un giudizio maggiormente negativo rispetto a quello di abiraterone.

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta 

moderata 

bassa 

molto bassa 

Valutazione benefici/rischi

 favorevole

 incerto

 sfavorevole

Bibliografia:

1. AIRTUM working group. La prevalenza dei tumori in Italia. *Epidem Prev* 2010. 34(S2)
2. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2010. disponibile on line all'indirizzo: http://www.uroweb.org/guidelines/archive/?no_cache=1 (ultimo accesso febbraio 2012)
3. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Prostate Cancer. V 1. 2012. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. Horwich A. et Al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21 (S 5): v129-v133 (ultimo accesso febbraio 2012)
5. AIOM carcinoma della prostata. 2009. Disponibile on line all'indirizzo: <http://www.aiom.it/Attivit%E0+Scientifica/Linee+guida/II+carcinoma+della+prostata/1,346,0> (ultimo accesso febbraio 2012)
6. Raccomandazioni GReFO: "Abiraterone e cabazitaxel nel carcinoma della prostata metastatico (II linea di terapia)". In corso di pubblicazione.
7. EMA. Abiraterone (Zitiga®). Public Assessment Report EMA/CHMP/542871/2011. 21 July 2011 Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (ultimo accesso febbraio 2012)
8. EMA. Cabazitaxel (Javtana®). Public Assessment Report. EMA/CHMP/66633/2011. 20 January 2011. Disponibile on-line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human_med_001428.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true (ultimo accesso febbraio 2012)
9. De Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.
10. Tannock IF et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative endpoint. *J Clin Oncol* 1996; 14(6), 1756-1764.
11. De Bono JS et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147-54.

Farmaci: tra prescrizione e assunzione...

Diversi studi evidenziano che, mediamente, solo il 30-50% di tutti i farmaci prescritti per malattie croniche viene assunto dai pazienti seguendo le indicazioni del medico.¹ I costi di questa mancata aderenza alla terapia non si limitano al solo costo dei farmaci inutilizzati, ma riguardano soprattutto le possibili conseguenze sulla salute dei singoli individui e i costi aggiuntivi dell'assistenza sanitaria in caso di peggioramento della malattia di base.

Compliance, concordance, adherence: alla ricerca del termine più appropriato

Da sempre, per indicare il rispetto delle indicazioni del medico si è utilizzato il termine *compliance*. Oggi, tuttavia, si ravvede in questo termine un atteggiamento eccessivamente "paternalistico" nei confronti del paziente, trattandosi di una disposizione basata esclusivamente sulle competenze del medico che non tiene conto delle esigenze e dei desideri del paziente. Per contro, il termine *non-compliance* implica un giudizio negativo sul paziente che, nonostante abbia ricevuto dal medico precise indicazioni per migliorare la sua salute, si dimostra incapace di rispettarle o, peggio ancora, le contravviene deliberatamente. Nel descrivere i comportamenti legati all'assunzione dei farmaci, e al rapporto che deve esistere tra medico e paziente, sono stati proposti due nuovi termini, *concordance* e *adherence*^{2,3}.

Tra medico e paziente dovrebbe dapprima stabilirsi una *concordance*, in pratica un accordo sulle cose da fare in una determinata situazione clinica, tenendo conto delle esigenze e della volontà del paziente, che deve essere messo in condizione di comprendere pienamente i termini del problema. Questo accordo dovrebbe basarsi su tre capisaldi:

- una informazione personalizzata, chiara, comprensibile e sufficientemente dettagliata, fornita dal medico (o, più in generale, da ogni operatore sanitario che interviene nel processo di cura);
- una disponibilità del sanitario ad ascoltare il paziente in

relazione all'assunzione della terapia proposta, verificando la sua capacità di applicare nella pratica quanto concordato;

- un sostegno continuo al paziente durante il trattamento (es. valutazione di possibili modifiche della terapia, gestione di eventuali effetti indesiderati, ecc.).

Una volta raggiunto questo accordo, il paziente è nelle condizioni di poter *aderire* (*adherence*) alla terapia, cioè assumerla esattamente come concordato col medico.

L'aderenza alla terapia pertanto definisce la misura in cui il comportamento di una persona - nell'assunzione dei farmaci, ma anche nel seguire un regime dietetico, nell'apportare cambiamenti nello stile di vita - corrisponde alle raccomandazioni *concordate* con un soggetto erogatore di assistenza sanitaria².

Le ragioni della non-aderenza possono essere molteplici e non è sempre possibile mettere d'accordo medico e paziente. In questi casi sarà necessario arrivare ad un compromesso fra ciò che la medicina basata sulle evidenze indica come il miglior trattamento per quel paziente e ciò che questi è disposto ad accettare³.

Aderenza alla terapia

Non esiste un valore-soglia, valido in assoluto, per giudicare se l'aderenza al trattamento sia "buona" o "insufficiente". Molti fattori entrano in gioco in questa valutazione; ad esempio, negli studi sul trattamento dell'ipertensione, generalmente si considera "buona" una aderenza superiore al 80%, mentre in quelli sulla terapia antiretrovirale solo una aderenza maggiore al 95% può es-

sere ritenuta "buona" in quanto in grado di garantire una efficace soppressione della replicazione virale. I metodi disponibili per valutare l'aderenza alla terapia possono essere suddivisi in *diretti* e *indiretti*⁴. Nessun metodo può essere considerato lo standard di riferimento e ognuno presenta vantaggi e svantaggi: la combinazione di più metodi di valutazione consente in genere una stima migliore dell'aderenza.

I *metodi diretti*, come ad esempio *l'osservazione diretta dell'assunzione della terapia o la misura dei livelli ematici del farmaco o dei suoi metaboliti*, sono costosi e determinano un notevole carico di lavoro per le strutture sanitarie.

Nei *metodi indiretti*, come ad esempio *risposte a questionari e autovalutazioni compilate dal paziente, conteggio delle unità posologiche rimaste, frequenza di rinnovo delle prescrizioni*, è il paziente stesso a misurare la propria aderenza. Sono di facile applicazione, ma raramente forniscono stime affidabili, in quanto il paziente può alterare i dati o dare risposte non totalmente veritiere, col risultato che spesso l'aderenza alla terapia risulta sovrastimata⁵.

Non-aderenza alla terapia

Gli studi condotti sui comportamenti dei pazienti nell'assunzione dei farmaci, effettuati utilizzando sistemi elettronici di monitoraggio, hanno evidenziato che l'aderenza alla terapia è maggiore nei 5 giorni antecedenti o successivi una visita medica di controllo, un fenomeno noto come "aderenza da camice bianco", per discostarsi poi dallo schema prescritto nel giro di un

mese. La non-aderenza alla terapia si verifica quando il paziente non assume il farmaco prescritto, assume una dose inferiore o superiore a quanto prescritto, assume il farmaco ad orari diversi da quanto prescritto o in una successione sbagliata, sospende prematuramente la terapia o la prosegue oltre il dovuto, assume di propria iniziativa farmaci non prescritti dal medico per quel determinato disturbo.

Se si analizzano le cause che stanno alla base dei comportamenti di non-aderenza appare evidente che esiste una *non-aderenza involontaria* e una *non-aderenza volontaria*^{6,7}.

La **non-aderenza involontaria** si verifica quando il paziente vorrebbe aderire al trattamento concordato, ma è impossibilitato a farlo per la presenza di ostacoli che non può rimuovere o controllare, es.:

a) *Difficoltà nell'assunzione del farmaco.* Le persone con scarsa destrezza manuale, a causa di disturbi neurologici e/o malattie infiammatorie croniche alle mani, possono avere grandi difficoltà nell'aprire le confezioni dei medicinali (es. sciroppi con chiusure a prova di bambino, flaconi muniti di sigilli di garanzia) o nel prelevare le singole unità posologiche (es. dal blister) o, ancora, nel compiere una serie di atti coordinati dal cui esito dipende la corretta assunzione del farmaco (es. inalatori di polveri o sospensioni).

b) *Compromissione della vista.* Oltre a rendere difficoltosa l'apertura delle confezioni, il deficit visivo influisce sulla capacità del paziente di distinguere tra di loro le diverse medicine, leggere le etichette e le istruzioni del foglietto illustrativo.

c) *Confusione/dimenticanza.* Il paziente può non essere in grado di comprendere le istruzioni e ricordarle: diversi studi hanno dimostrato un'associazione tra deficit cognitivo e non-aderenza alla terapia.

d) *Complessità del trattamento.* I pazienti affetti da patologie croniche devono spesso assumere molti farmaci più volte al giorno. Sia la frequenza delle somministrazioni che il numero di farmaci assunti

nell'arco della giornata influiscono negativamente sull'aderenza alla terapia (Figura 1). Anche la frequenza con cui il paziente deve recarsi in farmacia per ritirare i farmaci potrebbe essere un fattore deterrente.

Si parla invece di **non-aderenza volontaria** quando il paziente decide coscientemente di non rispettare le indicazioni del medico. Fattori che si ritiene possano essere causa di non-aderenza intenzionale alla terapia comprendono la natura e la durata del trattamento farmacologico, la sua interferenza con le abitudini di vita del paziente, la scarsa qualità della relazione paziente-medico, le convinzioni personali del paziente, ad esempio quella di "non sentirsi" ammalato quando la patologia di base è asintomatica. A volte infine il paziente decide intenzionalmente di sospendere la terapia essendo scomparsi i sintomi della malattia prima della conclusione del ciclo terapeutico (es. terapie antibiotiche) o per il ritardo nella comparsa degli effetti attesi (es. antidepressivi) o per la comparsa di eventi avversi.

Come migliorare l'aderenza alla terapia

Non esiste una strategia che possa essere considerata risolutiva o semplicemente "la più efficace" nel

migliorare l'aderenza: in genere è necessario agire su più fronti e con strumenti diversi.

Interventi sul regime terapeutico Semplificazione della terapia

Quando le terapie sono complesse e intrusive, i pazienti dimenticano con maggiore probabilità ciò che viene loro detto ed è più probabile che non seguano le istruzioni ricevute. La semplificazione del regime terapeutico è forse il più immediato fra gli interventi per migliorare l'aderenza, in particolare se la complessità della terapia mal si concilia con le abitudini di vita del paziente. Si potrebbe ad esempio

- limitare la prescrizione ai farmaci strettamente necessari
- preferire i farmaci che richiedono il minor numero di somministrazioni giornaliere (es. farmaci a lunga emivita, farmaci a rilascio prolungato o sistemi di rilascio transdermico).
- nelle situazioni clinicamente stabili utilizzare quando possibile combinazioni a dosi fisse di farmaci (es. antipertensivo+diuretico)
- a parità di altre condizioni, preferire farmaci la cui assunzione possa avvenire in concomitanza con i pasti.

Interventi sul paziente

Gli interventi sul paziente mirano a modificare le convinzioni, la per-

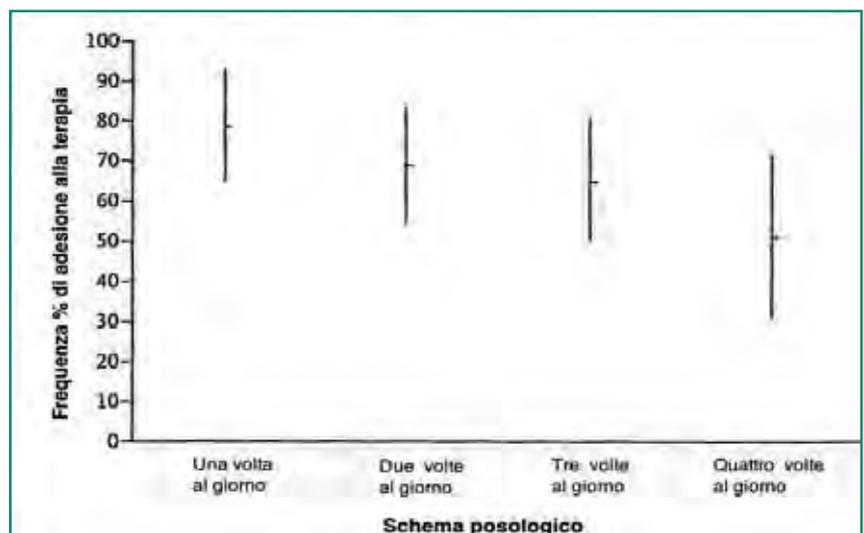


Figura 1 - Adesione alla terapia in rapporto alla frequenza delle somministrazioni.

Le linee verticali rappresentano 1 Deviazione Standard su entrambi i lati della frequenza media di adesione alla terapia (tratti orizzontali).
(in Osterberg L, Blaschke T, N Engl J Med 2005;353:487-497)

Fattori di rischio per una scarsa aderenza alla terapia

Un gruppo di esperti dell'OMS ha descritto l'aderenza alla terapia come un fenomeno multidimensionale determinato dalla reciproca relazione di 5 diversi fattori. Nella tabella sono riportati i principali fattori di rischio che stanno alla base di comportamenti di scarsa aderenza alla terapia da parte dei pazienti. In questi casi è necessario prestare la massima attenzione alla possibilità che un eventuale insuccesso terapeutico sia dovuto a scarsa aderenza.

	Non-aderenza volontaria	Non-aderenza involontaria
Fattori legati alla terapia	<i>Comparsa di effetti indesiderati, precedenti insuccessi terapeutici, frequenti cambiamenti della terapia.</i>	<i>Regimi terapeutici complessi con numerosi farmaci da assumere più volte al giorno, durata del trattamento</i>
Fattori correlati al paziente	<i>-Dubbi sull'utilità del trattamento farmacologico prescritto. -Negazione della malattia, soprattutto da parte dei pazienti giovani. -Mancata percezione dei rischi correlati alla patologia. -Indisponibilità ai controlli periodici.</i>	<i>Dimenticanza; deficit cognitivi o fisici (es. confusione mentale con scambio di medicinali, facile dimenticanza, difficoltà nella visione o nella manipolazione delle confezioni) che interessano prevalentemente le persone anziane.</i>
Fattori socio-economici		<i>Povertà, ridotta scolarizzazione, disoccupazione, lontananza da strutture sanitarie, mancanza di sostegno sociale (es. anziani che vivono soli). Costo della terapia a carico del paziente. Stile di vita super impegnato.</i>
Fattori correlati al sistema sanitario e alla relazione con il team assistenziale	<i>Rapporto insoddisfacente col medico.</i>	<i>Tipo di assistenza sanitaria (pubblica/privata), sistemi di distribuzione dei farmaci, carichi di lavoro del team, mancanza di conoscenze sul tema dell'aderenza alla terapia e sulle forme di intervento.</i>
Fattori correlati alla patologia	<i>Gravità dei sintomi, malattie/condizioni asintomatiche (es. ipertensione, ipercolesterolemia, diabete), gravità e rapidità di evoluzione della malattia.</i>	<i>Depressione, alcolismo e uso di stupefacenti sono condizioni che riducono pesantemente l'aderenza alla terapia di pazienti affetti da patologie quali l'HIV/AIDS o il diabete.</i>

cezione e le conoscenze rispetto alla malattia e alla terapia proposta, e ad agire sui fattori che determinano un comportamento di non-aderenza alla terapia. Le strategie di intervento possibili sono di tipo educativo e comportamentale.

Per **strategie educative** si intende l'insieme di informazioni che vengono fornite ai pazienti (e/o a chi ha la responsabilità della loro assistenza) sulla malattia (cause, possibile evoluzione, complicanze) e

sul trattamento proposto (nel caso dei farmaci: scopo del trattamento, benefici attesi, modalità di assunzione – dosi, tempi di somministrazione, durata della terapia, possibili effetti indesiderati e loro gestione, eventuali costi a carico del paziente, gestione di occasionali omissioni nell'assunzione del farmaco, ecc.). Queste informazioni possono essere fornite al paziente in vari modi verbalmente o meglio per iscritto. Se impiegate da sole, tuttavia queste misure non sono molto efficaci, come dimostrano i

risultati di alcuni studi, vuoi perché la comprensione delle informazioni può variare secondo le capacità cognitive del paziente, vuoi perché le informazioni, di per sé, non sono in grado di rimuovere altre barriere che portano alla non aderenza come, ad esempio, handicap fisici o visivi, la presenza di determinati comportamenti che condizionano nei diversi soggetti l'accettazione o meno della terapia.

Su quest'ultimo fattore si dovrebbe intervenire invece con **strategie**

comportamentali. I pazienti infatti seguono solo i trattamenti in cui credono e dei quali sono convinti. Motivarli a seguire una cura è perciò fondamentale.

Ausili mnemonici

In aggiunta alle strategie educative e comportamentali, gli ausili mnemonici servono per aiutare il paziente a ricordare l'assunzione della terapia e sono pertanto rivolti a superare alcuni aspetti della non-aderenza involontaria, mentre nulla possono fare quando il paziente abbia deciso di non aderire alla terapia. Gli strumenti disponibili sono molti, dai più semplici ai più sofisticati.

Tablette promemoria ("remainder charts")

Le tabelle promemoria organizzano la terapia giornaliera in un modo semplice ed efficace e sono particolarmente utili in caso di regimi terapeutici complessi ma, ovviamente, non servono se il paziente dimentica comunque di assumere il farmaco. Alcuni studi a breve termine indicano un effetto positivo, ma non consentono di trarre conclusioni certe. Sicuramente, i risultati sono migliori se anziché utilizzarle come unico strumento di intervento, rientrano in una strategia più articolata.

Confezioni pro-memoria

Per aiutare i pazienti a ricordare l'assunzione dei farmaci nei vari giorni della settimana e, eventualmente, nei diversi momenti della giornata, sono stati sviluppati alcuni confezionamenti pro-memoria. Ad esempio, le *pillolieri settimanali* ("multicompartment compliance aid") sono dei vassoi in plastica o scatole divise in 7 compartimenti giornalieri; ogni "giorno" può essere diviso in altri 4 compartimenti (per politerapie) per i diversi momenti di assunzione dei farmaci durante la giornata. Ogni scompartimento giornaliero è chiuso da un coperchio che può essere facilmente aperto dal paziente. Possono essere utilizzati sia per organizzare una terapia monofarmaco che una politerapia e sono riutilizzabili. L'allestimento della terapia viene fatto a domicilio. I *blister multifarmaco* ("monitored dosage system")⁸ sono simili al sistema precedente, con la differenza che si utilizzano vassoi-blister sigillati a freddo o caldo con un foglio adesivo o di materiale plastico. Ai pazienti vengono in genere forniti blister settimanali o mensili. Il loro riempimento può essere effettuato da un parente o da un assistente domiciliare, ma essendo una fase particolarmente delicata e a rischio di errori, sarebbe più opportuno avvenisse in farmacia.

La tabella riporta i potenziali benefici e i limiti di questi ausili.

Le situazioni in cui può essere giustificato l'allestimento di un blister multifarmaco sono:

- Il paziente ha un handicap fisico e non vi sono persone che possano assisterlo in modo continuativo per l'assunzione della terapia: il dispositivo multicompartmento può superare le difficoltà di prelievo dei medicinali dalle confezioni originali.
- Il paziente ha un deficit cognitivo di lieve entità che gli consente di vivere anche da solo, ma si dimentica spesso di assumere il farmaco o fa confusione: il dispositivo multicompartmento può ridurre il rischio di dimenticanza o confusione nell'assunzione.
- Il paziente ha un deficit cognitivo più importante, ma è assistito in modo continuativo (parente/badante/assistente sociale o infermiere). Il dispositivo multicompartmento può ridurre il rischio di dimenticanza o confusione nell'assunzione del farmaco, ma è necessario concordare col caregiver l'opportunità del suo utilizzo.

Esistono infine (non in Italia) anche sistemi elettronici di monitoraggio

Esempio di tabella promemoria

Nome:		Cognome:		Data:			
			Tempi dell'assunzione dei farmaci				
Nome farmaco	Indicazione	Aspetto	Colazione	Pranzo	Cena	Prima di dormire	Note
Sertralina compresse 50 mg	Per la depressione	Compresse di forma allungata	1 compressa				Può influenzare la guida di veicoli
Ramipril compresse 2,5 mg	Per la pressione alta	Compresse oblunghe	1 compressa		1 compressa		
Paracetamolo compresse 1000mg	Per i dolori alle articolazioni	Compresse bianche rotonde	1 compressa	1 compressa	1 compressa	1 compressa	Distanziare le dosi di 4 ore
Warfarin compresse 5 mg	Per mantenere fluido il sangue	Compresse rotonde			1 compressa		Leggere le istruzioni contenute nel foglietto illustrativo
Lorazepam compresse 1 mg	Per dormire	Compresse rotonde				1 compressa	Può influenzare la guida di veicoli

Potenziali benefici e limiti delle pilloliere settimanali/blister multifarmaco

Potenziali benefici	Limiti
<p>1) Facilitano l'aderenza a terapie complesse poiché il paziente non ha bisogno di prelevare l'unità posologica dalle diverse singole confezioni dei medicinali.</p> <p>2) Riducono al minimo gli errori relativi a tempi e dosaggi poiché la dose da assumere e la tempistica sono prestabilite dalla collocazione dei farmaci nel dispositivo.</p> <p>3) Le chiusure di questi dispositivi sono realizzate in modo da essere facilmente aperte dai pazienti con difficoltà manuali e/o visive.</p> <p>4) Fungono da aiuto mnemonico poiché i pazienti possono facilmente vedere se hanno preso o no i loro farmaci.</p>	<p>1) Possono essere utilizzati solo per terapie che prevedono al massimo 4 somministrazioni al giorno. Diversamente, è necessario prevedere l'integrazione di due diversi sistemi di organizzazione della terapia.</p> <p>2) Non sono utilizzabili per farmaci sensibili alla luce (es. fenotiazine, nifedipina) e all'umidità (es. omeprazolo, compresse effervescenti).</p> <p>3) Non possono essere utilizzati per contenere farmaci in forma diversa da quella solida (es. gocce, sciroppi, aerosol, iniettabili), farmaci citotossici (es. metotrexato), medicinali da assumere "al bisogno" o per farmaci la cui dose può variare in base ai risultati di un esame di laboratorio (es. warfarin).</p> <p>4) I farmaci diventano difficilmente riconoscibili una volta riposti negli scomparti del blister, a meno che non si compili una tabella promemoria con l'immagine o con una precisa descrizione dei singoli farmaci; ciò complica l'individuazione di un farmaco che, per una qualsiasi ragione, non debba essere assunto.</p>

della terapia (*Medication Event Monitoring System*) che vanno da semplici orologi "dedicati", dotati di allarme simile a quello dei telefoni cellulari, a sistemi multicomparto completi di sistemi di allarme e di registrazione dei dati di apertura dei singoli comparti a sistemi ancora più sofisticati dotati di un software che gestisce il segnale di richiamo sonoro e visivo, la possibilità di tracciare e memorizzare le registrazioni delle assunzioni dei farmaci, di mostrare l'immagine dei medicinali da assumere, di confermare l'avvenuta assunzione e di inviare i dati all'ambulatorio medico attraverso la telefonia mobile. Sino ad ora sono stati pubblicati pochi studi che hanno valutato l'efficacia di questi strumenti così tecnologicamente sofisticati e costosi.

L'aderenza alla terapia migliora l'esito del trattamento?

Il tema dell'aderenza alla terapia è

di attualità nel dibattito scientifico e delle politiche sanitarie⁹, ma a tutt'oggi non si hanno elementi certi per affermare che migliorandola migliori anche l'esito della terapia. Gli studi condotti in modo rigoroso sono infatti pochi e con risultati contraddittori. Tra i 13 studi inclusi in una revisione sistematica pubblicata nel 1996, solo in 4 vi è stata concordanza fra aderenza alla terapia e miglioramento della patologia di base¹⁰. A conclusioni simili è giunta anche una metanalisi più recente di 78 studi, che indica come nei trattamenti a breve termine possono risultare utili misure semplici, come raccomandazioni verbali o scritte o solleciti telefonici, mentre nei trattamenti a lungo termine solo interventi abbastanza complessi portano ad un miglioramento degli esiti del trattamento¹¹. Infine, un'altra metanalisi del 2006 (21 studi su oltre 46.000 pazienti affetti da diverse patologie) ha dimostrato che una buona aderenza alla terapia è associata ad una mortalità più bassa, ma lo stesso risultato è stato ottenuto anche nei pazienti "aderen-

ti" al placebo¹². Una possibile spiegazione di questo risultato è che chi aderisce alla terapia (compreso il placebo) segue anche altre raccomandazioni che incidono positivamente sulla salute, come cambiamenti nella dieta o altre abitudini di vita. Un altro risultato abbastanza sconcertante di questa metanalisi è che negli studi in cui venivano utilizzati farmaci con ridotto indice terapeutico, la mortalità è risultata più alta tra i pazienti maggiormente aderenti alla terapia.

Conclusioni

Molti studi hanno dimostrato che l'adesione alla terapia può essere migliorata, ma occorre anche dimostrare che da questo ne deriva un reale beneficio clinico. Non resta quindi che avviare studi specifici sul tema dell'aderenza che vedano la partecipazione dei medici di medicina generale e dei farmacisti.

Bibliografia

1. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
2. Jeffrey K, Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:383-4.
3. Horne R et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO), December 2005.
4. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-97.
5. Morisky DE et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008; 10:348-54.
6. Urquhart J. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:212-20.
7. Nunes V et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines

- Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners (2009).
8. Anonimo. Blister multifarmaco - Abbattere gli sprechi. *Tema Farmacia* 2011; XXIX (9).
9. Cutler DM. Thinking Outside the Pillbox — Medication Adherence as a Priority for Health Care Reform. *N Engl J Med* 2010; 362: 1553-5.
10. Haynes RB. Systematic review of randomized trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet* 1996; 348:383-6.
11. Haynes RB et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2. Art. No.: CD000011.
12. Simpson S et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* doi:10.1136/bmj.38875.675486.55 (published 21 June 2006).

Note informative commentate per i medici di medicina generale

A cura del Comitato di Redazione del Gruppo di Lavoro sull'Uso dei farmaci della AUSL di Reggio Emilia*

Le Note commentate che seguono sono state elaborate da un gruppo interdisciplinare all'interno del quale trovano larga rappresentanza medici di medicina generale e pediatri. Vengono pubblicate in modo cumulativo per ragioni redazionali, ma sono state singole tappe informative rivolte ai MMG di Reggio Emilia all'interno di un percorso svoltosi nei primi 6 mesi del 2011. Non si tratta di un aggiornamento dello stato delle conoscenze né il punto di vista della medicina generale su un argomento clinico-assistenziale d'attualità o dibattuto nella letteratura scientifica. L'originalità di queste Note risiede nel modo con cui un gruppo di MMG percepisce e affronta i problemi aperti che emergono dall'incrocio critico tra i dati di mercato, la promozione delle ditte produttrici e i risultati degli studi. Le motivazioni che di volta in volta hanno sotteso la scelta del tema provenivano da fattori contingenti locali o da iniziative/progetti specifici.

Energy drinks: una moda innocua?

Negli ultimi anni si è registrato un aumento consistente del consumo di bevande energizzanti o *energy drinks* come vengono abitualmente chiamate. In Italia, tra le più note vanno ricordate RED BULL, BURN, TIGER SHOT, RED DEVIL, DRINKOFF. Si tratta di bevande disponibili in lattine, spesso addizionate di anidride carbonica, aventi la caratteristica comune di contenere elevate concentrazioni di **caffeina** (tra gli 80 e i 200 mg), talora associata ad altri stimolanti, come guaranà o ginseng. In alcune sono presenti altre sostanze (es. taurina, glucuronolattone) che vantano effetti tanto "impressionanti" (es. inotropi e neurotrofici, miglioramento della memoria o della capacità di concentrazione) quanto non documentati. Una lattina contiene mediamente l'equi-

valente di 9 zollette di zucchero, un apporto calorico non trascurabile per chi è in sovrappeso.

La caffeina e gli altri ingredienti, se valutati singolarmente e assunti in modica quantità, non risultano generalmente pericolosi, ma possono diventarlo laddove assunti in dosi elevate o mischiati ad alcool. Per la caffeina rimane sempre il problema della grande variabilità della risposta individuale che può tradursi in un eccessivo aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa nei soggetti più sensibili.

L'associazione dei cardiologi americani (American Heart Association) allerta sulla comparsa di questi eventi cardiovascolari in caso di assunzione di più di 2 lat-

tine al giorno per una settimana. In Europa, alcuni paesi (Danimarca e Norvegia) non hanno concesso l'autorizzazione al commercio di tali bevande; in Francia sono state considerate medicinali, con possibili eventi avversi sul metabolismo e sulla pressione arteriosa e in Gran Bretagna ne viene sconsigliato l'uso alle donne in gravidanza, ai minori e alle persone a rischio cardiovascolare.

Gli *energy drinks* stanno diventando i protagonisti di un nuovo modo di consumare alcool tra i giovani che li abbinano in cocktail per mantenere gli effetti euforizzanti e disinibenti dell'alcool e per limitarne gli effetti sedativi e i sintomi sgradevoli (mal di testa, calo dell'attenzione, rallentamento dei riflessi). Il mix è micidia-

* Corrado Busani, Corrado Chiari, Daniela Davoli, Alessandra Ferretti, Tiziano Ferretti, Alberto Gandolfi, Andrea Gigliobianco, Bettina Marconi, Mauro Miselli, Alessandro Navazio, Morena Pellati, Daniela Riccò, Mario Viaroli

le perché può dare l'illusione di attenuare la sonnolenza indotta dall'alcool, ma la sua concentrazione ematica non diminuisce. Questo altera la capacità di percepire il proprio stato di ebbrezza e la riduzione dei sintomi sgradevoli dell'alcol porta ad aumentar-

ne l'assunzione in un pericoloso circolo vizioso.

Dopo il boom in discoteche e locali notturni, gli *energy drinks* stanno pian piano sostituendo la classica tazzina di caffè al bar per combattere la fatica. Un ultimo,

e non meno importante, aspetto che richiede l'attenzione di MMG e pediatri riguarda l'utilizzo nella fascia adolescenziale in cui queste bevande vengono spesso proposte per aumentare le prestazioni sportive, sottovalutandone i rischi potenziali.

Farmaci e guida

I farmaci possono interferire con le funzioni psicomotorie sottese alla guida riducendo l'attenzione e la concentrazione, causando sonnolenza, confusione, stordimento, vertigini. Il livello di rischio per chi guida associato alle singole classi di farmaci viene determinato in base alla frequenza degli eventi avversi che alterano lo stato di vigilanza e la prontezza di riflessi. **Il momento più critico è sempre l'inizio di un trattamento**, quando non si può prevedere la risposta del paziente; il livello di allerta massimo va posto quando si prescrive un farmaco nuovo i cui effetti negativi sulla guida non sono completamente noti. In questi casi, il medico deve concordare col paziente un periodo di verifica durante i primi giorni di assunzione e raccomandare l'astensione dalla guida qualora compaiano sintomi di ridotta efficienza psicofisica. Tali precauzioni valgono anche per quanti svolgono lavori in condizioni che richiedono integrità dello stato di vigilanza e coordinazione motoria (es. antenisti, muratori, addetti a presse, fresatrici).

I farmaci più pericolosi per chi guida sono quelli che agiscono sul sistema nervoso centrale provocando sonnolenza. Al primo posto vanno annoverate le benzodiazepine, specie quelle a più lunga durata d'azione (es. diazepam, bromazepam). Prescritte per un impiego ansiolitico diurno o utilizzate la sera come ipnotici, le

benzodiazepine possono alterare la prontezza di riflessi anche il giorno successivo all'assunzione, aumentando di 5 volte il rischio di incidenti stradali. Il loro effetto sedativo viene gravemente potenziato dall'alcool. Le benzodiazepine sono contenute anche in specialità indicate nel trattamento di manifestazioni spastico-dolorose dell'apparato gastrointestinale (*Lexil, Librax, Spasmomen Somatico, Valpinax*) e vengono spesso utilizzate per interventi ambulatoriali in day-hospital (es. endoscopie), in occasione dei quali il paziente deve farsi accompagnare a casa da un familiare.

Antidepressivi. I triciclici hanno un'azione sedativa che non si concilia con una guida sicura. Gli SSRI sono meno sedativi, ma possono alterare il livello di attenzione o causare capogiri altrettanto rischiosi per chi guida. La duloxetina è un inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina con indicazioni multiple (depressione, neuropatia diabetica e incontinenza urinaria femminile), spesso responsabile, oltre che di sonnolenza, di giramenti di testa che possono compromettere la capacità di guida.

Alcuni *dopaminergici* usati nel morbo di Parkinson [es. pramipexolo (*Mirapexin*), ropirinolo (*Requip*)] provocano sonnolenza e sono stati associati alla comparsa di attacchi improvvisi di sonno,

deletero per chi si trova al volante. Gli *oppioidi* deprimono il SNC, ma una volta stabilizzata la dose nel corso di terapie prolungate, non sembrano influenzare l'integrità psicomotoria dei pazienti. Tutti i vecchi *antistaminici* (es. clorfenamina) inducono sonnolenza, mentre quelli di ultima generazione possiedono una attività sedativa minima e causano un rallentamento psicomotorio meno marcato, comunque variabile da soggetto a soggetto.

Molti anticonvulsivanti possono alterare lo stato di vigilanza del paziente, ma questo è un rischio accettabile se confrontato con quello che l'epilettico abbia una crisi durante la guida. Discorso diverso per *gabapentin* e *pregabalin*, anticonvulsivanti impiegati prevalentemente nel trattamento del dolore neuropatico: causano spesso giramenti di testa e sonnolenza che possono pregiudicare la capacità di guida.

Anche *FANS* e tramadolo alle prime somministrazioni inducono talora sonnolenza o confusione.

L'ipoglicemia indotta dall'*insulina* e dalle *sulfaniluree* può alterare lo stato di coscienza e la lucidità mentale dei diabetici alla guida.

L'evenienza, legata ad un uso scorretto dei farmaci o ad una variazione brusca della dieta, va scongiurata con una adeguata

istruzione del paziente nella gestione della terapia e dei pasti, e accompagnata dal consiglio di tenere in auto fonti di zuccheri da assumere alla comparsa dei sin-

tomi premonitori (sudorazione, tremori, palpitazioni, confusione). Negli ipertesi, l'ipotensione da aumento di dose o da aggiunta di un nuovo antipertensivo può

essere tale da avere risvolti negativi sulla guida: va affrontata con una attenta sorveglianza durante i primi giorni successivi alla variazione.

Bifosfonati e sicurezza nell'osteoporosi

Il trattamento dell'osteoporosi ha come obiettivo principale la riduzione delle fratture. La Nota 79 prevede la prescrizione di farmaci a carico del SSN per i pazienti con rischio di frattura sufficientemente alto da giustificare gli inevitabili eventi avversi connessi a terapie a lungo termine. I soggetti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (>20% a 10 anni), così come i pazienti ultra50enni in trattamento cortisonico cronico, gli unici per i quali esistono adeguate documentazioni di efficacia.

Le evidenze a sostegno nella prevenzione primaria delle fratture sono invece decisamente limitate e circoscritte a popolazioni a rischio molto elevato. Ciononostante, il setting d'impiego dei farmaci "anti-osteoporotici" si è sempre più allargato sino a ricomprendere situazioni di semplice osteopenia, quando non è dimostrato che ci sia una correlazione diretta tra aumento della densità minerale ossea (endpoint surrogato) e la riduzione delle fratture.

I bifosfonati per via orale rappresentano i farmaci di riferimento nella prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali nelle donne in postmenopausa, con le migliori prove di efficacia per alendronato e risedronato.

Dosi settimanali di bifosfonati per via orale hanno la stessa efficacia delle dosi quotidiane nell'aumentare la densità minerale ossea e, probabilmente, sono anche meglio tollerate; i dati sulle fratture sono tuttavia disponibili solo per

le formulazioni a dosaggio giornaliero.

Alendronato e risedronato sono gli unici bifosfonati autorizzati nell'impiego nell'uomo sulla base di studi che ne hanno valutato la capacità di aumentare la densità ossea (non la riduzione delle fratture); ibandronato, e tra i non bifosfonati il ranelato di stronzio, dispongono anch'essi di dati sul miglioramento della densità ossea nel maschio, ma l'Agenzia Europea e l'AIFA non si sono ancora espresse a favore dell'ampliamento dell'indicazione.

Per il neridronato, registrato nel trattamento dell'osteogenesi imperfetta, l'unica novità riguarda l'autorizzazione nel morbo di Paget, ma rimane la non prescrivibilità nella prevenzione delle fratture nei soggetti di sesso femminile (e maschile). Gli eventi avversi rilevati negli ultimi tempi con l'uso protratto dei bifosfonati hanno sollevato dubbi sulla loro sicurezza, riproponendo la necessità di restringerne l'impiego ai pazienti a rischio più alto di fratture e di valutarne attentamente la durata della terapia. La soppressione a lungo termine del turnover osseo sembra infatti indebolire anziché rafforzare l'osso. In uno studio effettuato su oltre 205.000 donne di età superiore ai 68 anni, il trattamento con bifosfonati per un periodo superiore ai 5 anni è stato associato ad una incidenza significativamente più elevata di fratture femorali sub trocanteriche o diafisarie. Oggi si tratta quindi di decidere in quali pazienti il vantaggio terapeutico dei bifosfonati

può controbilanciare il rischio di una frattura atipica. Sulla base dei limitati dati a disposizione, si può ragionevolmente ritenere che a beneficiare di un trattamento oltre i 5 anni siano le donne con pregresse fratture vertebrali o con densità minerale ossea molto bassa (T score femorale inferiore a -4). Per la valutazione e la quantificazione dei fattori di rischio sono disponibili alcuni algoritmi tra cui quelli disponibili a questi indirizzi: <http://shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=it> e <http://www.defra-osteoporosi.it/>.

Nelle pazienti a basso rischio di fratture (densità minerale stabile, assenza di fratture all'anamnesi), dopo 5 anni, l'assunzione di bifosfonati dovrebbe essere cautelativamente sospesa, mantenendo invece inalterata l'integrazione (sempre necessaria) di calcio e vitamina D.

A far propendere per un uso oculato dei bifosfonati sta la conferma che anche con l'uso orale può manifestarsi osteonecrosi della mandibola, un evento raro (circa 1 caso su 1.000 trattati), rilevato originariamente nei pazienti oncologici o immunocompromessi trattati con bifosfonati ad alte dosi per via endovenosa. Sono stati inoltre segnalati casi di fibrillazione atriale grave (è in corso una revisione della FDA sulla sicurezza cardiovascolare dei bifosfonati), ed eventi avversi oculari (emorragie, neurite ottica, difetti del campo visivo, glaucoma) che nei casi più gravi hanno richiesto la sospensione del trattamento.

Silodosina nell'ipertrofia prostatica: non tutto oro ciò che luccica

Più della metà dei pazienti con ipertrofia prostatica benigna lamenta sintomi a carico del tratto urinario inferiore che possono manifestarsi come disturbi irritativi legati al riempimento vescicale (pollachiuria, nicturia, urgenza minzionale) e come disturbi ostruttivi (flusso debole o intermittente, svuotamento incompleto).

I pazienti con sintomi lievi vengono in genere mantenuti sotto controllo (sorveglianza attiva); quando i sintomi diventano più gravi e incidono negativamente sulla qualità di vita si inizia un trattamento farmacologico.

Gli inibitori dei recettori alfa-adrenergici sono i farmaci di prima scelta. Bloccando i recettori alfa1A localizzati nel collo vescicale e nella prostata, determinano un rilassamento del tono della muscolatura liscia e riduzione della resistenza al flusso urinario con conseguente miglioramento dei disturbi urinari. Nei soggetti con prostata molto ingrossata, si utilizzano anche gli inibitori della 5-alfa-reduttasi (finasteride e dutasteride) che, riducendo le dimensioni della prosta-

ta, contribuiscono al controllo dei sintomi.

Tra gli inibitori dei recettori alfa, tamsulosina e silodosina possiedono una maggiore selettività sui sottotipi recettoriali alfa1A rispetto ai composti più "vecchi" alfuzosina, terazosina e doxazosina. La selettività per i recettori alfa1A (massima per silodosina) si tradurrebbe in una maggiore sicurezza cardiovascolare. Recettori alfa (si tratta degli alfa1B) sono infatti presenti anche sulla muscolatura liscia vascolare; l'antagonismo su questi sottotipi recettoriali può portare a vasodilatazione col rischio di ipotensione posturale e sincope, eventi potenzialmente pericolosi in un anziano. A tutt'oggi non sappiamo però se questa selettività corrisponda ad un reale vantaggio clinico: non vi sono infatti prove che l'uno o l'altro alfa-bloccante causi meno problemi di ipotensione. Questo vale soprattutto per la silodosina che, a fronte di una sostanziale equivalenza terapeutica con gli altri composti, risulta complessivamente peggio tollerata. In uno studio

multicentrico europeo di confronto "testa a testa", l'incidenza degli effetti indesiderati è stata simile a quella della tamsulosina, fatta eccezione per la eiaculazione retrograda o assente risultata molto più frequente con silodosina (14% dei pazienti contro 2% con tamsulosina)¹. La minore o assente emissione di sperma al momento dell'orgasmo (dovuta alle minori contrazioni ritmiche dei muscoli bulbocavernosi e del pavimento pelvico), irrilevante per chi ha raggiunto la "pace dei sensi", può avere un impatto fortemente negativo sul grado di soddisfazione/piacere nei soggetti sessualmente attivi.

In tempi di "spending review", è bene infine sottolineare che la silodosina ha un costo più che doppio rispetto alla tamsulosina. Non migliore degli altri, molto più cara, ma con prescrizioni in aumento: potenza del marketing!

Bibliografia

1. Chapple CR et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an Interna-

tional, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol* 2011; 59:342-52.

Rasilez: ciò che non viene detto...

In queste settimane viene segnalata una intensa attività promozionale sul farmaco *Rasilez* (aliskiren) presso gli ambulatori dei medici di medicina generale. La ragione di questo attivismo è la promozione di un antipertensivo che, dopo la decadenza dell'obbligo della Diagnosi e del Piano Terapeutico, è diventato prescrivibile in fascia A anche nella medicina generale.

Nel 2009, al suo esordio sul mercato, quale inibitore diretto della renina, aliskiren veniva presentato come un passo avanti rispetto ad ACE-inibitori e sartani, e sembrava destinato a sostituirli come farmaco agente sul Sistema Renina Angiotensina (RAS), pur se sostenuto da dati modesti. Negli studi di confronto, aliskiren non era infatti risultato né più efficace né più sicuro di ACE-inibitori e sartani (ma anche di calcio-antagonisti e diuretici) nel ridurre la pressione arteriosa e a differenza di ACE-inibitori (e sartani) mancava, come manca tutt'oggi, di dati indicanti la sua capacità di migliorare gli esiti clinici nel paziente iperteso. Il giudizio di *IsF* si concludeva con l'affermazione finale: "Sulla base delle evidenze disponibili non esistono ragioni di sorta perché aliskiren venga impiegato al posto dei numerosi antipertensivi disponibili meglio documentati e più economici"¹.

Per l'assenza di vantaggi terapeutici e un costo molto alto, aliskiren non è presente nel Prontuario Terapeutico della Regione Emilia Romagna. Il pacchetto informativo "tutto compreso" che viene lasciato ai medici, oltre al Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP), si compone di alcune brochure nelle quali viene costantemente sottolineato il meccanismo d'azione unico e innovativo di aliskiren. I titoli sono a questo proposito molto eloquenti: "A target con l'innovazione", "Modulazione innovativa del RAS" e i

contenuti del tutto coerenti laddove si sostiene che "La modulazione del RAS esercitata da *Rasilez* (si lega alla renina impedendo all'enzima di catalizzare la trasformazione di angiotensina I in angiotensina II) - è profondamente diversa da quella delle altre due classi farmacologiche attive sul sistema (ACE-inibitori e sartani) da tempo disponibili. Gli ACE-inibitori, nella loro azione aspecifica e incompleta del sistema, influenzano solo parzialmente la trasformazione di angiotensina I in angiotensina II... I sartani esercitano invece un blocco a valle limitatamente all'azione dell'angiotensina II, della quale viene antagonizzata l'interazione con l'isoforma recettoriale AT1, dalla cui stimolazione dipendono gli effetti emodinamici e metabolici potenzialmente negativi dell'angiotensina II stessa. Oltre a una modulazione più alta e completa del RAS, *Rasilez* è in grado di influenzare le azioni biologiche potenzialmente negative della renina derivanti dalla interazione col recettore specifico sito sulla membrana cellulare a livello degli organi effettori".

Non v'è dubbio che con premesse così altisonanti -ancorché criptiche- si fa fatica a pensare di non trovarsi di fronte ad un progresso terapeutico vero. Peccato che alla prova dei fatti (studi clinici) questa innovatività non si sia mai concretizzata in una superiorità clinica. Poiché il medico non ha sempre il tempo e la pazienza di leggere tutto il materiale informativo che gli viene lasciato, è ragionevole pensare che i titoli, insieme a quanto verrà riferito a voce, possano fare la loro parte per convincerlo di avere a disposizione un farmaco "innovativo" importante, sinora appannaggio dei soli specialisti.

Tra i vari inserti patinati a colori, uno in particolare, dal titolo *DM news*, merita di essere approfondo-

dato. Sotto il titolo "Il significato clinico dello studio *Altitude*", a proposito di *Rasilez* si parla di "modulazione innovativa del RAS per il trattamento dell'ipertensione arteriosa" facendo presagire risultati importanti dello studio stesso.

Basta tuttavia leggere le conclusioni dell'articolo per capire che le cose non stanno proprio così: "Lo studio *ALTITUDE* ha evidenziato che il doppio blocco del RAS effettuato con *Rasilez* e un sartano o un ACE-inibitore non è utile per ridurre il rischio cardiovascolare".

La ditta dimentica però di dire che lo studio in questione è stato interrotto prematuramente per lo sfavorevole rapporto beneficio/sicurezza mostrato da aliskiren². Lo studio *ALTITUDE* (Aliskiren Trial in Type-2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints) è uno studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III, della durata programmata di 4 anni, che ha coinvolto più di 8.600 pazienti con ipertensione controllata, nella maggior parte dei casi con diabete di tipo 2 e ad alto rischio di eventi cardiovascolari e/o renali. L'obiettivo era confrontare l'efficacia di aliskiren (300mg/die) rispetto al placebo in termini di riduzione della morbilità e mortalità da cause cardiovascolari o renali in pazienti in terapia antipertensiva standard che includesse un ACE-inibitore o un sartano. Rispetto al follow up previsto, lo studio è stato interrotto dopo meno di 2 anni, nel momento in cui una analisi ad interim dimostrava una efficacia del farmaco non superiore a quella del placebo e un aumento significativo dei casi di ictus non fatali e di complicanze renali (insufficienza renale terminale o mortalità per cause renali), di iperkaliemia e ipotensione³.

L'EMA ha imposto la modifica del foglietto illustrativo con l'introduzione della controindicazione dell'impiego di aliskiren in associa-

zione ad un ACE-inibitore o ad un sartano nei pazienti con diabete o con insufficienza renale da moderata a grave². Inoltre per tutti gli altri soggetti è stata introdotta l'avvertenza di non utilizzare il farmaco insieme ad un ACE-inibitore o ad un sartano².

Queste azioni regolatorie appaiono molto più incisive rispetto alle prime misure precauzionali prese dall'Agenzia Europea nel dicembre scorso e recepite in Italia mediante una Nota Informativa Importante dell'AIFA⁴. Nella Nota veniva infatti raccomandato di interrompere aliskiren e di non iniziarlo nei soggetti naive in presenza di un trattamento concomitante con un ACE-inibitore o un sartano solo nei pazienti diabetici, ma non con insufficienza renale moderata-grave⁴. Inoltre, nella stessa non si faceva riferimento ai pazienti non diabetici nei quali si poteva quindi proseguire

nell'abbinamento con un ACE-inibitore o un sartano.

Dopo l'insuccesso dello studio ALTITUDE per mancata efficacia e per lo sfavorevole profilo di sicurezza di aliskiren (in associazione ad ACE-inibitori e sartani), sono stati pubblicati (troppo tardi rispetto alla stampa della brochure?) gli esiti negativi di un altro studio. Si tratta di uno studio randomizzato, controllato con placebo, (ASPIRE) che si proponeva di valutare il grado di rimodellamento ventricolare dopo un infarto miocardico in 820 pazienti (un quarto dei quali diabetici) con frazione di eiezione ventricolare sinistra = 45% trattati con aliskiren o con placebo in aggiunta alla terapia standard⁵. Nei pazienti post-infartuati con diabete, a fronte di una analoga frazione di eiezione ventricolare sinistra, aliskiren si è associato ad un aumento significativo dell'end point cardiovasco-

lare composito costituito da morte, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, reinfarto, ictus rispetto al placebo (17% vs 7%)⁵.

E vero, si dirà, sono studi realizzati in pazienti ipertesi complicati, ad altro rischio cardiovascolare o post-infartuati, che non rappresentano la maggioranza dei pazienti ipertesi che frequentano gli ambulatori dei medici di medicina generale, ma sulla base di quali argomentazioni cliniche si può sostenere che aliskiren è un farmaco affidabile che può trovare un posto nel trattamento dell'ipertensione arteriosa non solo nei pazienti diabetici, dove gli ACE-inibitori sono elettivi, ma anche in tutto il resto della popolazione ipertesa?

Bibliografia

1. Aliskiren. La Bussola. Informazioni sui Farmaci 2009; 33:27-9.
2. EMA Press Release 17 February 2012. European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. www.ema.europa.eu.
3. EMA, Press Release 22 December 2011. European Medicines Agency starts review of aliskiren-containing medicines following termination of ALTITUDE study. www.ema.europa.eu.

4. AIFA. Nota Informativa Importante. Dicembre 2011. www.agenziafarmaco.it.

5. Shah AM et al. Left ventricular systolic and diastolic function, remodelling, and clinical outcomes among patients with diabetes following myocardial infarction and the influence of direct rennin inhibition with aliskiren. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:185-92.

Disincanti e Orizzonti

Viaggio nella memoria e nel futuro di *IsF*

Premessa

Il perché di questo mini-dossier che si propone come nucleo centrale di un nuovo “numero doppio” con cui si conclude un anno travagliato sono esplicitati nella nota editoriale dedicata alla “trasformazione nella continuità” di *Informazioni sui Farmaci (IsF)*. Una vecchia regola (che non si vuole tradire anche e soprattutto in un tempo dominato da una crisi che sembra imporre strategie di sopravvivenza senza spazio per progetti) dice che la memoria del cammino fatto è la condizione imprescindibile (se sufficientemente disincantata e con i piedi per terra) perché il cammino da fare abbia senso, e non sia solo una illusione di diversità-novità. Si è pensato fosse utile, anche per i lettori più o meno giovani di *IsF*, riprendere in mano, uno per uno, gli indici di tutti i numeri che, con vesti periodicamente rinnovate, hanno di fatto scritto una vera e propria storia dell’informazione sui farmaci: per vedere insieme se si ritrovavano, senza forzature e troppi bias di memoria, le tracce di un progetto di cui, con lettori/lettrici/utenti (quante/i? per quanto tempo? con che risultati?) si è stati attori-responsabili.

Nessuna pretesa di completezza. L’obiettivo era quello di fare un esercizio di riconoscimento delle linee di fondo. Nessuna riflessione in più. Nessuna valutazione di merito o di qualità. Un percorso di citazioni, che alcune volte si traducono anche in “fermate” un po’ più lunghe, che non sono da spiegare, perché dovrebbero parlare per loro conto.

Come metodo ci siamo trovati ad essere ben accompagnati in questo viaggio tra memoria e futuro, da una definizione di che cosa è quel “disincanto” che è stato uno degli atteggiamenti metodologici di *IsF*, e che è obbligatorio per tutte/i coloro che operano nel campo dell’infor-

mazione indipendente, esigenza fragile e senza sicurezze nei suoi risultati. Non è, ovviamente, una definizione tecnica, ma è, da tempo, molto vera, quando si lavora immaginando di fare qualcosa che ha senso. “*Che cosa è, e a che serve, l’orizzonte? Esiste. Ma non si raggiunge mai. Fai un passo, e si allontana. Ne provi un altro. E la distanza non diminuisce... A che serve l’orizzonte che suggerisce passi? A camminare....*” (E. Galeano).

Le tappe, e le caratteristiche, del viaggio

1. L’informazione sui farmaci non ha come oggetto-obiettivo i farmaci

Si può dire che *IsF* nasce, in un tempo di fortissime trasformazioni politiche e culturali dell’Italia (e non solo) come sono stati gli anni ‘70 (*Tabella*), da un libro che può a tutt’oggi essere considerato tra quelli fondamentali pubblicati sul rapporto tra sanità e farmaci (non solo a livello italiano: anche se mai tradotto): “*Il problema dei Farmaci*” di Albano Del Favero¹. Il libro dice praticamente tutto ciò che sarebbe stato necessario da quel momento in poi per orientarsi in modo lucido, propositivo, tanto tecnicamente infortunato quanto culturalmente e politicamente aperto, in un settore che era divenuto da marginale e strategico non solo all’interno della sanità, ma, più a fondo, nel rapporto tra la sanità e la società.

I farmaci sono strumenti tecnici molto ben definibili, ma rappresentano di fatto l’indicatore ed il ponte (strutturalmente, e perciò permanentemente, ambivalente) tra una concezione della sanità come espressione di un progetto costituzionale e di diritto di salute, ed una sua interpretazione come somma di prestazioni tecnologiche

che mirano al controllo delle malattie. L’intreccio dei fatti ricordati nella *Tabella* è esemplare di questa interazione necessaria, ma inevitabilmente ambivalente e conflittiva tra i diversi “portatori di interesse” (“stakeholders” li si chiamerebbero oggi...): coloro che hanno come termine di riferimento le persone con i loro problemi-segni-diritti di autonomia di vita (= salute), e coloro che concentrano, e mirano a rendere dominante, l’attenzione sulla moltiplicazione delle tecnologie e sulla loro potenzialità di controllo delle malattie (= sanità), assicurando, come “prodotto collaterale” del creare-espandere, un mercato sempre più importante.

L’informazione sui farmaci – e perciò il bollettino che la assume come titolo, *IsF*, con Albano Del Favero come fondatore, e direttore “naturale” – è la pretesa di vivere su questi confini obbligatoriamente ambivalenti (e carichi di interessi che si auspicherebbero complementari, ma che sono-saranno permanentemente conflittivi) in modo critico, indipendente, come servizio di lucidità tecnica e culturale. E’ possibile? Gli editoriali di Albano Del Favero che aprono i primi numeri di *IsF* sulla Riforma Sanitaria, i farmaci, il prontuario Terapeutico Nazionale^{2,3} sono da rileggere oggi non come materiali d’archivio, ma come la chiave di lettura metodologica e culturale (politica nel suo senso più pieno) che avrebbe guidato, con tutto il cammino di *IsF* e tutta la flessibilità necessaria all’evolversi degli scenari dei farmaci della sanità, del mercato. Non è certo difficile ritrovare il tentativo di mantenere questa “linea direttiva” lungo una serie di iniziative pubbliche di *IsF* (frequenti nei primi anni) che entra come protagonista autorevole nei grandi dibattiti che avrebbero caratterizzato la storia italiana della sanità e dei farmaci, per più di un decennio, fino alla conclusione,

Tabella 1

1970	Approvazione dello Statuto dei Lavoratori (20/05/1970)
1972	Pubblicazione del libro-simbolo di A. Cochrane sulla responsabilità dei servizi sanitari di farsi carico della verifica sperimentale di tutti gli interventi per garantire ai cittadini e alle società una informazione trasparente e decisioni informate.
1973-6	Con i colpi di stato in Cile ed in Argentina si chiude l'entrata di tutta l'America Latina in un tempo dittatoriale.
1975	Si chiude il tempo "coloniale" che coincide con la realizzazione del primo degli obiettivi della Dichiarazione Universale dei Diritti Umani. Trattato di pace a Parigi che chiude la guerra degli USA contro il Vietnam.
1976	Con la Conferenza di Numana sui Prontuari Terapeutici Ospedalieri, la SIFO si impegna in un cammino che cambia l'identità del Farmacista pubblico da "impiegato-distributore" di farmaci, in farmacista con competenze integrate di valutazione, epidemiologia, informazione sui farmaci. L'incidente di Seveso diventa, nella sua drammaticità, una scuola pubblica di informazione-partecipazione, di fronte alla "frattura" tra i linguaggi dei tecnici ed i bisogni e gli immaginari delle persone.
1977	Pubblicazione del Rapporto Tecnico 615 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sui farmaci essenziali, che esplicita formalmente il ruolo di salute pubblica dei farmaci, e ne definisce il ruolo come una variabile della epidemiologia e dei contesti socioeconomici di accessibilità. Fondazione di Informazioni sui Farmaci (<i>IsF</i>)
1978	Approvazione della legge 180 sulla Psichiatria <ul style="list-style-type: none"> • Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale • Dichiarazione di Alma Ata (OMS) sul diritto all'accessibilità universale alle risorse-conoscenze sanitarie attraverso le reti diffuse della primary care • Prima legge italiana e Commissione Regionale per la sperimentazione clinica in Lombardia.

all'inizio degli anni '90, "dell'epoca Poggiolini" (mentre cresceva, in parallelo ed in forte interazione con le politiche *IsF* il ruolo istituzionale e culturale della SIFO, espressione originale anche nel panorama europeo, di una cultura che mirava a tradurre le competenze farmaceutiche in responsabilità-competenze di salute pubblica).

2. Il locale come nodo necessario e protagonista di reti mondiali

L'Editoriale del 1989, dedicato alla 2ª Assemblea dell'International Society of Drug Bulletins (ISDB)⁴ riassume bene (ormai a più di 10 dalla nascita di *IsF*) quanto enunciato nel titolo del paragrafo: "Come garantire l'indipendenza dell'informazione in una situazione in cui anche le scelte editoriali di importanti riviste risentono pesantemente dei condizionamenti della industria farmaceutica mondiale, tanto che anche le "fonti primarie"

di informazione rischiano di perdere quell'autonomia di giudizio che è garanzia di una corretta informazione?" *IsF* era entrato da fondatore di ISDB fin dal 1986, ed aveva assunto un ruolo pilota anche nell'avvio dei Seminari regionali (il primo tenuto proprio a Reggio Emilia, nel 1988, con una partecipazione di rappresentanti di 20 paesi). Il testo appena citato sintetizza ed anticipa una tendenza che sarebbe cresciuta nel tempo (fino alla "scoperta", negli anni '90 dei "conflitti di interessi"), tanto che potrebbe essere stato scritto oggi. La continuità con quanto notato sopra, nella prima "tappa", non ha bisogno di essere sottolineata. Si viveva allora — ed è una notazione che ha ancor più peso oggi — la prima evoluzione del mondo del farmaco (e della sanità) dalla sua fase di "sistema internazionale" (nel quale le politiche nazionali rappresentavano realtà autonome, ognuna alla ricerca di formule appropriate per esprimere sistemi sanitari rispondenti alla specificità delle esigenze dei

singoli Paesi), a "sistema globale" (che da un centro virtuale, efficace perché autorevole in quanto intoccabile-invisibile, impone modelli funzionali agli interessi economici dei mercati dominanti). La realtà profondamente "locale" di *IsF* trova "normale", e prioritario, l'inserimento, e l'investimento attivo, nel quadro internazionale (Albano Del Favero diventa segretario generale di ISDB, e la strategia di pubblicazione di *IsF* un punto di riferimento, insieme a *Prescrivere* e al *DTB*, anche per la formazione internazionale). L'informazione è gestibile — nella sua pretesa-utopia di indipendenza — solo se è produttrice di strategie di intervento e di iniziative originali di formazione: non può limitarsi ad essere lettrice-traduttrice (e perciò sostanzialmente spettatrice) di ciò che succede e viene pubblicato. Fare informazione sui farmaci diventa sempre più un lavoro di ricerca: alle reti che producono i clinical trial nel tempo-mondo globale, devono corrispondere reti che fanno dell'informazione una disci-

plina competente non in farmaci, ma in politiche sanitarie, e capace in questo senso di leggere le necessità e potenzialità dell'informazione sapendosi parte di un universo culturale con vocazione ad essere "massa critica" sullo scenario internazionale. Il ruolo di *IsF* passerà, anni dopo, a *Dialogo sui Farmaci*. Rimane la domanda aperta da quella stagione (ancor di più ora che anche per *Dialogo* sembra arrivato il tempo della crisi), e sulla quale si è aperto questo paragrafo. C'è una corrispondenza stretta tra la proget-

tualità "locale" e quella internazionale. Si era, allora, alla vigilia di Internet, e delle reti comunicative. Le tecniche di informazione, sempre più appiattite in termini di contenuti sulle "fonti uniche" del mercato globale, chiedono sempre meno innovazioni tecnologiche e sempre più capacità di progetti mirati a tradurre le informazioni in pratiche che abbiano la epidemiologia locale come riferimento per coinvolgere i tanti attori della sanità in percorsi nei quali i farmaci sono variabili importanti, ma non centrali (vedi

più avanti; "tappe" 6 e 7).

3. Ricordando, e ringraziando, Carla Davoli

Nei viaggi, che siano di memoria o di futuro, contano coloro con cui si fanno. Si è pensato fosse giusto "fare tappa", rileggendo insieme nel riquadro 1 non solo un pezzo, ma un po' il senso, del viaggio attraverso una persona, che forse meglio di tante altre cose, parole,

Riquadro 1

Il giorno 24 gennaio 1994 è morta Carla Davoli. Per i vecchi lettori del Bollettino una conoscenza che coincide con le origini stesse di questa pubblicazione. Per i suoi amici-colleghi, una persona che è parte integrante, e non interrotta, della loro storia professionale e umana. Per chi non l'ha conosciuta, nella vita e nel lavoro, queste note vorrebbero essere un'occasione per incontrarla.

Carla se n'è andata avendo sperimentato lucidamente nella sua malattia la faccia di impotenza della medicina e dei farmaci. Destino simbolico e drammatico per una persona che tra le prime in Italia -si era agli inizi degli anni '70, e si era proprio in pochi a cercare di non barare pretendendo che per ogni problema ci fosse una soluzione in pillole o iniezioni- aveva interpretato la propria professione di farmacista come il dovere naturale di dire le cose come stavano in un settore che entrava allora nella sua fase crescente di consumi sganciati dai bisogni e dalle evidenze scientifiche. L'informazione indipendente e rigorosa diventava in quel contesto (e l'importanza di questa ipotesi di lavoro sarebbe divenuta sempre più chiara con gli anni) uno strumento metodologico almeno tanto importante quanto la ricerca sperimentale. La delimitazione chiara, realistica, disincantata del non-noto è la condizione indispensabile per la identificazione delle priorità su cui concentrare intelligenza e risorse, liberandole (nelle "rare" occasioni della ricerca innovativa, e nel quotidiano delle pratiche assistenziali e prescrittive) dall'ambiguità delle approssimazioni che illudono e di fatto ritardano il cammino. Fa parte di questa lucidità dovuta sapere, e temere, che si possono incrociare anche personalmente queste zone buie.

Ricordo quella che è stata forse l'ultima volta che Carla fece una relazione in pubblico su questo tema, anni fa, in un convegno nelle "sue" FCR: documentata, fattuale, senza fronzoli: guida a districarsi tra la propaganda e le immagini, per poter scegliere.

Ma proprio allora che l'avventura del Bollettino, per lungo tempo solitaria, entrava da protagonista anche nella scena internazionale, Carla si ritirava dal primo piano della scena, non per rinunciare, ma per assumere un ruolo meno congegnale, amministrativo-gestionale, istituzionalmente critico, che poteva contribuire a mantenere gli spazi necessari per il progetto originale. Faceva parte dello stile di Carla questo farsi da parte senza rumore, per non intralciare, e guardare con allegria il passo spedito degli altri. Così come era stato "naturale", anni prima, aver preso l'iniziativa di usare le sue vacanze per uscire dal guscio di Reggio ed andare a vedere-imparare che cosa succedeva nel "mondo della ricerca", dove si dice che si producono i dati sui cui l'informazione si basa: per superare le separatezze, e verificare la fattibilità di cammini di continuità. Chi sa che anno era: forse il '74-'75, una delle estati più calde che mi ricordo. Chi sa quante cose ha letto, Carla, continuando i sudori di quell'estate per rompere anche la barriera dell'inglese, ed avviare quello che sarebbe poi così rapidamente diventato uno dei centri di documentazione attiva più strutturati ed efficienti d'Italia, capace di essere già presente con un suo stand a Londra, nel 1980, al primo Congresso Mondiale di Farmacologia Clinica e Terapia.

Mi era venuto in mente di andare a riprendere le cose che Carla ha scritto per tradurre l'intensità e la rigosità del suo lavoro di ricercatrice di comunicazione e di trasparenza. Mi sono incontrato quasi subito con il suo sorriso molto dolce, ma altrettanto irridente, che suggeriva di lasciar perdere: non era là che si trovava il prodotto della sua ricerca. E mi è venuta alla mente una piccola poesia che ci si era scambiati, allora, all'inizio dei cammini, quando parlare di farmaci e di mercato italiano non impediva certo di sapersi fino in fondo compagni di strada del mondo. Forse è una componente metodologica essenziale dell'informazione- ricerca sapersi (senza retorica, con lo stile di Carla) dalla parte di questi poeti di tutti i giorni, che, senza proclamarlo, trasformano il linguaggio che tutti useranno come proprio.

Per un poeta

*Qui passava a piedi per queste strade senza impegni e senza posto e senza un soldo.
Solo poeti, puttane e ubriaconi conobbero i suoi versi. Non andò mai all'estero. Fu incarcerato.
Adesso è morto. Non ha nessun monumento.*

*Ma ricordatevi di lui quando avrete ponti di cemento, grandi turbine, trattori, granai argentati, buoni governi.
Perché egli purificò con le sue poesie il linguaggio del suo popolo.*

*Nel quale un giorno si scriveranno i trattati di commercio, la costituzione, le lettere d'amore, e i decreti.
(E. Cardenal)*

Sono sicuro anche che le piacerebbe sapersi in questa compagnia: al di là dell'impotenza della medicina.

idee, riassume il rapporto tra lo stile della vita, e la competenza dei saperi. Forse è più facile seguire poi le altre tappe di memoria e pensare a quelle di futuro⁵.

4. Il tempo delle “regole” e della “evidenza”

IsF è una lettura fortemente consigliata (e magari uno strumento per lavori di ricerca di dottorato sulla storia della medicina e della farmacologia) per rendersi conto dei passi incredibili compiuti (dagli anni '70 agli anni '90) sia in termini di disponibilità di nuovi farmaci, che ancor più, nella accettazione (da parte di tutti e almeno come la regola implicita, normativa) dei criteri minimi di affidabilità metodologica per condurre alla registrazione e alla prescrivibilità di nuove molecole.

L'occasione di una riflessione è data dalla partecipazione diretta alla fondazione-inaugurazione del Centro Cochrane che nel 1992 apre formalmente quella che sarebbe divenuta non solo la *Cochrane Collaboration*, ma anche l'EBM, acronimo simbolo di un tempo e di una cultura che si propongono come garanzia di razionalità e di affidabilità. Il quadro delle presenze è significativo, non solo per l'autorevolezza ma soprattutto per la rappresentatività di una cultura divenuta tale perché si è costantemente rinnovata lungo i decenni dagli anni '40: dal responsabile dello storico DTB, A. Herxheimer, ai “padri nobili” della ricerca epidemiologica e controllata, come R. Doll, W. Holland, R. Peto, T. Chalmers. Quelli che seguono sono gli appunti riportati allora, per salutare l'incontro della medicina con la razionalità⁶:

- Sullo sfondo c'è A. Cochrane: 20 anni prima era stato l'autore di un libro storico che aveva suggerito come obbligatorio lo strumento della sperimentazione controllata: non come una tecnica per registrare i farmaci, ma come cultura che mira a rispettare il diritto dei cittadini a ricevere risposte adeguate ai bisogni, e permette alla società di allocare risorse secondo criteri di rilevanza e trasparenza⁷ (vedi

Tabella 1).

- Ci sono voluti 20 anni - “tanti o pochi”? si domandava R. Doll - perché un'idea diventasse un “servizio” a disposizione della comunità: non per produrre metanalisi cui obbedire, ma reti, maggioranze o minoranze di persone appassionate di una intelligenza responsabile.
- Che un'idea diventi un “servizio” è un passo importante. E' bene ritornare tuttavia a quanto si ricordava nella prima tappa di questo viaggio nella memoria. Il farmaco è solo un indicatore ambivalente: la razionalità della sua valutazione non può far nulla di fronte alla messa in crisi (apertissima ormai già in quegli anni in Italia, ma non solo) dell'idea, e della progettualità, di “servizio sanitario nazionale”. E' iniziato il tempo delle “aziende”, che difficilmente lasciano intoccate, se non per ragioni cosmetiche, le radici della razionalità immaginata da Cochrane come il vero “servizio” per la comunità: la “razionalità controllata” del farmaco è a rischio di trasformarsi in “immagine per pubbliche relazioni” di una sanità che è “in via di aggiustamento”, per trasformarsi sempre più da bene comune a comparto del mercato.
- E' quasi contemporanea la circolazione anche in Italia della prima edizione delle “regole” per la sperimentazione clinica controllata (GCP-ICH), pensate per rendere comparabili, e reciprocamente riconoscibili, i sistemi di registrazione dei farmaci nelle diverse aree di mercato (USA, Europa, Giappone). Nessuno degli esperti di trial o di informazione partecipa alla loro stesura: solo rappresentanti dell'industria, e delle burocrazie espresse da un mondo nel quale pesa sempre più la WTO (World Trade Organization) e meno una WHO, divenuta compagna di strada e strumento della Banca Mondiale.
- Nel suo piccolo, *IsF*, con la rete internazionale ISDB, non si trova spaesato: è la stessa sfida delle sue origini. I farmaci sono il dito: non devono nascondere la luna. Ma il rischio di essere minoranza diventa più grande.
- Sono passati altri 20 anni da

quel tempo. Anche il “servizio” Cochrane (che rimane imprenscindibile) ha perso un po' di memoria. Le sue (e non solo le sue) metanalisi sono inevitabilmente al “servizio” di una letteratura che è sempre più specchio della GCP-ICH che pensano alle “registrazioni” (ora si rinnovano: per rafforzarsi), e sempre meno luogo di sperimentazione indipendente di idee e di scenari di “salute per tutti”.

5. La Bussola, la confidenza, ed i suoi intervalli.

La Bussola diventa sempre più importante nella storia di *IsF*: con una qualità assolutamente invidiabile (non lo si dice per autovalutazione: è un riconoscimento condiviso anche da chi ne è “toccato”, che non riesce mai a trovare “buchi” di rigore e di autonomia). Un “servizio” nel senso più pieno della parola, e di piena coerenza all'auspicio di quell'A. Cochrane che si è appena ricordato: il farmaco è ricollocato ogni volta nel suo contesto non solo di valutazione specifica, ma di confronto con il suo ruolo. La collezione delle Bussole non è un vademecum di prescrizione, ma un pro-memoria puntiglioso di attenzione al significato delle novità. Non per negarle, anzi, per metterle nella dovuta evidenza le condizioni che ne possano garantire la trasferibilità nel “servizio” dei pazienti, anche dal punto di vista dei costi. Per avere “confidenza” non basta infatti guardare le stime puntuali, occorre considerarne le condizioni al contorno. Ma la puntigliosità dell'esercizio — molecola dopo molecola — rischia di essere ripetitiva: e un'informazione noiosa è ad alto rischio di essere trascurata, secondo il vecchio adagio di chi grida “al lupo, al lupo”. L'informazione si ri-trova — in un mercato caratterizzato da una noia più profonda ed insidiosa, che è quella di proporre come novità non importa che cosa — a doversi trasformare in “formazione”. L'occasione è data dalla registrazione di una “novità vera”, come il sumatriptan: le note riportate nel Riquadro 2 rimandano ad un programma sistematico di richiamo dei principi di base e sembrano assolutamente attuali.

Riquadro 2

Tutti dovrebbero avere il diritto e la possibilità di muoversi tra quesiti, incertezze, sospetti, novità sostanziali, ecc., ecc. non con l'aria del detective più o meno furbo o persecutorio, ma con la "confidenza" di chi usa il metodo sperimentale come uno strumento assolutamente ovvio: è probabilmente l'unico modo di trasparenza non regolata o assicurata da fuori, ma sperimentata in prima persona. E quella che non crea illusioni né dipendenze. E come imparare la lingua del luogo così bene, da non sentirsi confusi nemmeno quando si sentono i proclami degli altoparlanti non ben sintonizzati, o gli inviti a salire e a scendere dei conduttori di autobus (ogni riferimento a tecniche di propaganda o al ruolo di esperti non è puramente casuale).

Il pro-memoria che si propone esplicita alcune priorità complessive utili per muoversi con "intervalli di confidenza" affidabili nel mercato culturale prossimo venturo.

E verosimile che gli aspetti "quantitativi formali" siano sempre meno un problema nella documentazione dei farmaci. I disegni degli studi sono ormai un dato ben acquisito, e i pacchetti statistici sono largamente disponibili e flessibili per "aggiustarsi" alle situazioni ed agli end-points più diversi. Randomizzare, valutare più o meno in cieco, controllare non sono più parole lontane: sono la routine.

Diventa critico l'obiettivo della sperimentazione: ha come oggetto un farmaco o un problema? il problema "pulito", o il problema trattato al meglio di ciò che esiste? Nel caso del sumatriptan (ma anche per molti trials con ondansetron e simili): è proprio certo che il placebo era il trattamento di riferimento, quando l'efficacia dimostrata oscilla tra il 33 ed il 75% dei trattati, ed il placebo tra il 9 ed il 40%? Gli "intervalli di confidenza" possono fortemente variare, non solo per la statistica.

Gli studi collaborativi su larga scala sono divenuti ormai una possibilità acquisita, per avere numeri di pazienti sufficienti per produrre intervalli di confidenza accettabili: che senso hanno tanti piccoli trials, pubblicati su riviste anche molto rispettabili? e per altri versi quale è la "soglia" che permette di discriminare, con "confidenza" tra la multicentricità motivata dalla rilevanza e quella orientata ad occupare la pratica del più gran numero possibile di specialisti, senza avere domande "nuove" a cui rispondere? Forse sono da rileggere così i "trial" proposti in Italia (non solo certo su sumatriptan), o anche in paesi molto rispettati e rispettabili come gli USA.

Si è tutti d'accordo che la "safety" nella popolazione è oggetto di una sorveglianza post-marketing: ma si è altrettanto d'accordo nell'essere perplessi sul fatto che per un farmaco così serio come il sumatriptan si debba far riferimento soprattutto a "data on file" per avere assicurazioni. Ed è proprio sicuro che il problema emicrania è fatto di singoli episodi sul breve periodo, e non di "storie" in pazienti complessi e cronici, o ricorrenti? In altri termini: quando il mercato deve incominciare a finanziare pesantemente (con i soldi pubblici dell'assistenza!) un farmaco ancora fortemente in ricerca? (vedi i casi citati sopra della biologia molecolare).

Sarebbe bello se le lezioni metodologiche apprese nei trials "pragmatici" di popolazione sui grandi temi soprattutto cardiovascolari fossero applicate alle popolazioni così incerte dei portatori di sintomi quotidiani, per avere profili di beneficio/rischio e di beneficio/costo realistici: intanto, si sa, non è vero che i farmaci molto specifici sono utilizzabili solo in condizioni specificamente controllate (e non solo per malpractice...)

E bello avere farmaci seri come il sumatriptan su cui ragionare. C'è una forte probabilità che gli "intervalli di confidenza" non scompaiano anche se si passa nella valutazione più approfondita. Ma ci sono prove crescenti che la letteratura riesce ormai a rivestire molecole molto meno promettenti di abiti altrettanto significativi.

N.B.

Le Bussole da allora hanno con sempre più rarità avuto il piacere di salutare novità vere.

Le "cautele propositive" suggerite nel riquadro hanno avuto molte occasioni di conferma: purtroppo, ma è ormai storia più recente e nota, in senso ancor più negativo: basta pensare (e ritrovarli puntualmente documentati lungo gli anni in *IsF*) agli antidepressivi e agli antipsicotici, agli antidemenza e agli anti-diabetici, all'eritropoietina e a vari antitumorali.

6. ECF vs ECM : informazione e produzione di conoscenza

Anche quest'ultima tappa tecnica del viaggio nella memoria di *IsF* (le due tappe conclusive riprendono temi più trasversali e generali) ha le sue radici nei primi anni '90. *IsF* aveva ospitato un'altra Summer School dell'ISDB, che prolungava

integrava una settimana di incontri internazionali (promossi dalla SIFO, DURG-I, Mario Negri, tra Verona e Bergamo) che avevano fatto il punto sia sull'informazione sul farmaco, che sulla epidemiologia del farmaco, con una ricchezza veramente impressionante di lavori sul campo. Le attualità delle osservazioni allora emerse (...), obbliga a riformularle al presente, come un vero e proprio ponte con quelle parti del viaggio che riguardano il futuro di *IsF*.

6.1- I contenuti, gli obiettivi, i linguaggi dell'informazione e della epidemiologia descrittiva hanno come interlocutori e/o controparte (i ruoli sono fortemente intrecciati) prescrittori e mercato. A progettualità di pratiche preventive-terapeutiche mirate a dare risposte ragionevoli e sostenibili ai bisogni di salute ed ai

diritti di autonomia di pazienti e popolazioni, corrispondono il ruolo e la pressione di un mercato che ha misure simmetriche ed opposte di appropriatezza, qualità, efficacia, che mirano a garantire livelli sempre più intensi di consumo.

6.2- Il "consumo" non è una delle variabili di cui tener conto nel programmare informazione o nell'analizzare i dati di utilizzazione dei farmaci: è il quadro di riferimento "normale e diffuso" di una società di cui prescrittori e pazienti sono cittadini-abitanti allo stesso titolo di produttori, venditori, gestori di farmaci: ai fattori che l'informazione ritiene fondamentali (razionalità, trasparenza, indipendenza), corrispondono le "constatazioni" dell'epidemiologia, che documentano in modo sempre più

articolato e dettagliato il ruolo protagonista delle logiche del consumo.

6.3- I “portatori di interesse” del consumo esercitano un monitoraggio fortemente integrato dei settori dell’informazione e dell’utilizzazione dei farmaci. Curiosamente, per coloro che sono “portatori di interesse di salute pubblica” sembra all’opposto valere il principio della separatezza più rigorosa. L’epidemiologia constata la distanza tra il “dover essere” delle bussole, della evidenza, delle linee guida, e le tante “devianze” della pratica; l’informazione rinnova bussole, revisioni sistematiche, raccomandazioni senza confrontarsi con l’epidemiologia dei comportamenti reali dei suoi interlocutori. Anche quando sono promosse-gestite dagli stessi gruppi, informazione ed epidemiologia si comportano come se si interessassero di realtà diverse.

6.4- Le esperienze di uso dei dati di epidemiologia del farmaco in modo non strettamente descrittivo, ma analitico – per esplorare problemi, per dare visibilità a popolazioni e prescrittori, per creare dialoghi tra competenze e ruoli – sono una rarità. E ancor più raramente diventano punti di partenza e criterio di riferimento per orientare una informazione che non si relazioni a tabelle di consumi-spese, ma entri in rapporto diretto e non generico con il mondo reale dei prescrittori e con gli immaginari di coloro che sono “portatori di interessi” che coincidono con la soggettività [± dis] informata dei loro bisogni.

6.5- Ad una informazione destinata ad una o all’altra forma di ECM (questa sigla si affacciava allora come linea innovativa e garanzia di responsabilità: rappresenta ormai da tempo, perfettamente screditata, una delle espressioni esemplari della cultura del consumo “del già noto”) si propone(va) – non come alternativa o contrapposizione, ma come normale, flessibile, poco costoso strumento di lavoro – una

epidemiologia capace di farsi carico della cultura complessiva del farmaco (ECF), non per avere un nuovo acronimo, ma per fare dell’informazione un esercizio permanente di confronto con la realtà, e di ricerca su ciò che ancora non è definito. Si esplicita(va) la possibilità e l’importanza – avendo ormai tecnologie avanzate per la gestione dei dati – del prendere sul serio il titolo della prima tappa di questo viaggio. I dati che descrivono profili di consumo – che siano dell’OSMED, o del DURG, o di ARNO... – possono essere sempre e solo il dito che nasconde la luna se non sono strumenti per ri-formulare, ogni volta in modo diverso e mirato, progetti che ri-costruiscono una cultura della salute pubblica nei tanti quotidiani dove si devono cercare (anche con i farmaci) risposte ai bisogni.

6.6- Protagonisti di questa ECF devono-possano essere medici, farmacisti, infermieri che si fanno carico – al di là della propria capacità-volontà di dis-obbedire alle tante ECM specialistiche o aziendali – di essere “produttori di conoscenza” adattando ciò che è poco trasferibile, ipotizzando e sperimentando percorsi innovativi, costruendo reti che adottano incertezze. L’identità dei lettori-utenti dei “bollettini” dei farmaci è quella di essere ricercatori di nuova intelligenza:

- con la lettura-interpretazione della epidemiologia locale;
- con la produzione di nuovi dati in/con progetti concreti.

IsF cerca di fatto – sia con lo stile dei suoi contributi, che con iniziative concrete – di essere promotore-strumento di ricerca clinica-epidemiologica-assistenziale.

L’informazione imprescindibile (al di là di quella che osserva-riporta le “notizie” prodotte da altri) è quella che si traduce in protocolli che producono nuovi sguardi, e fanno camminare in avanti. Una lettura in questo senso di *IsF* è molto stimolante (lo abbiamo sperimentato

in diretta nel preparare questa “revisione sistematica” un po’ atipica), e permette di incrociare tante idee in attesa di essere tradotte in pratica (al di là dei progetti “esemplari” che sono divenuti realtà) (citazioni di *IsF* e simili).

7. Sperimentare la partecipazione

C’è una vecchia auto-citazione, che è insieme dovuta e centrale, in questo viaggio che si avvia alla conclusione. Un breve articolo⁸ su un giornale “di riferimento” come il *BMJ* che racconta – sono passati tanti anni, ed allora *IsF* viveva in ancor più forte simbiosi con la realtà locale, mentre pensava al mondo – come si era pensato che fosse veramente possibile (proprio perché necessario) far coincidere la “informazione” con la ricerca. E di farlo anche con coloro che non appartengono alla cerchia dei professionisti-esperti (destinatari primi e formali dell’ “informazione indipendente”), nelle farmacie al pubblico, e con lo strumento simbolo dell’ambivalenza informativa che sono i foglietti informativi. Non val la pena di riassumere qui i risultati. In questo viaggio di “idee che guardano al futuro” ciò che conta è provare a raccogliere, per immaginare un’informazione in tempi di “internet”, quella che sembra un’indicazione molto chiara, e verosimilmente mai vecchia:

- a) è essenziale che una strategia di informazione si faccia carico anche dei “destinatari” della sanità;
- b) l’informazione al pubblico è stata centrale nella storia di *IsF*; pensando non anzitutto a pazienti, ma a cittadini. La distinzione è importante: non per il gusto di non essere paternalisti, o finti democratici, ma per ricordarsi che il riconoscimento e la promozione della autonomia (empowerment?!) è uno (o forse l’unico?) degli indicatori di qualità dell’informazione, sia questa ai “professionisti” o ai pazienti;
- d) ma c’è anche, diversa-complementare, l’informazione “ai pazienti”: per tutti i contesti dove si incrociano più direttamente e pesantemente proble-

- mi sanitari: dalle cure domiciliari alle cronicità⁹.
- c) il piccolo antico esperimento che si è infilato anche nel *BMJ*, quando sembrava tanto strano pretendere di raccontare al mondo cronache locali, è una sperimentazione di informazione di cittadinanza: ci si mette, insieme, normalmente, nella condizione di essere parimenti bisognosi di “nuove conoscenze”: e si prova, insieme, a verificare se e quanto

abbiamo idee e strumenti per darsi – insieme – risposte.

8. Note per chi decide sulla speranza

Coerentemente con la logica della condivisione della memoria, è giusto concludere il viaggio lasciando la parola a una riflessione di molti anni fa (Riquadro 3). Riletta in questo “esercizio di riconoscimento” di ciò che più val la pena prolungare

nel futuro, sembra un buon pro-memoria delle cose essenziali che servono a camminare¹⁰. La verifica di molte delle intuizioni-provocazioni-speranze di cui parla il Riquadro 3 è venuta, pesantemente, anche dalla storia successiva dell'*IsF*, ed è molto più facilmente reperibile nei numeri dell'ultimo decennio (ormai tutti informatizzati e accessibili) da parte di chi non si è troppo annoiato del viaggio.

Riquadro 3

Note per chi decide sulla speranza Mali (in)curabili e guerre

Alla radice di queste note stanno due articoli che aggiornano rispettivamente sui nuovi trattamenti oncologici e sulle luci che si scorgono al fondo del tunnel AIDS, e che coincidono con due generazioni di contesti scientifici e culturali: la generazione del tradizionale “male incurabile”, che ancora è vissuto come un limbo di dire e non dire, doveri/diritti di curanti/curati (con i relativi parenti o comitati che giocano ruoli sostitutivi o confondenti); la generazione della “nuova” incurabilità che da 10 anni o poco più rappresenta invece l'area della comunicazione conclamata e della autocoscienza totalmente informata.

Su entrambe le frontiere sono state dichiarate, con termini solo a parole diversi, guerre di medicina e di società, mobilitazioni generali, delle industrie, della scienza, della politica, dell'opinione pubblica. Come in tutte le guerre che si combattono con nemici elusivi e dispersi, i bollettini che arrivano dai fronti narrano di vicende alterne: di posizioni conquistate, e di tante perdite per mantenere le posizioni, o perché presi di sorpresa, o alle spalle. Fa parte della mentalità, e della tossicità sociale e culturale delle guerre, fornire, alle truppe ed ancor più agli spettatori lontani, messaggi-proclami che danno alternativamente e complementariamente segnali drammatici, o come molto vicina, o addirittura per l'indomani, la vittoria. Serve per “il morale”, per garantire la continuità dei sacrifici, per stringere le file, e far passare magari provvedimenti speciali. Non è strano, per chi di colpo si trova ad essere “convocato al fronte della guerra della vita”, e dall'altra parte per coloro che gli stanno intorno, sentirsi coinvolti in una storia dove le regole di razionalità-pianificazione sembrano inevitabilmente sospese.

In uno dei due articoli, Albano Del Favero ricorda con grande trasparenza alcune regole semplici, per comportamenti razionali anche quando le prime linee di difesa del fronte sono saltate. Poiché oggi le guerre economiche competono in protagonismo informativo e numero di vittime con quelle tradizionali, fanno parte di questa linea di ragionevolezza anche alcuni altrettanto semplici pro-memoria di costi. Nello stesso senso (anche se in modo meno esplicito, perché l'accento è prevalentemente sulle luci intraviste nel buio del tunnel) va anche l'altro contributo. Ha senso - è cioè praticabile, fa parte di un comportamento non solo rispettoso, ma dovuto - la razionalità quando, e per chi, le frontiere dell'incurabilità si sono rotte? O, per riprendere il termine del titolo (così carico di echi quantitativi nella sua accezione medico-tecnica ma nello stesso tempo indicibilmente qualitativo) per chi deve fare conti ravvicinati e personali con la “speranza di vita”?

Pensieri

Le domande aperte sulla gestione della [non]-speranza in medicina sono tante (basta pensare alla eutanasia, o agli screening pre-natali, o di rischio genetico, di tumore, o di Alzheimer, o) e le risposte poche, diverse, in evoluzione. E dovrebbe far parte delle regole semplici del vivere tra umani non pretendere di avere risposte universalmente applicabili alle storie sempre personali di [non]-speranza di vita. Può tuttavia essere utile, per un uso e consumo più di basso profilo, che può interessare anche il quotidiano delle decisioni gestionali e tecniche, (scelte di farmaci, rimborsabilità, comunicazione ai pazienti, medicine alternative, ecc..) provare a tirare alcuni fili.

** È bene che la medicina dimentichi, nelle sue espressioni esterne, ed ancora più a fondo nel suo desiderio di identità e di potenza, di dovere fare o di esser in guerra con le malattie o la morte. Nella esplorazione, personale e collettiva, del vivere (che include star male e morire) la medicina non è l'esercito (professionale o mercenario o volontario) che conquista, sbaraglia nemici, uno dopo l'altro, dai più cattivi ai più innocui.*

Fare guerra, lo si è ricordato, significa essere dalla parte della cultura dell'emergenza, dei provvedimenti speciali, della sospensione di diritti fondamentali. La guerra crea, anche e soprattutto tra i vincitori, diseguaglianze, e rischi (poco controllabili) di regressione di civiltà.

* Rispetto all' "emotività dovuta" provocata dal rischio di non-speranza, la medicina è responsabile (per quel pezzo di realtà-conoscenza che le compete) di non favorire l'emergenza o le dichiarazioni di guerra o il tempo dei miracoli: sono tutte condizioni che comportano asimmetria di poteri, di comunicazione, di responsabilità, e perciò di gestione della speranza. L'unica "competenza dovuta" specifica della medicina è quella del disincanto: che significa chiamare le cose per nome, e in un modo che sia comprensibile senza ambiguità. È il contrario dei bollettini di guerra, personali o collettivi. È il prendere e soprattutto dare tempo ed intelligenza per condividere, capire, cercare insieme.

* Dietro e su ogni fronte ci sono persone con "emotività dovuta", che trovano professionisti non-disincantati che la favoriscono (magari in nome del rispetto dei diritti-desideri dell'individuo) ed autorità pubbliche così esperte di omissioni in nome della libertà di competizione, da affidare i bisogni di speranza alla "logica Telethon", e non a piani di finanziamento seri: così come si include nelle serissime misure verso Maastricht il "gratta e vinci", ma non la riforma del fisco. I cittadini con tumore, AIDS, sclerosi multipla, malattie croniche mentali e non, curabili e non curabili, frequenti o rare, non hanno bisogno di guerre-guerrieri, lotterie o finanziamenti televisivi, ma di molta pace: perché è quella che libera le risorse. Come gli affamati non amano chi fa guerra alla fame; ma le risorse dedicate alle guerre.

* Sarebbe bello se, proprio mentre la medicina vive sempre più a quella frontiera di potere che è la conoscenza genetica:

- si facesse un'alleanza grande tra tutti i portatori di problemi a speranza incerta, per esigere il diritto a non essere considerati come "truppe al fronte" esposti a menzogne per eccesso o difetto;

- si costituissero reti di esperti di problemi a speranza incerta, capaci di sentirsi non strateghi di vittorie, ma ricercatori intelligenti di come far passare nella cultura corrente un'immagine di medicina rispettabile, e da finanziare, perché disincantata; non carica di trofei di nemici vinti, ma di diritti garantiti di vita;

- si lanciassero progetti epidemiologici (grandi, ma a bassissimo costo; perché nati dalla autocoscienza, e finanziabili per gestire-elaborare-comunicare i dati anche con una frazione di serata TV, o di una qualsiasi lotteria) promossi dalle associazioni che rappresentano "pazienti-consumatori-in-attesa-di-ridivenire-cittadini" che vivono l'incertezza della speranza per:

- fotografare-valutare come, se, perché viene comunicata la [non]-speranza;

- seguire che cosa succede a quelli che sono mandati al fronte con promesse di vittoria, e a quelli che vagano dispersi tra fronti di disfatta;

- documentare la praticabilità di decidere insieme, alla pari (fanti in trincea, e strateghi esperti di bombe intelligenti) se, come, quando, ricorrere alle novità più o meno consolidate;

- costruire masse-critiche di persone capaci di tradurre le cifre, le curve, le probabilità di speranza di vita della medicina (preventiva, curativa, riabilitativa...) in momenti-strumenti di autonomia di vita.

La proposta, anche se improbabile, è molto seria e molto tecnica: per gestire meglio la speranza ma anche, molto verosimilmente, le risorse.

Bibliografia

1. A. Del Favero. Il problema dei farmaci - Il Pensiero Scientifico, 1977.
2. A. Del Favero. Riforma sanitaria, farmaci e Prontuario Terapeutico Nazionale *Informazioni sui Farmaci* Anno IV n. 2 giugno 1980 pag. 5
3. A. Del Favero. Il Prontuario Terapeutico del Servizio Sanitario Nazionale *Informazioni sui Farmaci* Anno VII n. 3 settembre 1983 pag. 141
4. Editoriale ISDB. 2a Assemblea dell'International Society of Drug Bulletins (ISDB) *Informazioni sui Farmaci*, 1989, XIII, n. 3, pag. 195
5. G. Tognoni. Ricordando, e ringraziando, Carla Davoli *Informazioni sui Farmaci*, 1994, 18, n. 1, pag. 1
6. G. Tognoni Anniversari di futuro *Informazioni sui Farmaci*, 1992, 16,

n. 4: 199-202.

7. Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.

8. SIES What information for the patient? Large scale pilot study on experimental package inserts giving information on prescribed and over the counter drugs. *Br Med J* 1990; 301:1261-5.

9. Rubrica di Educazione Sanitaria: es. un malato grave in casa - star bene in menopausa - l'ipertensione.

10. G. Tognoni. Note per chi decide sulla speranza. Mali (in)curabili e guerre *Informazioni sui Farmaci* 1996; 20, n. 6. pag. 137-8

IsF si trasforma

Una trasformazione importante di IsF: tutta aperta al futuro

Questo numero è l'ultimo di IsF nella veste, nel formato, nell'organizzazione editoriale e redazionale che lo hanno caratterizzato lungo 35 anni.

Dal prossimo numero, IsF uscirà - raggiungendo tutti i medici, ospedalieri e territoriali, della Regione Emilia Romagna, così come la rete degli abbonati antichi e nuovi - come espressione di un gruppo di lavoro che vedrà affiancarsi al nucleo storico della rivista (FCR, Istituto Mario Negri, Università di Perugia) l'Area Valutazione del Farmaco dell'Agencia Sanitaria Regionale.

Restano intatte le caratteristiche di fondo di indipendenza intellettuale ed operativa, sia da pubblicità-mercato che da organismi istituzionali. Si ampliano ed articolano le competenze, i punti di vista, gli interlocutori.

In tempi di crisi è una buona cosa investire in un futuro che non abdica a nulla dell'essenziale per essere più liberi, ed obbligati, ad innovare.

NOTIZIE AMMINISTRATIVE

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

ABBONAMENTO ANNO 2013 (prezzo comprensivo di I.V.A.)

- Individuale cartaceo + online	€ 60,00
- Individuale solo online	€ 50,00
- Copia singola e/o arretrata individuale	€ 12,00
- Istituzionale cartaceo + online (Aziende, Farmacie, Biblioteche, ecc.)	€ 85,00
- Istituzionale solo online	€ 75,00
- Copia singola e/o arretrata istituzionale	€ 15,00
- Estero	€ 95,00

ACCESSO ONLINE ANNO 2013

Le chiavi di accesso sono nominali, è necessario abbinarle ad un indirizzo di posta elettronica ed hanno la stessa validità dell'annata editoriale.

L'abbonamento può essere sottoscritto con versamento sul c/c postale n. 11738424
o con invio di assegno bancario a: Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica
Farmacie Comunali Riunite - via Doberdò n. 9 - 42122 Reggio Emilia
o collegandosi al sito Internet delle Farmacie Comunali Riunite all'indirizzo
www.informazionisuifarmaci.it

Fascicoli eventualmente non ricevuti, qualora richiesti entro 6 mesi dalla data di pubblicazione, verranno rispediti gratuitamente; oltre tale termine verrà applicato il costo di un singolo fascicolo.

La riproduzione totale o parziale di articoli, note, tabelle, dati, pubblicati su *Informazioni sui Farmaci* deve essere preventivamente autorizzata dall'editore.

Nessuna parte della pubblicazione può, comunque, essere riprodotta od usata a scopo promozionale o pubblicitario.



Finito di stampare nel mese di Novembre 2012 da Nerocolore di Correggio

In caso di mancato recapito restituire a
Farmacie Comunali Riunite - Via Doberdò, 9 - 42122 Reggio Emilia
Il mittente si impegna a pagare le tasse dovute.

Euro 12,00