



# ISF

[www.informazionisuifarmaci.it](http://www.informazionisuifarmaci.it)

Anno 35, n.2, 2011

In questo numero

## Editoriale

21

**Indignati e referendum:  
per una metodologia responsabile  
della produzione di evidenze**

*Gianni Tognoni*

## La Bussola

23

**Alitretinoina, Colistimetato,  
Indacaterolo, Fentanil nasale**

*Mauro Miselli*

## Rassegne

33

**Sclerosi Multipla come scenario  
esemplare di "innovazione"**

*Vito Lepore e Gianni Tognoni*

## Area Farmacia

**Protettivi solari: per dissipare qualche dubbio**

**Glucosamina e condroitin solfato  
nell'osteartrosi**

*La Redazione*

Servizio di Informazione e Documentazione Scientifica  
Reggio Emilia



**FARMACIE  
COMUNALI  
RIUNITE**

Informazioni sui Farmaci



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

**ERMANNO 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 - Fax 0522/550146  
[www.informazionisuifarmaci.it](http://www.informazionisuifarmaci.it)

*Direttore responsabile*  
**GIAN FRANCO NASI**

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



# Indignati e referendum: per una metodologia responsabile della produzione di evidenze

Il rimando del titolo a termini che hanno occupato molto spazio nella cronaca recente, nazionale ed internazionale, non preannuncia in nessun modo una riflessione politica; l'obiettivo dichiarato dal sottotitolo è da prendere alla lettera ed è strettamente collegato al percorso di aggiornamento che è proposto come centrale in questo numero di *IsF* (pag.33).

1- Sullo sfondo sostanzialmente orfano di novità terapeutiche che caratterizza l'universo informativo del mondo del farmaco, i dati resi disponibili su una patologia fortemente rilevante in termini di salute pubblica, di diritti dei pazienti, di costi sociali e sanitari come la sclerosi multipla (SM) è certamente un evento importante. La sua sottolineatura in una pubblicazione come *IsF*, non primariamente orientata ad ambiti "specialistici", era ed è dunque dovuta. Fa parte tuttavia degli obblighi di una strategia di informazione intesa come aggiornamento culturale e non solo come bussola fattuale sui nuovi prodotti, mettersi all'ascolto di questo "caso sentinella" per trarne indicazioni più generali.

2- Il take-home-message tecnico (su cui anche la letteratura citata concorda) dice: *"il passo in avanti è importante, ma c'è molto da fare ancora"*. Conclusione ragionevole. E la variabilità registrativa applicata alle due molecole da parte delle competenti autorità sembra essere specchio fedele e responsabile di una situazione aperta che rimanda non solo a considerazioni "scientifiche", o

a discussioni sulle diverse significatività statistiche, ma anche a preoccupazioni (restrittive o espansive: secondo i punti di vista) di mercati, sanitari e finanziari: la novità "paga", ma solo se è pre-pagata dalla mano tutt'altro che invisibile e virtuale dei sistemi sanitari, e/o dalle persone.

3- Uno **sguardo** più attento (N.B.: si vorrebbe insistere su questa capacità-responsabilità del guardare-vedere proposta nella review, privilegiando le immagini rispetto alle parole) rivela di fatto criteri valutativi complementari. "Visti" nella loro fattualità i dati raccontano una storia più articolata e problematica, che è della SM, ma non solo:

a) è stato possibile (obbligato? da chi?) condurre una sperimentazione [anche] contro placebo: le "evidenze" sui farmaci da tempo disponibili e raccomandati ("dovuti"?: per etica o....?) dovevano essere decisamente non così convincenti;

b) il confronto con un trattamento attivo riguarda solo l'interferone: come il top, o l'unica delle evidenze disponibili? e gli altri sono dichiarati-usati come [equivalenti? non-inferiori? irrilevanti?];

c) l'interferone sembra però in uno dei contesti sperimentali avere lo stesso profilo del placebo: il "nuovo" farmaco è migliore del placebo e del principio attivo pre-esistente: storia già vista tante volte dai tempi dei cerebro-stimolanti, agli antidepressivi, agli antidemenza, agli antipsicotici;

d) l'efficacia è misurata con end-points riconosciuti come surrogati, su un tempo sostanzialmente breve (anche se già lungo rispetto ad altri studi), con la scusa che la malattia ha il "grave difetto" di essere troppo lunga (un po' come per le altre cronicità sopra ricordate);

e) si pensa a questo punto che è ragionevole espandere il tempo di osservazione (è di gran moda oggi...): soprattutto per la sicurezza, ma per dare risultati anche di efficacia, tanto da poter promuovere il nuovo farmaco ad essere (almeno da qualche parte), di prima linea;

f) si scopre poi (nella letteratura epidemiologica che è l'unica rappresentativa delle numerosità e delle variabilità delle popolazioni reali) che la storia [naturale? assistenziale? epidemiologica?] raccontata dai database, senza criteri di esclusione e sul lungo periodo (tanto da poter includere le invalidità della vita e non solo delle "misure" di disabilità), è solo molto parzialmente paragonabile a quella dei trial.

4- Sarebbe interessante a questo punto sapere se e con che criteri si dovrebbe fare una meta-analisi capace di produrre evidenze più certe sull'insieme dei farmaci disponibili: magari con logiche e tecniche di net-metanalisi? Per definire prime vs seconde scelte, strategie di switching, ecc? Ma forse è meglio convivere con tante opzioni separate, senza pensare troppo: finché la mano

sapiente del mercato lo ritiene opportuno, e/o dal "paniere" delle ipotesi eziopatogenetiche, tanto grande quanto generico, esca qualche ipotesi di intervento diversamente innovativo, almeno nella sua formulazione molecular-cellulare.

5- Il problema non è solo, né prevalentemente della SM<sup>1,2</sup>. Le "evidenze" registrate, raccomandate, rimborsate, prevalentemente per dare [soprattutto] l'idea che la "ricerca medica" non lascia orfani i bisogni sono parte integrante degli scenari che si vivono (sulle riviste scientifiche, nelle pratiche, negli immaginari dei pazienti). Esempio il caso "scandaloso" della ipertensione polmonare; i trattamenti [net]-metanalizzati diventano complessivamente positivi ed entrano nelle linee guida<sup>3</sup> grazie all'aggiunta di un trial su un farmaco, ritirato "volontariamente" dal mercato da parte del produttore per tossicità epatica; le linee-guida obbediscono alle autorità regolatorie e mettono in guardia sul farmaco, ma questo non scompare dalla metanalisi, cioè dalle "evidenze" complessive sulla logica della "trattabilità" farmacologica della patologia<sup>4</sup>. E se ci fosse bisogno di altro?<sup>5</sup>. Messaggi simili, prodotti con l'adozione di metodologie fatte su misura, sono ben noti (e già largamente evocati su queste pagine) nel campo dell'oncologia: il "difetto" della patologia su cui si interviene è in questo caso non la lunghezza, ma la brevità: tanto da essere "obbligati" a produrre differenze statisticamente significative che hanno la durata di settimane di vita<sup>6</sup>.

6- "Indignatevi!" – da cui sono stati generati gli "indignados" della

Puerta del Sol a Madrid, di Plaza Catalunya a Barcellona, di Parigi, di Atene – era la richiesta pacifica, di buon senso, di stupore di un vecchissimo signore, Stephane Hessel (già giovanissimo componente del gruppo di redazione della Dichiarazione universale dei diritti umani), di fronte al metodico, e metodologicamente legale gioco delle "autorità regolatorie" di chiamare: delinquenti, i migranti; senza diritti di futuro, i giovani precari e disoccupati; esigenza di sicurezza, le violazioni dei diritti umani; leggi di mercato, il mettere alla fame delle popolazioni – aveva invitato, almeno, all'indignazione<sup>7</sup>. E aveva visto l'invito trasformarsi in persone e piazze piene. E l'indignazione integrarsi in un dialogo pacifico con altre proposte e raccomandazioni<sup>8</sup>.

"*Si parva licet componere magnis*", si diceva un tempo, c'è qualcosa di metodologicamente-culturalmente molto simile negli scenari di medicina sopra evocati, rispetto ai quali si richiede in fondo solo di chiamare le cose con il loro nome, e di non giocare ad abbellire cosmeticamente quanto si propone. E' la regola base di ogni informazione (pur sapendo quanto questo principio è da tempo obsoleto, non solo in Italia, che vanta però da anni in questo campo un primato universalmente riconosciuto). Si chiede soprattutto di non giustificare con metodologie legalmente riconosciute la incerta legittimità-normatività delle evidenze.

7- Cambiare metodologia – preferendo la legittimità-visibilità della storia delle persone, alla compliance con la legalità delle procedure – può significare

innovare le regole del gioco. E' successo in Francia con la storia della campagna sul *Mediator*, condotta da alcuni tecnici "indignati" tra cui la rivista *Prescrire*, che non ha portato solo al ritiro del farmaco, ma a mettere in scacco e ad obbligare al cambiamento le "autorità regolatorie". Un piccolo referendum, che aveva end-point, criteri di analisi, attori diversi da quelli dei percorsi regolatori, delle procedure di sorveglianza, delle interpretazioni del principio di precauzione<sup>9</sup>. E' un po' (in grande) la metodologia che la società civile ha applicato, fuori da tutte le attese e le regole che sembravano consolidate, nel referendum sui beni comuni, sull'acqua e sul nucleare, due indicatori di vita, come, in fondo, la salute, e i farmaci per malattie gravi e bisogni inevasi.

8- Le novità appartengono anzitutto allo sguardo, alle attese, alla disponibilità a non ripetere "obbedienze dovute" quando ci sono domande nuove ed aperte. E l'iniziativa "pubblica" dovrà sempre più passare per "**società civili pacificamente indignate-impegnate-referendarie**": chi sa se può essere questa una denominazione dignitosa-accettabile-praticabile per società scientifiche, di specialisti e/o di MMG, in rete, per monitorare bisogni e storie (o v. anche il mini-dossier), confrontarsi sulle discordanze-incertezze, con osservazioni-sperimentazioni collaborative, puntate su problemi e non [solo su] farmaci... E' una ipotesi: nella logica del sottotitolo, è questa la parte decisiva per una metodologia produttrice di evidenze più sostanzialmente innovative.

### Bibliografia

1. Bogild M. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator. *BMJ* 2009; 339:b4677.
2. Scolding N. The multiple sclerosis risk sharing scheme. *BMJ* 2010; 340:1255.
3. Galiè N. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30:394.
4. Galiè N. Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2011; 32:386.
5. Rich S. Future of clinical trials for pulmonary hypertension. *Circulation*

2011; 123:2919.

6. Ballatori E. e Roila F. Buon Anno! *Isf* 2009; 33:137.

7. Hessel S. Indignatevi. Addeditore, 2011.

8. Ingrao P. Indignarsi non basta, Aliberti editore, 2011. Hessel S. Impegnatevi, Salani, 2011.

9. La sintesi mass-mediatica più recente di questa vicenda, che è stata centrale per mesi in Francia, si trova in *Le Monde*, 25-06-2011, con il titolo: 1 à 0 pour les patients contre les laboratoires.

# Alitretinoina

<p><b>Toctino</b></p> <p><i>Basilea Pharmaceutical</i></p> <p>30 capsule molli 10 mg € 616,65 (prezzo ex factory € 414,00)</p> <p>30 capsule molli 30 mg € 616,65 (prezzo ex factory € 414,00)</p> <p>Classe H. Farmaco ospedaliero disponibile in farmacia a carico del cittadino con ricetta limitativa non ripetibile. Su prescrizione di centri ospedalieri e universitari di dermatologia. Monitoraggio intensivo.</p>	<p><b>Indicazioni registrate:</b> <i>Trattamento dell'eczema cronico severo alle mani, resistente al trattamento con potenti corticosteroidi topici. E' più probabile che rispondano al trattamento i pazienti con eczema prevalentemente a carattere ipercheratosico rispetto ai pazienti nei quali è prevalentemente a carattere disidrosico.</i></p> <p><b>Dosaggio:</b> <i>La dose iniziale raccomandata è di 30 mg una volta al giorno. In pazienti che manifestano effetti indesiderati insostenibili può essere valutata una riduzione della dose a 10 mg una volta al giorno.</i></p>
---	---

## Proprietà farmacologiche

L'alitretinoina è un derivato della vitamina A orale registrato tramite procedura di mutuo riconoscimento nel trattamento dell'eczema cronico grave alle mani resistente ai corticosteroidi topici potenti.

I retinoidi svolgono un'azione immunomodulatoria e antiinfiammatoria intervenendo su proliferazione e differenziazione cellulare, apoptosi, angiogenesi e cheratinizzazione. Il meccanismo d'azione dell'alitretinoina nell'eczema cronico non è noto<sup>1</sup>.

L'assorbimento dell'alitretinoina per via orale è variabile; l'assunzione a stomaco pieno ne aumenta in misura rilevante (anche di 4 volte) la biodisponibilità<sup>1</sup>. L'alitretinoina si lega fortemente alle proteine plasmatiche; viene metabolizzata mediante ossidazione nel fegato dagli isoenzimi CYP3A4<sup>1</sup>. L'eliminazione dei metaboliti avviene prevalentemente attraverso le urine e in piccola parte (30%) con le feci. L'emivita dell'alitretinoina non modificata varia da 2 a 10 ore<sup>1</sup>. In uno studio condotto su 32 pazienti, durante un periodo di trattamento da 12 a 24 settimane, la concentrazione di alitretinoina è rimasta stabile e non sono emersi problemi di accumulo<sup>2</sup>.

## Efficacia clinica

La valutazione clinica dell'alitretinoina si basa su un unico studio multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 1.032 pazienti adulti con eczema cronico grave alle mani e segni e sintomi di infiammazione cutanea (eritema e/o vescicole, prurito). I criteri di inclusione prevedevano la mancata risposta o una risposta temporanea al trattamento di 8 settimane con corticosteroidi topici (4 delle quali con i composti più potenti) oppure l'assenza di tollerabilità agli stessi. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:2:2 a placebo o ad alitretinoina 30 mg o 10 mg al giorno per 12-24 settimane<sup>3</sup>. La misura di esito principale era rappresentata dal giudizio globale dei medici (Physicians Global Assessment, PGA) sul grado di miglioramento definito come guarigione completa o parziale delle mani. I pazienti con risposta PGA dopo 12 settimane hanno sospeso il trattamento, mentre gli altri hanno continuato sino a 24 settimane. Entrambe le dosi di alitretinoina si sono dimostrate statisticamente più efficaci del placebo; la dose di 30 mg ha prodotto una risposta più rapida e un tasso di risposta più elevato. A raggiungere l'end point primario (segni/

sintomi eliminati o quasi eliminati) è stato il 47,7% dei pazienti trattati con alitretinoina 30 mg, il 28,5% di quelli trattati con alitretinoina 10 mg e il 16,6% di quelli trattati con placebo. Una guarigione completa delle mani è stata osservata nel 22% dei pazienti nel gruppo alitretinoina 30 mg vs 9,3% nel gruppo 10 mg vs 2,9% nel gruppo placebo. La risposta è stata maggiore nei pazienti con eczema in cui era predominante l'ipercheratosi rispetto al fenotipo prevalentemente disidrosico<sup>3</sup>. In assenza di trattamento, il tempo mediano di recidiva è stato di circa 6 mesi<sup>3</sup>.

Lo studio non ha considerato la qualità di vita tra i criteri di valutazione del trattamento. In realtà questo rappresenta un aspetto importante poiché l'eczema alle mani nelle sue forme più gravi ha un impatto fortemente negativo sulla condizione psicologica, l'attività lavorativa e le relazioni sociali del paziente.

Un altro studio ha esaminato l'efficacia di un secondo ciclo di trattamento nei pazienti che avevano risposto nello studio precedente e che erano successivamente recidivati<sup>4</sup>. I pazienti (n=117) sono stati randomizzati alla stessa dose che avevano assunto inizialmente (10 o 30 mg al giorno) o a placebo per 12-24 settimane. La risposta totale (mani guarite/quasi guarite) è stata rispettiva-

mente dell'80% e 48% nei pazienti che avevano ricevuto nuovamente alitretinoina 30 mg e 10 mg *contro* 8% e 10% nei pazienti trattati con placebo.

### Effetti indesiderati

Il profilo di tollerabilità della alitretinoina è in linea con quello degli altri derivati della vitamina A. L'effetto indesiderato più frequente è stato il mal di testa (20% con 30 mg, 11% con 10 mg) che ha indotto parte dei pazienti (4,2% e 1,4%) a sospendere il trattamento<sup>3</sup>. Altre reazioni avverse sono state vampate di calore (5,9% con 30 mg, 1,6% con 10 mg) e alterazioni dei parametri ematici consistenti in un aumento dei trigliceridi (35,4% con 30 mg, 17% con 10 mg) e del colesterolo (27,8% con 30 mg, 16,7% con 10 mg), diminuzione del TSH (8,4% con 30 mg, 6% con 10 mg) e del T4 libero (10,5% con 30 mg, 2,9% con 10 mg)<sup>1</sup>. Queste reazioni avverse sono risultate reversibili e dose-dipendenti.

Come gli altri retinoidi, l'alitretinoina è associata a effetti psichiatrici quali depressione, cambiamenti di umore e ideazione suicida; mialgia, artralgia, secchezza della cute e delle mucose; ipertensione endocranica, fotosensibilizzazione, aumento delle transaminasi<sup>1</sup>. In studi sull'animale, sono stati inoltre osservati effetti-disturbi della spermatogenesi e lesioni degenerative dei testicoli che potrebbero compromettere la fertilità nel maschio<sup>1</sup>.

Uno studio in aperto ha valutato la tollerabilità di 30 mg al giorno di alitretinoina in 249 pazienti adulti con eczema grave alle mani non re-

sponsivo ai corticosteroidi<sup>5</sup>. Nell'arco di 24 settimane (la durata dello studio), nel 16,5% dei pazienti si è resa necessaria una riduzione della dose e nel 15,7% la comparsa di effetti indesiderati, soprattutto cefalea, ha portato alla sospensione del trattamento<sup>5</sup>.

### Gravidanza

L'alitretinoina è un retinoide e di conseguenza è un potente teratogeno: la gravidanza rappresenta una controindicazione assoluta al trattamento<sup>1</sup>.

### Avvertenze

La prescrizione dell'alitretinoina rientra nell'ambito di un Programma specifico di Prevenzione della Gravidanza. Prima dell'adozione dei metodi contraccettivi, l'RCP raccomanda di eseguire, dietro supervisione medica, un test di gravidanza nei primi 3 giorni del ciclo mestruale e di registrarne la data e il risultato<sup>1</sup>. Le donne in età fertile devono usare preferenzialmente due metodi di contraccezione complementari (compreso un metodo di barriera)<sup>1</sup>; la contraccezione va iniziata un mese prima dell'inizio del trattamento, va mantenuta per tutta la durata del trattamento e deve proseguire per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento. Inoltre, le prescrizioni di alitretinoina devono essere limitate a 30 giorni di trattamento e la prosecuzione della terapia necessita di una nuova prescrizione (subordinata alla esecuzione

di un test di gravidanza). L'esperienza con l'isotretinoina ha dimostrato che tutte queste rigorose misure preventive possono non essere sufficienti ad escludere il rischio di gravidanza<sup>6</sup>, per cui occorre soppesare attentamente la possibilità di impiegare l'alitretinoina nelle donne in età fertile.

L'alitretinoina intensifica gli effetti dei raggi UV, pertanto i pazienti devono evitare una esposizione prolungata alla luce solare.

### Interazioni

L'alitretinoina è metabolizzata dal citocromo CYP3A4 e può interagire con farmaci inibitori o induttori dell'enzima come il ketoconazolo e la simvastatina<sup>1</sup>. L'uso concomitante di alitretinoina (e di altri retinoidi sistemici) e di tetracicline va evitato perché è stato associato a casi di ipertensione endocranica benigna<sup>1</sup>.

L'iperico (erba di San Giovanni) può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ed espone le pazienti al rischio di gravidanza<sup>1</sup>. Non sono state invece osservate interazioni farmacocinetiche quando l'alitretinoina è stata somministrata insieme al contraccettivo orale contenente etinilestradiolo e norgestimato<sup>7</sup>.

### Costo

Il costo di un trattamento mensile con alitretinoina è di € 616,65 a carico del cittadino e di € 414 per le strutture sanitarie pubbliche.

L'alitretinoina è un derivato orale della vitamina A (retinoide). Secondo i risultati dell'unico studio disponibile, è in grado di attenuare i segni e i sintomi dell'eczema cronico grave alle mani, ma non se ne conosce l'impatto sulla qualità di vita del paziente. La cefalea è l'effetto indesiderato più frequente e talora invalidante. L'alitretinoina può rappresentare l'ultima risorsa terapeutica nei pazienti che non ottengono alcun miglioramento con i corticosteroidi topici più potenti o che non li tollerano. La scelta di impiegare la alitretinoina nelle donne in età fertile deve essere attentamente soppesata: il farmaco è teratogeno e l'esperienza con un altro retinoide orale (isotretinoina) ha dimostrato che tutte le rigorose misure del programma specifico di prevenzione possono non essere sufficienti ad escludere il rischio di gravidanza.

**Bibliografia**

1. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report 1. Tootino. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
2. Schmitt-Hoffmann AH et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36 Suppl. 2:29-34.
3. Ruzicka T et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Br J Dermatol* 2008; 158:808-17.
4. Bissonette R et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients

- with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2010; 162:420-6.
5. Dirschka T et al. An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36:149-54.
  6. Garcia-Bournissen F et al. Fetal exposure to isotretinoin. *Reprod Toxicol* 2008; 25:124-8.
  7. Schmitt-Hoffmann AH et al. Influence of alitretinoin on pharmacokinetics of the oral contraceptive ethinyl estradiol/norgestimate. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36 Suppl.2:4-11.

# Colistimetato

<p><b>Promixin</b>                      <b>Profile Pharma Limited</b></p> <p>30 flaconcini contenenti 1 milione di Unità Internazionali (UI) di colistimetato in polvere per soluzione € 382,5 (prezzo ex factory)</p> <p>Classe C. Su prescrizione di centri ospedalieri di specialisti (internista, infettivologo, pneumologo, pediatra).</p>	<p><b>Indicazioni registrate:</b> <i>Trattamento per nebulizzazione di colonie e infezioni polmonari dovute a Pseudomonas aeruginosa sensibile in pazienti con fibrosi cistica.</i></p> <p><i>Deve essere prestata attenzione alla linea guida ufficiale riguardante l'uso appropriato di agenti antibatterici.</i></p> <p><b>Dosaggio:</b> <i>Bambini al di sopra dei 2 anni e adulti 1-2 milioni di unità due o tre volte al giorno.</i></p>
---	--

## Proprietà farmacologiche

Il colistimetato sodico (o colistina metansulfonato) è un pro-farmaco della colistina già disponibile sotto forma di soluzione per infusione endovenosa (*Colimicina*). La nuova preparazione è stata registrata tramite procedura di mutuo riconoscimento nel trattamento inalatorio delle infezioni polmonari da *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti con fibrosi cistica. Anche se non autorizzata, la preparazione iniettiva è stata sinora impiegata con questa modalità di somministrazione<sup>1</sup>. La colistina è un antibiotico polimixino attivo nei confronti di molti batteri aerobi Gram-negativi gravato da una tossicità neurologica e renale dose-dipendente. L'attività battericida deriva dalla modificazione della permeabilità della membrana cellulare. L'assorbimento gastrointestinale del colistimetato è trascurabile, pertanto è improbabile che la quo-

ta di farmaco che si deposita a livello faringeo dopo l'inalazione della soluzione nebulizzata possa entrare nel circolo sistemico. L'assorbimento che segue l'inalazione polmonare, pur nell'ambito della variabilità legata soprattutto al sistema di nebulizzazione, è spesso al di sotto del limite di rilevazione quantitativa<sup>2</sup>. Uno studio effettuato su pazienti affetti da fibrosi cistica ha dimostrato che il colistimetato non è determinabile nelle urine (la principale via di eliminazione dopo iniezione endovenosa) dopo l'inalazione di 1 milione di UI due volte al giorno per 3 mesi<sup>2</sup>. Il colistimetato va utilizzato con un dispositivo fornito dalla ditta produttrice che sfrutta il sistema I-neb ADD (Adaptive Aerosol Delivery). Diversamente dai nebulizzatori tradizionali che funzionano con un meccanismo di erogazione continua, questo inalatore rilascia il farmaco solo al momento dell'atto inspiratorio. Tarato ad un flusso massimo di 20 litri/minuto, riduce

la variabilità interindividuale della dose inalata e consente la deposizione di una quota maggiore di farmaco a livello degli alveoli polmonari, evitandone la dispersione nell'ambiente<sup>3</sup>.

## Efficacia clinica

La fibrosi cistica è una malattia ereditaria rara determinata dalla mutazione del gene che codifica una proteina associata alla membrana chiamata regolatrice di conduttanza transmembranica della fibrosi cistica (CTFR). L'impatto maggiore di questo difetto genetico si riscontra a livello dei polmoni, dove secrezioni bronchiali abnormemente spesse causano una ostruzione diffusa delle vie aeree di piccolo calibro a cui si associano infezioni batteriche e infiammazione cronica. Questo quadro tende inevitabilmente ad aggravarsi portando ad un progressivo deficit della funzione

polmonare, insufficienza respiratoria e morte prematura. Il batterio più frequentemente responsabile della infezione cronica è lo *P. aeruginosa*. La sua acquisizione precoce comporta un declino più rapido della funzionalità polmonare e una minore aspettativa di vita. Da qui la necessità di un monitoraggio microbiologico permanente e l'eradicazione del microrganismo onde evitare l'instaurarsi di una infezione cronica. Nel trattamento della prima infezione da *P. aeruginosa* vengono utilizzati la ciprofloxacina orale (5-20 mg/kg 2 volte al giorno per 3-4 settimane) associata alla tobramicina o alla colistina per aerosol<sup>4-6</sup>. Quando l'infezione diventa cronica (=coltura positiva in 2 o più occasioni nell'arco di 6 mesi), si impiegano la tobramicina (300 mg per 2/die) o il colistimetato (1-3 mil. UI per 2/die) per via inalatoria in cicli di trattamento della durata di 28 giorni<sup>6</sup>.

### Prima infezione

Una revisione della Cochrane ha valutato l'efficacia degli antibiotici nella eradicazione dello *P. aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica<sup>7</sup>. Due studi randomizzati, controllati, hanno riguardato il trattamento della prima infezione. Il primo, realizzato su 26 bambini di età compresa tra 2 e 9 anni, ha confrontato il colistimetato per aerosol (1 mil. UI 2 volte al giorno) associato alla ciprofloxacina orale (250-750 mg 2 volte al giorno) con placebo somministrati per 3 settimane<sup>8</sup>. La combinazione colistimetato più ciprofloxacina ha ridotto in misura significativa l'incidenza di infezione cronica da *P. aeruginosa* rispetto al non trattamento: dopo 24 mesi, i bambini con colonizzazione cronica sono risultati 2 su 14 nel gruppo in trattamento attivo e 7 su 12 nel gruppo placebo.

Nel secondo studio, 26 bambini (età mediana 9 anni) sono stati randomizzati a tobramicina (300 mg 2 volte al giorno) per 28 giorni o a colistimetato (2 mil. UI 2 volte al giorno) + ciprofloxacina orale (10 mg/kg 3 volte al giorno) per 3 mesi<sup>9</sup>. A 6 mesi, colture positive per *P. aeruginosa* a livello dell'espettorato e delle secrezioni orofaringee sono state

rilevate in 3 bambini su 10 trattati con l'associazione colistimetato/ciprofloxacina e in 8 bambini su 16 trattati con tobramicina. Il numero di pazienti coinvolti è stato troppo piccolo per poter stabilire delle differenze tra i due trattamenti.

La revisione conclude che non vi sono sufficienti evidenze per affermare quale strategia antibiotica debba essere utilizzata per la eradicazione della infezione iniziale da *P. aeruginosa*<sup>7</sup>.

### Infezione cronica

In una seconda revisione della Cochrane che ha preso in esame il trattamento soppressivo protratto nel tempo, 3 studi randomizzati, controllati hanno riguardato il colistimetato per aerosol<sup>10</sup>.

Il primo ha confrontato il colistimetato (1 mil. UI) con la tobramicina (300 mg), entrambi somministrati 2 volte al giorno per 4 settimane, in 115 pazienti con fibrosi cistica di età media pari a 20 anni<sup>11</sup>. Al termine del trattamento, solo la tobramicina ha prodotto un miglioramento della funzionalità polmonare (FEV<sub>1</sub>) che rappresentava la misura di esito principale (6,7% vs 0,37%).

Nel secondo studio, 40 ragazzi (età media 14 anni) con infezione cronica da *P. aeruginosa* sono stati trattati con colistimetato (1 mil. UI 2 volte al giorno) o con placebo (soluzione fisiologica) per 3 mesi<sup>12</sup>. A completare il ciclo di trattamento previsto è stato un maggior numero di pazienti del gruppo colistimetato (18 vs 11). Il colistimetato si è dimostrato superiore al placebo nei punteggi relativi a sintomi clinici, indici di infiammazione e mantenimento della funzionalità polmonare. In termini di parametri respiratori, FEV<sub>1</sub> e FVC si sono ridotte dell'11% e 7% nel gruppo colistimetato e del 17% e 18% nel gruppo placebo. In nessun paziente si è ottenuta l'eradicazione dello *P. aeruginosa*.

Nel terzo studio, pubblicato solo sotto forma di abstract (n=14), il colistimetato, 1 mil. UI 2 volte al giorno per 6 mesi, ha migliorato la funzionalità respiratoria rispetto al placebo in misura statisticamente significativa, senza tuttavia modificare il ricorso agli antibiotici per

trattare le riacutizzazioni<sup>13</sup>.

Secondo gli autori della revisione, il trattamento con un antibiotico per via inalatoria (con prove più solide a favore della tobramicina) migliora la funzione polmonare e riduce le riacutizzazioni, ma non è possibile stabilire quali vantaggi comporti in termini di qualità e aspettativa di vita<sup>10</sup>.

Uno studio di coorte ha valutato l'efficacia di 30 mg (900.000 UI) e 75 mg (2,25 mil. UI) di colistimetato 2 volte al giorno in 101 bambini/ragazzi (0-18 anni) con infezione intermittente da *P. aeruginosa*<sup>14</sup>. Lo studio ha confrontato un gruppo di controllo retrospettivo (81 pazienti trattati con 30 mg) con un gruppo prospettico (20 pazienti trattati con 75 mg) per la durata di 3 settimane seguite da altri 3 mesi in caso di mancata eradicazione dello *P. aeruginosa*. Le due dosi di colistimetato hanno prodotto lo stesso tasso di eradicazione sia dopo 28 giorni (55,1% vs 55% con 75 mg) che dopo 3 mesi di trattamento (50% vs 52,6%). Il 50% dei pazienti che avevano ottenuto l'eradicazione dopo 28 giorni, a distanza di quasi 6 mesi ha manifestato una nuova infezione. In termini di funzionalità polmonare, le due dosi di colistimetato hanno migliorato soltanto la FVC.

## Effetti indesiderati

I dati relativi alla tollerabilità del colistimetato sono piuttosto scarsi. Secondo l'RCP, gli eventi avversi più comuni sono la tosse e il broncospasmo (indicato dall'oppressione al petto rilevabile da una diminuzione del FEV<sub>1</sub>) che interessano circa il 10% dei pazienti<sup>2</sup>.

Nello studio di confronto con la tobramicina, la percentuale di pazienti con almeno un effetto indesiderato è stata del 64,2% nel gruppo tobramicina e del 50% nel gruppo colistimetato<sup>11</sup>; quelli gravi sono stati 15,1% vs 11,3%. Nei pazienti trattati con tobramicina sono risultati più frequenti la faringite (13,2% vs 4,8%) e i casi di reattività respiratoria (riduzione > 10% del FEV<sub>1</sub> nei 30 minuti dopo la ne-



bulizzazione), mentre nei pazienti trattati con colistimetato hanno avuto una incidenza maggiore la tosse (17,7% vs 9,4%) e la dispnea (11,3% vs 9,4%)<sup>11</sup>.

## Avvertenze

Poiché il colistimetato può indurre broncospasmo, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) consiglia di somministrare un broncodilatatore prima della nebulizzazione<sup>2</sup>. L'iperreattività bronchiale in risposta al farmaco si può sviluppare anche a seguito di un uso

prolungato nel tempo e viene raccomandato un controllo del FEV<sub>1</sub> prima e dopo il trattamento durante le visite mediche ordinarie<sup>2</sup>.

La polvere di colistimetato va sciolta in acqua per preparazioni iniettabili o in una miscela 50:50 di acqua per preparazioni iniettabili e soluzione fisiologica. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere usata immediatamente<sup>2</sup>. La soluzione non utilizzata rimanente all'interno del nebulizzatore va gettata dopo il trattamento<sup>2</sup>. Il colistimetato è una miscela di polipeptidi, principalmente di polimixine E<sub>1</sub> ed E<sub>2</sub>. Dopo ricostituzione della polvere in soluzione acquosa, il co-

listimetato tende a convertirsi rapidamente nella forma attiva (più del 60% dopo 48 ore alla temperatura di 37 °C<sup>15</sup>) contenente un componente (polimixina E<sub>1</sub>) che può causare distress respiratorio potenzialmente fatale<sup>16</sup>.

## Costo

Un ciclo di trattamento di 28 giorni con colistimetato (1 mil. UI per 2/die) ha un costo di 714 euro. Un analogo trattamento con tobramicina (300 mg per 2/die, *Tobi*) ha un costo di 1.352 euro.

*Promixin* è una formulazione di colistina registrata nel trattamento per nebulizzazione delle colonie e delle infezioni polmonari sostenute da *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti con fibrosi cistica. Anche se priva dell'indicazione, l'attuale preparazione iniettabile è stata sinora utilizzata per via inalatoria in questo contesto clinico. La novità è legata più al tipo di erogatore fornito che, rilasciando il farmaco solo al momento dell'atto inspiratorio, riduce la variabilità interindividuale della dose inalata e consente la deposizione di una quota maggiore di farmaco a livello degli alveoli polmonari.

## Bibliografia

1. Polimixine. Agenzia Italiana del Farmaco. *Guida all'uso dei Farmaci*. Anno 2008, n. 5 pag 124 e 384.
2. *Promixin*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
3. Nikander K et al. Mode of breathing-tidal or slow and deep-through the In-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) system affects lung deposition of (99m) Tc-DTPA. *J Aerosol Med Pulm Drug Delivery* 2010; 23 Suppl.1:S37-43.
4. Borowitz D et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155:S73-93.
5. Medicines for Children. Royal College of Paediatrics and Child Health, London 2003.
6. Canton R et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:690-703.
7. Langton Hewer, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. No:CD004197.
8. Valerius NH et al. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 2001; 338:725-6.
9. Proesmans M et al. Eradication of recent *Pseudomonas aeruginosa* isolation: TOBI versus colistin/ciprofloxacin [abstract]. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7 (Suppl. 2):S64.
10. Ryan G et al. Inhaled antibiotics for long term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3. No CD001021.
11. Hodson ME et al. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistina in cystic fibrosis. *Eur Resp J* 2002; 20:658-64.
12. Jensen T et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19:831-8.
13. Day AJ et al. Evaluation of inhaled colomycin in children with cystic fibrosis [abstract]. Proceedings of the 10th International Cystic Fibrosis Congress; 1988 March 5-10. Sydney.
14. Brochet MS et al. Comparative efficacy of two doses of nebulized colistimethate for the eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Can Respir J* 2007; 14:473-9.
15. Li J et al. Stability of colistin and colistin methansulphonate in aqueous media and plasma as determined by high performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1364-70.
16. McCoy KS. Compounded colistimethate as possible cause of fatal acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357:2310-11.

# Indacaterolo

<b>Onbrez Breezhaler</b>	<b>Novartis Pharma</b>	<b>Indicazioni registrate:</b> terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).  <b>Dosaggio:</b> inalazione del contenuto di una capsula da 150 mcg una volta al giorno, alla stessa ora. 300 mg (dose massima) hanno dimostrato di fornire un ulteriore beneficio clinico per quanto riguarda la dispnea, nei pazienti con BPCO grave.
30 capsule 150 mcg	€ 35,75	
30 capsule 300 mcg	€ 35,75	
Classe A		

## Proprietà farmacologiche

L'indacaterolo è un nuovo beta<sub>2</sub>-stimolante in polvere a lunga durata d'azione registrato tramite procedura centralizzata europea nella terapia broncodilatatrice di mantenimento nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)<sup>1</sup>.

Gli effetti farmacologici dei beta<sub>2</sub>-agonisti sono attribuibili alla stimolazione dell'adenilciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione dell'adenosin-trifosfato (ATP) in adenosin-monofosfato ciclico (AMP): i più alti livelli di AMP inducono un rilassamento della muscolatura liscia bronchiale.

Somministrato per via inalatoria una volta al giorno indifferentemente mattina o sera, l'indacaterolo è in grado di mantenere una broncodilatazione efficace per 24 ore<sup>2-4</sup>. L'inizio di azione è rapido (entro 5 minuti dall'inalazione) con un aumento del FEV<sub>1</sub> di 120-130 ml rispetto al basale, paragonabile a quello osservato con tiotropio<sup>3</sup> e formoterolo<sup>4</sup>. Il dispositivo di inalazione Onbrez Breezhaler, fornito con ogni nuova confezione, è semplice da usare e non necessita di coordinazione mano-inspirazione<sup>5</sup>. La capsula è trasparente e consente di verificare l'avvenuta erogazione del farmaco in polvere.

## Efficacia clinica

La BPCO è una malattia caratteriz-

zata da una ostruzione progressiva al flusso aereo non completamente reversibile. E' sempre stata considerata una combinazione di enfisema e bronchite cronica, anche se in alcuni soggetti può essere presente una sola di queste condizioni. La prevalenza aumenta proporzionalmente con l'età. Il primo approccio terapeutico si basa sulla riduzione dei fattori di rischio, in particolare il fumo che è la causa principale: smettere di fumare rappresenta l'unica misura efficace per rallentare il declino della funzionalità polmonare. I farmaci disponibili sono in grado di migliorare i sintomi e la qualità della vita, aumentare la tolleranza allo sforzo e ridurre le riacutizzazioni, ma nessuno si è dimostrato efficace nel modificare il progressivo peggioramento della funzione respiratoria<sup>5</sup>. Il criterio che guida l'impostazione terapeutica è la compromissione della FEV<sub>1</sub> (volume espiratorio massimo nel primo secondo, misurato con una spirometria dopo la somministrazione di un broncodilatatore). Nella BPCO di grado lieve (FEV<sub>1</sub> > 80% del predetto), il farmaco di prima scelta è un broncodilatatore a breve durata d'azione da inalare al bisogno: un antimuscarinico come l'ipratropio o un beta<sub>2</sub>-stimolante come il salbutamolo<sup>6</sup>. Quando la malattia si aggrava e i sintomi diventano permanenti, ai broncodilatatori da usare al bisogno, si aggiunge una terapia regolare con un broncodilatatore a lunga durata d'azione per

via inalatoria (salmeterolo o formoterolo).

Il dossier di valutazione EMA dell'indacaterolo comprende quattro studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco, uno verso placebo, tre verso un broncodilatatore a lunga durata d'azione (formoterolo, salmeterolo e tiotropio)<sup>1,7-10</sup>. I pazienti coinvolti, ex-fumatori o fumatori correnti (più del 40%), avevano una età mediana di 64 anni e una BPCO di grado moderato-grave secondo le linee-guida del GOLD (FEV<sub>1</sub> compreso tra 30% e 80%). Durante lo studio era consentita la prosecuzione del trattamento col corticosteroide inalatorio se in uso prima dell'arruolamento e l'impiego di un broncodilatatore a breve durata d'azione (salbutamolo) al bisogno. In tutti gli studi, la misura di esito principale era rappresentata dal miglioramento della funzionalità polmonare (valutata tramite il FEV<sub>1</sub>) a 12 settimane, indipendentemente dalla durata dello studio (Tabella 1).

Indacaterolo, somministrato alle dosi di 150 e 300 mcg una volta al giorno, ha prodotto un aumento medio di 130-180 ml del FEV<sub>1</sub> rispetto al placebo; variazioni superiori a 120 ml vengono giudicate clinicamente rilevanti. Le differenze in termini di variazioni di FEV<sub>1</sub> tra indacaterolo e confronti attivi (formoterolo, salmeterolo e tiotropio) sono risultate invece più modeste (comprese tra 40 e 100 ml) e,

se pur statisticamente significative, sono ininfluenti sotto il profilo clinico. Questi esiti sono stati inoltre

rilevati a 12 settimane, un periodo di osservazione molto breve. Gli end point secondari degli studi

hanno riguardato le riacutizzazioni della malattia e lo stato di salute del paziente (Tabella 2).

Tabella 1. End point principale: FEV<sub>1</sub> a 12 settimane

Studio	Indacaterolo (150 mcg)	Indacaterolo (300 mcg)	Salmeterolo (50 mcg x2)	Tiotropio (18 mcg)	Formoterolo (12 mcg x2)	Placebo
<b>B2335S<sup>1,7</sup></b>						
FEV <sub>1</sub>	1,46	1,46		1,42		1,28
Differenza vs placebo	0,18 p<0,001	0,18 p<0,001				
Differenza vs tiotropio	0,05 P=0,004	0,04 p=0,01				
<b>B2334<sup>1,8</sup></b>						
FEV <sub>1</sub>		1,48			1,38	1,31
Differenza vs placebo	-	0,17 p<0,001			0,07 p<0,001	
Differenza vs format.	-	0,10 p<0,001				
<b>B23336<sup>1,9</sup></b>						
FEV <sub>1</sub>	1,45		1,39			1,28
Differenza vs placebo	0,17 p<0,001		0,11 p<0,001			
Differenza vs salmet.	0,06 P<0,001					
<b>B2346<sup>1,10</sup></b>						
FEV <sub>1</sub>	1,48					1,35
Differenza vs placebo	0,13 P<0,001					

Tabella 2. End point secondari

Studio	No Pazienti	Durata (sett.)	Farmaco (dose/die)	% giorni senza utilizzo farmaci al bisogno			Riacutizzazioni annuali*			Transition Dyspnoea Index (TDI)		St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)		
					Δ vs confr. Attivo	Δ vs placebo		Δ vs confr. Attivo	Δ vs placebo	Δ vs confr. Attivo	Δ vs placebo	Δ vs confr. attivo	Δ vs placebo	
B2335S <sup>1,7</sup>	1.665	26	Indacaterolo (150 mcg)	56,7%	10,6% p<0,001	14,9% P<0,001	0,5	-0,03	-0,22	<1	<1	-2,3 p<0,01	-3,3 p<0,001	
			Indacaterolo (300 mcg)	57,8%	11,7% p<0,001	16% P<0,001	0,53	0	-0,19	<1	>1 p<0,001	-1,4 NS	-2,4 p<0,01	
			Tiotropio (18 mcg)	46,1%	-	4,3% NS	0,53	-	-0,19	-	<1	-	-	-1 NS
			Placebo	41,8%	-	-	0,72	-	-	-	-	-	-	-
B2334 <sup>1,8</sup>	1.728	52	Indacaterolo (300 mcg)	58,4%	6,3% p<0,001	23,6% P<0,001	0,6	0,04 NS	-0,14 NS	0,29 NS	1 p<0,001	-0,7 NS	-4,7 p<0,001	
			Indacaterolo (600 mcg)	61,4%	9,3% p<0,001	26,6% P<0,001	0,57	0,01 NS	-0,17 NS	0,27 NS	0,98 p<0,001	0,6 NS	4,6 p<0,001	
			Formoterolo (12 mcg x2)	52,1%	-	17,3% p<0,001	0,56	-	-0,18 NS	-	0,71 p<0,01	-	-	-4 p<0,001
			Placebo	34,8%	-	-	0,74	-	-	-	-	-	-	-
B2336 <sup>1,9</sup>	953	26	Indacaterolo (150 mcg)	NR	-	NR	NR	-	-	<1	>1 SS	<4	>4 SS	
			Salmeterolo (50 mcg x2)	NR	-	NR	NR	-	-	-	NR	-	NR	
			Placebo	NR	-	NR	NR	-	-	-	-	-	-	
B2346 <sup>1,10</sup>	416	12	Indacaterolo (150 mcg)	54,6%	-	13,3% p<0,001	NR	-	NS	-	NR	-	4,7 p<0,001	
			Placebo	41,3%	-	-	NR	-	-	-	-	-	-	

NS: statisticamente non significativo. SS: statisticamente significativo. NR: risultato non riportato.

\* Riacutizzazione: comparsa o aggravamento di almeno un sintomo della durata minima di 3 giorni richiedente una modifica del trattamento o l'ospedalizzazione del paziente.

L'attenuazione dei sintomi è stata valutata misurando la dispnea con il Transition Dyspnoea Index (TDI) corrispondente alla somma dei punteggi relativi al bisogno funzionale valutato su una scala da -9 (bisogno massimale) a 9; una variazione di 1 unità viene ritenuta rilevante dal punto di vista clinico. L'entità della risposta è risultata statisticamente e clinicamente significativa rispetto al placebo, ma modesta e clinicamente irrilevante rispetto agli altri farmaci di confronto.

Il St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) è una scala di autovalutazione della qualità di vita (formata da 50 domande) che va da un minimo di 0 ad un massimo di 100. I risultati indicano che l'indacaterolo è più efficace del placebo, ma solo in due studi la differenza ha raggiunto la significatività clinica (definita come miglioramento di almeno 4 punti). La differenza con tiotropio, formoterolo e salmeterolo ancora una volta è stata modesta e clinicamente irrilevante. L'incidenza delle riacutizzazioni annuali è risultata significativamente più bassa con indacaterolo che con placebo con un rapporto di 0,68 (per 150 mcg) e 0,74 (per 300 mcg) a favore di indacaterolo.

In due studi<sup>7,8</sup>, la percentuale di giorni senza utilizzo di farmaci al bisogno è stata superiore con indacaterolo rispetto al tiotropio (in media 57% vs 46%) e al formoterolo (in media 60% vs 52%).

### Effetti indesiderati

Negli studi comparativi, durante i primi 6 mesi di trattamento, l'incidenza complessiva degli effetti indesiderati è stata più alta con indacaterolo rispetto ai farmaci di confronto: 12% vs 8,3% con formoterolo vs 10,4% con tiotropio vs 7,9% con placebo<sup>1</sup>. Le reazioni avverse più frequenti osservate nel gruppo indacaterolo rispetto agli altri gruppi sono state la tosse, gli spasmi muscolari, le infezioni del tratto respiratorio superiore, la cefalea e la diarrea<sup>1</sup>. La tosse si è verificata di solito entro 15 secondi dall'inalazione ed è durata generalmente da 5 a 8 secondi<sup>1</sup>; non è risultata di entità tale da indurre il paziente ad interrompere il trattamento, ma la sua incidenza non sembra ridursi col tempo.

Gli effetti cardio- e cerebrovascolari dell'indacaterolo non differiscono

da quelli di formoterolo, salmeterolo e tiotropio<sup>11</sup>. I dati riguardanti oltre 4.600 pazienti con BPCO inclusi negli studi di durata pari a 6 mesi dimostrano che indacaterolo e gli altri broncodilatatori di confronto non aumentano il rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari (infarto miocardico, ictus e morti cardiovascolari) rispetto al placebo<sup>11</sup>. Nei vari studi non sono stati segnalati effetti clinicamente rilevanti sul prolungamento dell'intervallo QT. In un sottogruppo di pazienti monitorato tramite Holter, non sono emerse differenze significative nello sviluppo di aritmie tra i pazienti trattati con indacaterolo e quelli trattati con tiotropio o placebo<sup>7</sup>.

### Costo

Il costo annuo di trattamento con indacaterolo, indipendentemente dal dosaggio, è di 429 euro. Un analogo trattamento con tiotropio (Spiriva Respimat, 5 mcg una volta al giorno) ha un costo di 609 euro, con salmeterolo (es. Serevent Diskus, 50 mcg 2 volte al giorno) è di 401 euro, con formoterolo (generico, 12 mcg 2 volte al giorno) è di 233 euro.

Indacaterolo è un beta<sub>2</sub>-agonista a lunga durata d'azione. Nei pazienti con BPCO non si è dimostrato più efficace dei broncodilatatori long acting (tiotropio, formoterolo e salmeterolo) con cui è stato confrontato nel migliorare i parametri funzionali e i sintomi. Il profilo degli effetti indesiderati è quello tipico dei beta<sub>2</sub>-stimolanti con una maggiore frequenza di tosse post-inalazione e infezioni respiratorie. La monosomministrazione quotidiana non può ritenersi un vantaggio rispetto alle altre alternative terapeutiche disponibili. Il costo è quasi doppio di quello del formoterolo generico.

### Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report (EPAR) for indacaterol (Onbrez Breezhaler). Procedure No EMEA HC/001114. www.ema.europa.eu.
2. Magnussen H et al. Indacaterol once-daily is equally effective dosed in the evening or morning in COPD. *Respir Med* 2010; 104:1869-76.
3. Vogelmeier C et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilatation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Resp Res* 2010; 11:135.
4. Bauwens O et al. 24-hour bronchodilator efficacy of single dose of indacaterol in subjects with COPD: comparison with placebo and formoterolo. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:463-70.
5. Pavkov R et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:2527-33.
6. Broncopneumopatia cronica ostruttiva. Guida all'uso dei farmaci 5. Agenzia Italiana del Farmaco 2008: pag. 60-61.

7. Donohue JF et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:155-62.
8. Dahl R et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta<sub>2</sub>-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65:473-9.
9. Kormann O et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37:273-9.
10. Feldman G et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomized, 12 week study. *BMC Pulm Med* 2010; 10:11.
11. Worth H et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterolo vs formoterolo, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Res Med* 2011; 105:571-9.

## I "solari": qualcosa di più che semplici cosmetici

L'ente regolatorio americano, l'FDA, ha recentemente annunciato una significativa modifica delle modalità di etichettatura dei prodotti solari, volta da una parte a spingere il mercato verso prodotti che incontrano moderni standard di efficacia e sicurezza e dall'altra ad orientare i consumatori ad una scelta più consapevole ed un impiego corretto: i filtri solari dovranno superare test sulla protezione non solo dai raggi UVB, ma anche UVA e solo i prodotti con SPF maggiore di 15 e con copertura ad ampio spettro potranno riportare la dicitura "se impiegato secondo le istruzioni e assieme ad altre misure di protezione dal sole, riduce il rischio di cancro della pelle e di invecchiamento cutaneo precoce".

I prodotti inoltre dovranno riportare istruzioni per un corretto impiego e non potranno essere etichettati come impermeabili all'acqua (water proof), ma come resistenti all'acqua (water resistant), precisandone la durata. Considerato il ruolo che un'adeguata protezione solare riveste nella prevenzione del cancro della pelle, un'analogia modifica dell'etichettatura sarebbe auspicabile anche per i prodotti solari presenti sul mercato italiano.

# Protettivi solari: per dissipare qualche dubbio

L'estate è ormai arrivata e molti si rivolgono alla farmacia per acquistare un protettivo solare adeguato. Ecco qualche puntualizzazione per dissipare eventuali dubbi.

a cura della Redazione

## UVA e UVB: quali differenze?

La radiazione ultravioletta del sole ha due componenti principali: gli UVA (95%), con una lunghezza d'onda tra 315 e 400 nm, e gli UVB (5%) tra 280 e 315 nm. Gli UVA sono ritenuti responsabili dell'invecchiamento cutaneo e gli UVB dell'eritema [che in effetti è dovuto per l'80% a queste radiazioni]. Entrambi i tipi di radiazioni, comunque, danneggiano la pelle e possono causare tumori cutanei. I lettini e le lampade abbronzanti emettono principalmente radiazioni UVA, con un'intensità che può essere 10-15 volte maggiore di quella del sole di mezzogiorno. Gli UVA passano anche attraverso il vetro (es. parabrezza dell'auto), che invece blocca gli UVB.

## Protezione solare: verso gli UVA o gli UVB?

Il fattore di protezione solare (SPF-Sun protection factor) è un numero che indica la protezione offerta da un protettivo solare nei confronti della comparsa dell'eritema: fornisce cioè una indicazione di quanto tempo impiega la cute protetta a sviluppare eritema in risposta ai raggi UV rispetto alla cute non protetta. Di fatto rappresenta la frazione eritematogena di luce UV che penetra attraverso il filtro solare: ad esempio un filtro con SPF 15 significa che lascia passare 1/15 della frazione eritematogena. Essendo gli UVB la frazione erite-

matogena della luce ultravioletta, l'SPF indica primariamente il grado di protezione nei confronti degli UVB. I protettivi solari in commercio associano in genere differenti filtri UV per ottenere una copertura ad ampio spettro, anche verso gli UVA, ma nessun protettivo solare è in grado di filtrare tutte le radiazioni UV, quindi nessun prodotto protegge in modo completo. La definizione di "schermo totale" non è perciò corretta. La protezione nei confronti degli UVA, inoltre, ancora oggi non è espressa secondo uno standard internazionale. Nel Regno Unito si usa ad esempio un sistema di classificazione a stelle (chiamato "Boots star rating System"), che indica il rapporto di protezione UVA/UVB, non riconosciuto in altri paesi.

## Fattore di protezione: più alto è meglio è?

All'aumentare del fattore di protezione si riduce la frazione di fotoni UV eritematogeni che raggiunge la pelle. Pertanto, ad un SPF più alto corrisponde una maggiore protezione. La differenza purtroppo non è però così rilevante come si sarebbe portati a pensare: ad esempio non significa che un protettivo con un SPF 30 protegga il doppio di uno con SPF 15, ma semplicemente che il primo lascia passare circa il 3% della frazione eritematogena della luce ultravioletta (1/30) e ne blocca perciò il 97% mentre il

## Area Farmacia

secondo ne lascia passare circa il 7% (1/15) e ne blocca il 93%. Così se prendiamo un SPF 50 ne lascia passare il 2% (1/50) e ne blocca il 98%. I protettivi con fattore di protezione alto proteggono di più, ma non molto di più. Inoltre va tenuto presente che la protezione reale fornita da uno schermo è condizionata dalla quantità di prodotto applicata. L'SPF viene determinato in un test di laboratorio condotto applicando quantità di prodotto pari a 2mg/cm<sup>2</sup> (ciò significa che per cospargere tutto il corpo occorrono mediamente circa 35 ml di prodotto!), quantità ben lontane dalle reali condizioni d'impiego. Pertanto gli schermi solari, nelle quantità che vengono applicate sulla cute nelle reali condizioni d'uso, forniscono un grado di protezione molto inferiore a quello indicato in etichetta. D'altro canto, l'applicazione di quantità pari a quelle dei test sarebbe poco confortevole oltre che piuttosto costosa (una confezione da 200 ml basterebbe per circa 5 applicazioni in tutto il corpo). Per compensare, alcuni dermatologi raccomandano di fare 2 applicazioni successive (una 15-30 minuti prima di esporsi al sole e l'altra 15-30 minuti dopo l'inizio dell'esposizione) oppure di non utilizzare mai un SPF inferiore a 30, verificando che protegga anche nei confronti degli UVA. In base a queste considerazioni sarebbe auspicabile che i test per l'SPF venissero realizzati in condizioni più simili a quelle reali, così da rendere l'SPF un fattore più utile e predittivo!

### **I protettivi solari riducono il rischio di cancro alla pelle?**

L'esposizione alle radiazioni sia del sole che delle lampade abbronzanti è un fattore di rischio per l'insorgenza di tutti i tipi di cancro alla pelle. Le radiazioni UV interagiscono coi cromofori (componenti molecolari che assorbono la luce visibile o i raggi UV) e sono in grado di danneggiare il DNA, l'RNA, le proteine e i lipidi. L'effetto immediato di questa azione è l'eritema ("scottatura solare"), mentre con l'esposizione prolungata si produce un invecchiamento della pelle (ruvidità e raggrinzimento) e si ha il

rischio di carcinogenesi. I tre principali tipi di tumori cutanei sono rappresentati dal melanoma maligno, dal carcinoma basocellulare e dal carcinoma a cellule squamose (o spinocellulare). Il melanoma, pur rappresentando meno del 5% di tutti i tumori della pelle, è la forma a più elevata mortalità. La sua incidenza è in costante crescita soprattutto nella popolazione giovane ed è correlata all'esposizione al sole, in particolare alle ustioni solari: dati epidemiologici indicano che 5 ustioni solari in un decennio triplicano il rischio di malattia! Gli studi disponibili dimostrano che l'impiego di protettivi solari è efficace nel prevenire il carcinoma a cellule squamose, mentre le evidenze non sono concordi sulla capacità di prevenire il carcinoma basocellulare o il melanoma. Perciò i consigli per promuovere la prevenzione del cancro della pelle dovrebbero tendere non solo ad aumentare l'uso di protettivi solari, ma soprattutto a migliorare il livello di attenzione e le precauzioni nei confronti dell'esposizione al sole. I filtri non devono spingere a rimanere al sole più a lungo di quanto si farebbe normalmente. Le misu-

Lo studio principale che ha valutato l'efficacia dei protettivi solari è un ampio studio controllato della durata di 4 anni e mezzo, condotto in Australia su 1621 soggetti di età compresa tra i 25 e i 75 anni randomizzati a utilizzare o un protettivo solare con almeno SPF 15 in modo sistematico ogni giorno o a discrezione. Nei soggetti che avevano utilizzato il protettivo secondo protocollo si è avuta una riduzione del 40% dell'incidenza di carcinoma a cellule squamose rispetto a quelli che avevano utilizzato il protettivo a propria discrezione. Lo stesso studio non ha dimostrato alcun effetto sull'incidenza di carcinoma basocellulare, mentre l'incidenza di melanomi primari, pur risultando inferiore non ha però raggiunto la significatività statistica.

re protettive consistenti nell'evitare le ore più calde del mezzogiorno e nel portare indumenti protettivi e un cappello sono cruciali e risultano molto più economiche dei filtri solari.

### **I protettivi solari sono sicuri nei bambini?**

Premesso che fino a 6 mesi i bambini vanno tenuti sempre all'ombra, quando sono più grandicelli vanno protetti con fattori di protezione elevati durante qualsiasi esposizione solare, rinnovando spesso l'applicazione. Nonostante i dubbi espressi da alcuni pediatri sul potenziale assorbimento sistemico degli ingredienti del protettivo solare in particolare nei più piccoli, a causa della maggiore permeabilità cutanea e dell'elevato rapporto superficie corporea-volume, finora non è stato identificato nel bambino alcun effetto indesiderato derivante dall'esposizione sistemica ai protettivi solari.

### **I protettivi solari riducono l'effetto del sole sulla produzione di vitamina D?**

L'esposizione alle radiazioni ultraviolette di lunghezza d'onda al di sotto dei 315 nm (UVB) stimola la sintesi di vitamina D a livello della pelle. Poiché i protettivi solari assorbono le radiazioni UVB si potrebbe pensare che un loro uso regolare possa portare ad una ridotta sintesi della vitamina. In effetti è dimostrato che un protettivo con fattore di protezione 15 riduce del 99% la sintesi di vitamina D. Tuttavia, poiché per assicurare una adeguata formazione di vitamina D è sufficiente un'esposizione breve (es. 15 minuti 2-3 volte la settimana e leggermente di più per persone con pelle più scura) anche di aree del corpo limitate come mani, braccia, viso o schiena, questa eventualità, nelle normali condizioni d'uso dei protettivi solari, è del tutto improbabile.

### **Un'abbronzatura di base prima della vacanza protegge la pelle?**

Alcuni pensano che partire per le vacanze già un po' abbronzati consenta di evitare le scottature e renda superfluo il ricorso ai protet-

tivi solari. Questo "escamotage", promosso come abbronzatura "pre-vacanze" è tutt'al più equivalente ad un fattore di protezione 3-4, quindi non solo offre una pro-

#### Novità sulle lampade abbronzanti

Nel 2009 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato i dispositivi che emettono radiazioni UV per l'abbronzatura artificiale come cancerogeni per l'uomo (gruppo I). Un recente Decreto dei Ministeri della Salute e dello Sviluppo Economico sugli apparecchi elettromeccanici per uso estetico impone lo stop all'utilizzo di lampade per l'abbronzatura ai minori di 18 anni, donne in gravidanza, soggetti che hanno sofferto o soffrono di neoplasie e che si scottano con facilità a seguito dell'esposizione a raggi solari.

tezione molto bassa, ma induce un falso senso di sicurezza che porta ad utilizzare di meno i protettivi e a prolungare l'esposizione al sole aumentando il rischio di danni al DNA delle cellule cutanee. Lo stesso dicasi in caso di applicazione di "autoabbronzanti". Questi prodotti contengono sostanze come l'eritrosio e il diidrossiacetone (DHA) che reagiscono con la cheratina dello strato corneo della pelle conferendole una colorazione arancio-marrone, indipendente dalla produzione di melanina. Nonostante "colorino" la pelle, è necessario consigliarne l'uso sempre in associazione ai protettivi solari. La maggior parte, infatti, non contiene filtri solari.

#### Chi ha la pelle scura ha bisogno di protettivi solari?

Tutti i fototipi necessitano di protezione dalle radiazioni UV solari e dal rischio cancerogeno ad esse connesso.

#### In conclusione

L'importanza di utilizzare protettivi

solari è fuori discussione. Tuttavia l'uso di filtri solari non deve rappresentare un alibi per una permanenza eccessiva al sole. Limitare comunque l'esposizione, evitando nelle ore più calde del giorno, indossare abitualmente indumenti protettivi, cappello e occhiali da sole sono misure altrettanto importanti, se non di più!

#### Bibliografia di riferimento

- Do sunscreens have a role in preventing skin cancer? *DTB* 2011;49:69-72.
- Lin JS et al. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: Systematic Evidence Review to Update the 2003 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Feb. Report No.: 11-05152-EF-1.
- Prodotti solari rivisitati. *The Medical Letter* 2011; XL:33-34.
- Fryhofer S. A. Staying Sun Safe: Confessions of a Former Tanner. *Marzo 2011 Medscape Internal Medicine* www.medscape.com
- Decreto Interministeriale 12 maggio 2011 <http://www.sviluppoeconomico.gov.it>

# Glucosamina e condroitin solfato nell'osteoartrosi: un aggiornamento

a cura della Redazione

L'osteoartrosi è una condizione cronica in cui si verifica un danno alla cartilagine articolare, alle altre strutture interne all'articolazione e a quelle che la circondano, con infiammazione di entità variabile ma per lo più di modesta entità. L'anca e il ginocchio sono le articolazioni più colpite. Nel trattamento dell'osteoartrosi si ricorre

principalmente agli antinfiammatori non steroidei (FANS), farmaci che notoriamente possono provocare gravi effetti avversi a livello gastrointestinale e cardiovascolare soprattutto se usati a lungo termine.

Per modificare il corso clinico e radiologico della malattia vengono sempre più utilizzati la **gluco-**

## Area Farmacia

**samina e il condroitin solfato**, con un mercato globale che in una decina d'anni è cresciuto di oltre il 60% ed è destinato ad un ulteriore aumento. Sono entrambi costituenti della matrice cartilaginea: la condroitina (utilizzata come solfato) è una macromolecola polisaccaridica altamente idrofila in grado di formare un gel; le sue caratteristiche di idrocolloide contribuiscono a conferire alla cartilagine resistenza alla compressione. La glucosamina è un aminosaccaride, un "mattoncino" costituente i glicosaminoglicani, che sono parte della struttura della cartilagine. La somministrazione per via orale di costituenti cartilaginei nei pazienti con osteoartrosi avrebbe lo scopo di "integrare" la perdita di cartilagine a livello delle articolazioni colpite. Glucosamina e condroitin solfato assunti per via orale vengono parzialmente assorbiti a livello intestinale e sembra che una quota della dose assunta raggiunga le articolazioni.

In Italia la glucosamina solfato è disponibile come specialità medicinale per via orale, anche sotto forma di generico (es. *Dona*, *Glexar*, *Glucosamina Solfato DOC*), dispensabile dietro presentazione di ricetta ripetibile (classe C) con indicazione nelle artrosi primarie e secondarie, lo stesso dicasi per il condroitin solfato, registrato per il trattamento sintomatico dell'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca (es. *Condrosulf*). Sono disponibili inoltre diversi integratori che contengono glucosamina (solfato o cloridrato) e condroitin solfato, generalmente a dosaggi più bassi di quelli presenti nelle specialità soggette a prescrizione medica.

I risultati degli studi clinici randomizzati ad oggi disponibili sull'efficacia clinica di questi "condroprotettori" sembrano indicare nel complesso che la glucosamina solfato, somministrata per via orale alla dose di 1500 mg/die, sia in grado di produrre una modesta riduzione del dolore associato a gonartrosi. I dati tuttavia continuano ad essere contrastanti: gli studi da cui emerge l'efficacia più elevata hanno spesso limiti metodologici come ad esempio una bassa numerosità del campione,

**La metanalisi è una tecnica statistica che permette di combinare i dati di più studi effettuati per rispondere ad uno stesso quesito clinico. Viene utilizzata quando esiste incertezza nella valutazione della efficacia di un trattamento perché i risultati dei singoli studi non sono univoci o per aumentare la precisione della stima dell'effetto.**

mentre studi ampi e ben disegnati riportano effetti modestissimi se non inesistenti.

Una recente metanalisi (altre ne erano state condotte in precedenza), pubblicata sul *British Medical Journal*, ha cercato quindi di valutare cumulativamente i dati provenienti da studi randomizzati controllati con placebo che hanno valutato l'efficacia di glucosamina, condroitin solfato e loro associazioni sul dolore osteoarticolare e sulla progressione radiologica della malattia, includendo solo gli studi (n.10) che avevano arruolato almeno 200 pazienti con osteoartrosi dell'anca o del ginocchio (complessivamente 3.803 pazienti).

Gli esiti misurati sono stati l'intensità del dolore e le variazioni della larghezza minima dello spazio articolare. I dati sono stati riportati su una scala analogica visiva del dolore di 10 cm, nella quale era stata preventivamente specificata una differenza minima clinicamente rilevante tra trattamento e placebo pari a -0,9 cm, valore che rappresentava la mediana della differenza minima clinicamente rilevante trovata in precedenti studi clinici sull'osteoartrosi.

Rispetto al placebo, la riduzione dell'intensità dolorosa, sulla scala di 10 cm, è stata di -0,4 cm per la glucosamina (95% IC da -0,7 a -0,1 cm), di -0,3 cm per la condroitina (95% IC da -0,7 a 0,0 cm) e di -0,5 cm per la loro associazione (95% IC da -0,9 a 0,0 cm). Pertanto nessuno dei trattamenti considerati ha superato la soglia

prespecificata di -0,9 cm di differenza minima ritenuta clinicamente rilevante. L'effetto sulla riduzione dello spazio articolare è stato minimo per tutti i trattamenti e statisticamente non significativo. Gli autori inoltre hanno messo in evidenza come l'efficacia emersa negli studi indipendenti sia inferiore rispetto a quella degli studi sponsorizzati dall'industria e concludono che "rispetto al placebo, la glucosamina, il condroitin solfato e la loro associazione non riducono il dolore articolare né esercitano un effetto sull'assottigliamento dello spazio articolare; pertanto le autorità sanitarie non dovrebbero coprire i costi di questi farmaci e dovrebbe essere sconsigliata la loro prescrizione a nuovi pazienti". Secondo il loro parere, infine, è improbabile che altri futuri studi riescano a dimostrare qualche beneficio dai condroprotettori.

E' facile immaginare come a questa pubblicazione abbiano fatto seguito numerosi commenti: ad esempio alcuni hanno sostenuto che i risultati negativi siano da attribuirsi al fatto che i pazienti arruolati negli studi fossero troppo gravi per percepire qualche beneficio, altri per contro che fossero troppo "poco gravi"! A queste obiezioni forse potrebbe dare risposta un ampio studio randomizzato indipendente ancora in corso (LEGS - Long Term Evaluation of Glucosamine Sulphate Study) i cui primi risultati dovrebbero essere disponibili a partire da novembre prossimo.

### Bibliografia di riferimento

- Wandel et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675
- Glucosamina nella gonartrosi-cosa c'è di nuovo? *DTB* 2008;46:81-84
- Glucosamina e condroitinsolfato hanno un ruolo nel trattamento dell'osteoartrosi? *IsF2006* online <http://www.informazionefarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/page/6066BBA9CA9E27EDC1257058004725D5?OpenDocument>
- Rubino et al. Il trattamento dell'osteoartrosi. *IsF* 2001;25:98-103



# Fentanil soluzione nasale

<b>Instanyl</b>	<b>Nycomed</b>	<b>Indicazioni registrate:</b> <i>Trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico. I pazienti in terapia con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 mcg di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgessica di un altro oppioide per una settimana o più.</i>
10 dosi 50 mcg	€ 96,82	
10 dosi 100 mcg	€ 96,82	
10 dosi 200 mcg	€ 96,82	
20 dosi 50 mcg	€ 193,63	
20 dosi 100 mcg	€ 193,63	
20 dosi 200 mcg	€ 193,63	
Classe A. Tabella II D legge 49/2006. Monitoraggio intensivo.		<b>Dosaggio:</b> <i>iniziare con 50 mcg; in caso di inadeguato controllo del dolore ripetere il trattamento. Considerare la successiva dose più alta per l'episodio.</i>

## Proprietà farmacologiche

*Instanyl* è una nuova formulazione di fentanil endonasale registrata tramite procedura centralizzata europea nel trattamento del dolore episodico intenso in pazienti con dolore oncologico cronico<sup>1</sup>.

Con questa stessa indicazione sono attualmente disponibili, oltre alla morfina orale a rilascio immediato (*Oramorph*) che rappresenta il farmaco di riferimento<sup>2</sup>, le pastiglie orosolubili di fentanil con applicatore tipo "lecca lecca" (*Actiq*) e le compresse orosolubili (*Effentora*).

Fentanil è un agonista selettivo dei recettori  $\mu$  degli oppioidi, 70-100 volte più potente della morfina.

Lo spray nasale multidose contiene fentanil citrato in soluzione. Le tre diverse confezioni in commercio (1,8 ml, 2,9 ml e 5 ml) rilasciano 50 mcg, 100 mcg e 200 mcg per singola erogazione. Fentanil viene quasi totalmente assorbito attraverso la mucosa nasale: la biodisponibilità è molto elevata, superiore all'89%<sup>1,3</sup> (la via di somministrazione nasale evita il metabolismo di primo passaggio epatico delle preparazioni orali). L'inizio d'azione è rapido (7-10 minuti); le concentrazioni plasmatiche massime (0,35-1,2 ng/ml) vengono raggiunte entro 13 minuti con una durata mediana dell'analgesia di circa un'ora<sup>1,4</sup>. Il fentanil

viene metabolizzato nel fegato dal CYP3A4 ed eliminato principalmente con le urine (75%), per lo più sotto forma di metaboliti inattivi.

## Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza del fentanil citrato endonasale sono state valutate in tre studi clinici randomizzati, due verso placebo<sup>1</sup>, uno verso le pastiglie orosolubili<sup>5</sup>, realizzati in pazienti oncologici adulti (età media 60 anni) in terapia di mantenimento con un oppioide.

I due studi controllati con placebo, ancorché discutibili sotto il profilo etico, sono criticabili anche sotto il profilo metodologico; sono state infatti accertate infrazioni al protocollo e limiti nella modalità di rilevazione degli eventi avversi che hanno portato alla esclusione dei dati raccolti da uno dei centri partecipanti<sup>1</sup>. I pazienti oncologici in terapia oppioide di mantenimento [morfina orale 60-500 mg/die e fentanil transdermico 25-200 mcg/ora] presentavano almeno 3 episodi di dolore intenso alla settimana e non più di 4 al giorno. Le misure di esito primarie erano rappresentate dalla differenza di intensità del dolore misurata su una scala da 0 (dolore assente) a 10 (dolore massimo) dopo 10 minuti ( $PID_{10}$ ) e dalla percentuale di responders. In caso di scarso

controllo del dolore poteva essere assunta una seconda dose a distanza di 10 minuti e, se necessario, una dose "rescue" dell'oppioide utilizzato per trattare il dolore episodico prima dell'arruolamento.

Nel primo studio, 184 pazienti hanno trattato 8 episodi di dolore episodico intenso, 6 con fentanil intranasale 50, 100 e 200 mcg e 2 con placebo (la randomizzazione era a sequenze di dosi in cui ciascuna delle quattro veniva somministrata due volte). L'analisi, secondo il criterio dell'"intention to treat", è stata condotta su 152 pazienti. La  $PID_{10}$  media è stata di 1,82, 2,23 e 2,65 con fentanil 50, 100 e 200 mcg e 1,41 con placebo; le differenze sono tutte statisticamente significative. La percentuale di responders dopo una singola dose è stata 29% con fentanil 50 mcg, 42% con fentanil 100 mcg, 50% con fentanil 200 mcg e 22% con placebo. La maggior parte degli episodi di dolore ha richiesto la doppia somministrazione: nel 68% dei casi con fentanil, nel 78% con placebo.

Nel secondo studio, dopo una fase di titolazione della dose efficace (50, 100 o 200 mcg), 111 pazienti che avevano partecipato allo studio precedente sono entrati in una fase randomizzata, in doppio cieco, che prevedeva il trattamento di 8 episodi di dolore episodico intenso (6 con fentanil, 2 con placebo)<sup>1</sup>. I pazien-

ti nei quali si è resa necessaria una medicazione "rescue" sono stati 14% nel gruppo fentanil (combinato) e 45% nel gruppo placebo. La maggior parte degli episodi di dolore ha richiesto due somministrazioni, nel 64% con fentanil (combinato) e nell'85% con placebo. Tutte le dosi di fentanil hanno prodotto punteggi medi  $PID_{10}$  significativamente più alti (da 2 a 2,74) rispetto al placebo (1,28) da un valore di partenza di 6,5. Le percentuali di responders a 10 minuti sono state 31%, 60% e 49% con fentanil 50, 100 e 200 mcg e 21% con placebo.

In uno studio crossover in aperto, 139 pazienti oncologici in terapia cronica con oppioidi, dopo titolazione della dose efficace, sono stati randomizzati a fentanil spray nasale (50, 100 e 200 mcg) o a fentanil orosolubile in pastiglie (200, 400, 600, 1.200 e 1.600 mcg), per trattare il dolore episodico intenso (sino ad un massimo di 4 episodi al giorno)<sup>5</sup>. Il tempo mediano per raggiungere una attenuazione "significativa" del dolore (end point primario) è risultato di 11 minuti col fentanil nasale e di 16 minuti col fentanil pastiglie (manca una analisi statistica del dato). Tutte le dosi di fentanil nasale si sono associate a punteggi medi di  $PID_{10}$  (da 1,64 a 3) più alti rispetto a quelli osservati con fentanil pastiglie (da 0,51 a 1,46). Anche altri end point secondari sono risultati favorevoli a *Instanyl*, ma alcuni limiti metodologici dello studio, in particolare l'elevato tasso di drop out (più di un paziente su tre ha sospeso il trattamento), l'assenza di cecità e la mancanza di alcune analisi statistiche nel protocollo, non consentono di trarre

conclusioni attendibili<sup>1,5</sup>. A richiedere una seconda somministrazione del farmaco è stato il 58% dei pazienti trattati con fentanil nasale *contro* il 30% di quelli trattati con fentanil transmucosale. La percentuale di pazienti in cui si è resa necessaria una dose "rescue" dell'oppioide che erano soliti utilizzare prima dell'inizio dello studio è stata dell'8% con fentanil nasale e del 5% con fentanil "lecca lecca"<sup>1</sup>.

Negli studi clinici la dose di fentanil nasale era indipendente dalla dose giornaliera di mantenimento di oppioide.

### Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati del fentanil nasale sono quelli tipici degli oppiacei potenti: sonnolenza, vertigini, cefalea, vampate di calore, irritazione della gola, nausea, vomito, iperidrosi<sup>1,4</sup>. Rinorrea ed epistassi sono stati poco comuni<sup>1</sup>. Nello studio comparativo, 56 pazienti (46%) del gruppo fentanil nasale hanno manifestato un evento avverso *contro* 41 (35%) del gruppo fentanil transmucosale: i più frequenti sono stati nausea, vomito e stitichezza<sup>5</sup>. Un paziente ha riportato gravi ulcere in entrambe le narici risoltesi nove giorni dopo la sospensione del trattamento<sup>1</sup>.

### Avvertenze

Fentanil nasale deve essere spruzzato all'interno di una singola narice.

Il flacone multidose in vetro è dotato di pompa dosatrice e cappuccio antipolvere. Prima di usare lo spray per la prima volta è necessario premere sino alla comparsa di una leggera nebulizzazione; in genere servono da 3 a 4 pressioni<sup>4</sup>. Se lo spray non viene utilizzato per un periodo superiore a 7 giorni, è necessario premere a vuoto prima di assumere la dose<sup>4</sup>. Non esiste un sistema visivo indicante il numero di dosi erogate; solo la confezione esterna è a prova di bambino. Il flacone va conservato in posizione diritta e l'RCP raccomanda che durante la somministrazione il paziente sia seduto o in piedi in posizione eretta<sup>4</sup>.

Sono disponibili dati limitati sulla farmacocinetica, efficacia e sicurezza nei pazienti con età superiore ai 65 anni: gli anziani possono presentare una ridotta clearance, una emivita più lunga e una maggiore sensibilità al fentanil<sup>4</sup>. In fase di determinazione della dose occorre procedere con particolare cautela<sup>4</sup>.

Va evitato l'uso concomitante di vasocostrittori nasali: riducono del 50% la concentrazione plasmatica massima di fentanil e raddoppiano il tempo di raggiungimento dei livelli di picco<sup>4</sup>.

### Costo

*Instanyl* (da 50 a 200 mcg) ha un costo pro dose di 9,7 euro, lo stesso delle pastiglie con applicatore (*Actiq* da 200 a 1.200 mcg) e delle compresse orosolubili (*Effentora* da 100 a 800 mcg).

La morfina orale a rilascio immediato rappresenta l'oppioide di riferimento nel trattamento del dolore episodico intenso nei pazienti oncologici. Il fentanil sotto forma di spray nasale va ad aggiungersi alle formulazioni di fentanil in pastiglie con applicatore e in compresse orosolubili, alternative alla morfina in pazienti selezionati che non possono assumere oppioidi per altre vie di somministrazione. Il fentanil nasale si configura come ulteriore alternativa alle precedenti nei casi in cui la via buccale non sia percorribile (pazienti con mucositi o sindrome della bocca secca).

### Bibliografia

1. Targin. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
1. European Medicines Agency (EMA). European Assessment Report (EPAR) for *Instanyl*. Procedure No. EMEA/H/C/959, July 2009. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
2. Terapia del dolore in oncologia. Linee Guida AIOM 2009. [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
3. Mosknes K et al. Early pharmacokinetics of nasal fentanyl: is there

a significant arterio-venous difference? *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:497-502.

4. *Instanyl*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

5. Mercadante S et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:2805-15.

# Sclerosi Multipla come scenario esemplare di “innovazione”

## Perché un’area tanto specialistica di aggiornamento

L’ipotesi che ha guidato le scelte di una rilettura complessiva di un problema che è senza dubbio di competenza strettamente specialistica, sia a livello di diagnosi, che di scelte terapeutiche, che di gestione assistenziale può essere così formulata:

1. Si tratta di una patologia che da ormai vent’anni rappresenta, allo stesso tempo, un ambito di rilevante importanza dal punto di vista del carico assistenziale diagnostico-terapeutico e dei relativi costi, ed una domanda aperta in termini del grado di evidenze clinico-epidemiologiche sulla efficacia-effettività dei trattamenti a disposizione. Questi sono sostanzialmente centrati su interferoni, ma con una importante frazione di pazienti esposte/i ad altri trattamenti, senza che ci siano criteri certi per la scelta tra le diverse strategie, né dal punto di vista diagnostico né dell’efficacia-effettività. Da notare inoltre – ed il problema non è banale – che ad essere trattata è soprattutto una delle espressioni della malattia, quella relapsing-remitting, che riguarda all’esordio l’80% della popolazione, ma che progressivamente si riduce man mano che la malattia-disabilità progredisce.
2. Prima ancora che il paradigma della Health Technology Assessment assumesse il ruolo attuale di metodologia ufficiale nella valutazione del ruolo complessivo e specifico degli interventi ad alto costo e di profilo incerto di beneficio/costo, la Sclerosi Multipla (SM) è stata uno dei capitoli più controversi, specificamente in Gran Bretagna, nel rapporto tra la logica valutativa del NICE e le scelte concrete di rimborsabilità da parte dei sistemi pubblici e/o delle coperture assicurative.
3. All’“innovazione” introdotta (dopo anni di monopolio da parte degli interferoni) con il natalizumab (registrato e commercializzato con una domanda esplicitamente aperta sulla sua sicurezza) lo scenario è cambiato in modo apparentemente sostanziale con l’arrivo quasi concomitante di due farmaci che spostano ulteriormente il meccanismo ipotizzato di target terapeutico, e permettono di affrontare una terapia di così lungo periodo con un trattamento orale.
4. I risultati sui quali si basano i nuovi farmaci sono stati prodotti con trial che ripropongono in modo più esplicito la domanda sulla reale efficacia del trattamento “storico” con interferone.
5. Mentre la SM passa da patologia con un profilo di semi-orfanità terapeutica a patologia con più opzioni, ci si accorge che lungo tutti questi anni non si sono resi disponibili (con pochissime eccezioni) studi “robusti” in termini di “outcome effectiveness” sufficienti a documentare se e quanto l’intensità diagnostico-terapeutica produca di fatto un miglioramento sostanziale sulla vita, e non solo sulle scale che ne quantificano le espressioni sintomatico-funzionali, con strumenti riconosciuti come insoddisfacenti.
6. Pur essendo competenza (proprietà?) degli specialisti, le/i pazienti con SM sono una realtà ben presente e visibile, sia nella società che nella pratica di medicina generale. Rappresentano di fatto in un certo senso il paradigma più chiaro di problemi con i quali “si convive” in attesa che la medicina produca qualcosa di certo-definitivo, ma per i quali non sono disponibili risorse paragonabili a quelle delle tecnologie diagnostico-terapeutiche, per assicurare una presa in carico assistenziale rivolta alla vita di queste/i pazienti, che più diventano “gravi”, più si fanno invisibili all’attenzione medica: le loro storie sono note solo ai soggetti che ne sono i protagonisti, alle associazioni che li seguono, a caregiver e badanti, senza che possano assumere una visibilità epidemiologica ed assistenziale nella “grande letteratura”.
7. Lo scenario così delineato (e per il quale la letteratura, al di là di quella utilizzata in questa revisione, è disponibile su richiesta) non è molto diverso da quello che caratterizza altre aree neurologico-comportamentali come la demenza ed i suoi trattamenti “specifici”, o i problemi comportamentali dell’anziano che sono oggetto (altrettanto controverso in termini di efficienza-effettività-sicurezza) di trattamenti studiati e registrati per patologie psichiatriche.
8. La revisione che si propone mira dunque a fornire più che una informazione dettagliata su tutto quanto dice la letteratura (che si

## Sclerosi Multipla come scenario esemplare di “innovazione”

assume sarà disponibile a livello specialistico con tutte le sue [non]–[controverse] “evidenze”, un percorso di metodologia e di riflessione che può essere di interesse più generale, in quanto tocca il problema:

- del “che fare” quando la EBM ufficiale include strutturalmente l’incertezza;
- del “che dire” alle/ai pazienti, e all’opinione pubblica, quando l’assistenza deve essere qualificata e vissuta–praticata, per essere responsabile–etica, come una ricerca nel pieno senso della parola.

### Logica e struttura di questa revisione–riflessione

Si è scelto di lasciare quanto più possibile lo spazio al “vedere”, riducendo al massimo i commenti e le parole.

La letteratura più recente è riletta a partire dalle pubblicazioni (prevalentemente in riviste non specialistiche ad altissimo Impact Factor) che hanno fatto il punto conoscitivo e/o hanno documentato le innovazioni terapeutiche, e/o hanno fatto il punto applicativo dei risultati innovativi.

Si sono scelte le immagini che si ritengono più sintetiche e “rappresentative” integrate con testi che mirano a favorire la lettura, ma anche a guidare al riconoscimento della fondatezza dei punti formulati nella ipotesi. Si spera che chi è interessato possa così meglio formulare un giudizio proprio, così da arrivare alle conclusioni con la possibilità e l’impegno di confrontare un punto di vista da “lettura di un aggiorna-

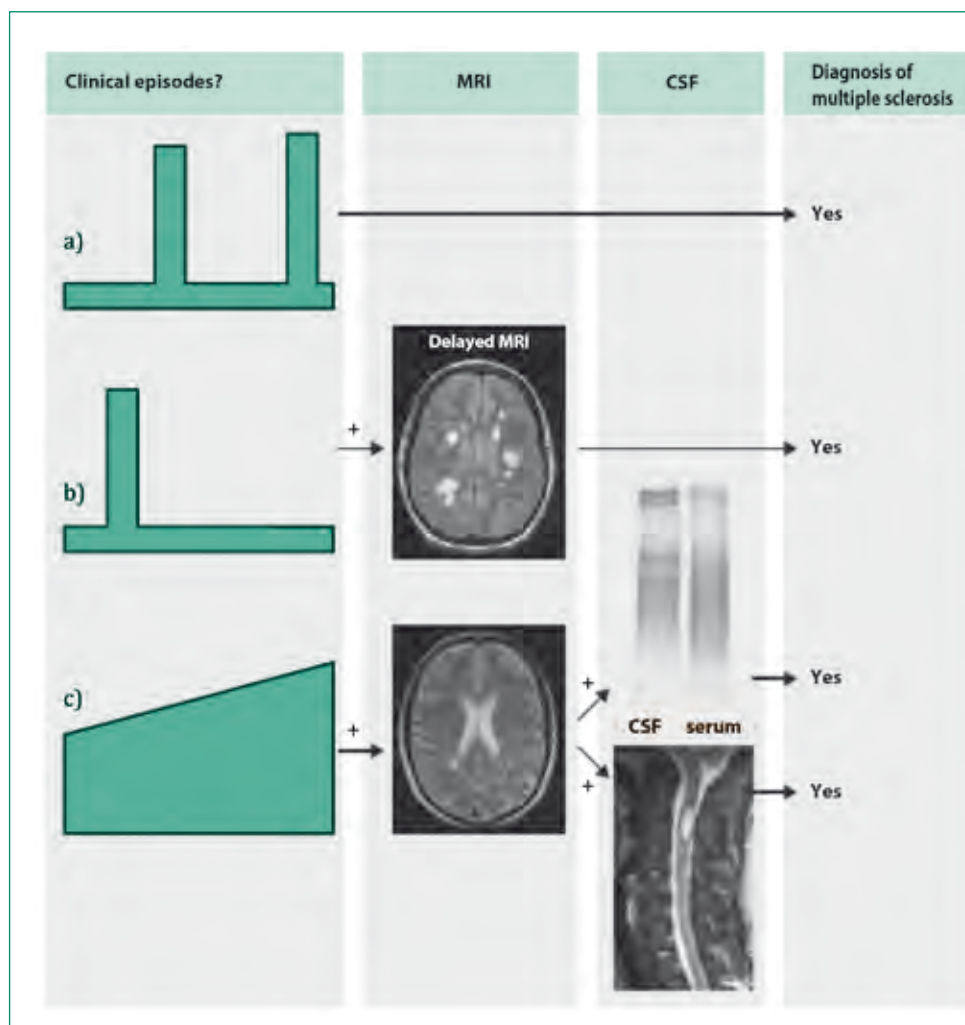
mento”, e quello di chi è direttamente coinvolto nella produzione–ricerca di risposte clinicamente ed epidemiologicamente [più] soddisfacenti.

### Per un inquadramento generale

1. **La/e causa/e** della SM sono tuttora sconosciute nonostante l’abbondanza di studi epidemiologici, genetici, di biologia cellulare e molecolare che si sono succeduti ed articolati via via che si rendevano disponibili le diverse tecnologie. Il consenso sul fatto che ci sia una interazione tra fattori ambientali e profili genetici complessi coincide di fatto con una affermazione assolutamente

generale che può/deve applicarsi sostanzialmente a tutte le patologie per le quali non sia nota una causa monogenica.

2. C’è anche un accordo di massima sui **meccanismi di base** coinvolti nello sviluppo della patologia che viene considerata una malattia infiammatoria del neurone, cronica ed invalidante, che si sviluppa a partire da infiltrazioni linfocitarie che danneggiano la mielina e gli assoni del cervello e midollo spinale. Non è difficile peraltro riconoscere che un quadro così definito è compatibile con uno spettro molto ampio di fattori più o meno specifici, ciò che si traduce nella diversità dei target terapeutici dei vecchi e nuovi farmaci che sono stati proposti<sup>1</sup>.



3. Il **processo diagnostico** via via precisato negli ultimi anni, fino alla sua ultima formulazione (*Figura 1*)<sup>2</sup> sintetizza bene, nella sua complessa articolazione, la problematicità di un inquadramento in grado di essere non solo descrittivo, ma predittivo-prognostico.
4. La **epidemiologia della “storia naturale” della SM** non può che essere il risultato dei tanti livelli di approssimazione che si sono definiti sopra. La fase precoce della malattia è caratterizzata da ricorrenti episodi di disfunzione neurologica abitualmente reversibili (SM-RR, con riacutizzazione e remissione). Con l'inevitabile progredire della malattia il quadro patologico dominante è caratterizzato da diffusi processi di attivazione della microglia associati

a estesi fenomeni di neurodegenerazione il cui correlato clinico è costituito dalla crescente disabilità<sup>1</sup>. Nella maggior parte delle/dei pazienti la malattia si presenta come episodio acuto di deficit neurologico mono-focale denominata Sindrome Clinicamente Isolata (SCI). La successiva occorrenza di un secondo episodio in sede diversa dal precedente consente di formulare una diagnosi clinicamente definita di SM-RR. La frequenza di riacutizzazioni della malattia è molto variabile (ma raramente eccede 1-2 episodi per anno) e condiziona fortemente il tempo necessario alla formulazione della diagnosi. Il supporto di esami strumentali e di laboratorio in grado di dimostrare: a) presenza e distribuzione di lesioni infiammatorie e/o degenerazione assonale (Risonanza Magnetica Nucleare), b) interferenza con la velocità di conduzione di stimoli lungo specifiche vie sensitive o sensoriali (potenziali evocati), c) sintesi intratecale di anticorpi oligoclonali (esame del liquor cerebrospinale) contribuiscono al percorso diagnostico secondo criteri standardizzati. L'incompleto recupero dopo ripetute riacutizzazioni giustifica la persistenza di quadri neurologici invalidanti a cui si aggiunge, in circa il 65% dei pazienti, l'ingresso in una fase cosiddetta di progressione secondaria (SM-PS, progressiva secondaria). Nel 20% circa dei pazienti la malattia si presenta in forma progressiva sin dall'esordio (SM-PP, progressiva primaria)<sup>1</sup>. Con una età media di esordio di circa 30 anni, una aspettativa di vita intorno ai 65 anni, ed una mediana di sopravvivenza di circa 30 anni dall'esordio, la SM si caratterizza come malattia cronica di lunga durata in grado di interferire pesantemente e per diverse decadi nella vita delle persone affette<sup>1,3</sup>.

5. Ancor più difficile, evidentemente, una valutazione della **epidemiologia assistenziale** della SM, che permetta di incorporare e tener conto criticamente della

variabilità dei percorsi diagnostici e terapeutici e dei criteri di utilizzazione degli strumenti che misurano la progressione delle diverse espressioni, oggettive e funzionali, della patologia.

6. I **farmaci**, tra loro molto diversi, che sono stati registrati come capaci di modificare il decorso di malattia (DMD, disease modifying drugs), fanno riferimento (rimandando a meccanismi diversi) ad attività “immunomodulatoria” (una volta ancora la genericità del termine dice bene l'approssimazione del loro profilo farmacologico). I DMD sono attualmente utilizzati con
  - a) buona efficacia nella riduzione di frequenza di nuovi episodi nelle forme SM-RR,
  - b) nessuna efficacia su deficit neurologici stabilizzati,
  - c) con ancora discutibile evidenza di efficacia nel prevenire la progressione di malattia e la crescente invalidità a lungo termine.

Nonostante forti raccomandazioni all'uso sempre più precoce di terapie immunomodulanti permangono ancora incertezze sulla durata di tali terapie per ottenere un ragionevole rapporto rischi/benefici. Gli studi clinici controllati su tutti gli attuali e futuri DMD nella SM-RR hanno durate di 2-3 anni ovvero considerevolmente più brevi di ciò che accade nella pratica clinica. Tutto ciò è oggi particolarmente evidente se si considera che alcuni pazienti con SM-RR risultano trattati in modo continuativo sin dal 1993, anno di approvazione dell'interferone  $\beta$ -1b<sup>3</sup>. Ancora poco si sa sugli effetti dell'interruzione, dopo anni, del trattamento con immunomodulanti e sul possibile rischio di sviluppare maggiore disabilità<sup>4</sup>.

La recente pubblicazione dei risultati di 4 importanti RCT con l'attentissimo avvento delle prime formulazioni orali di disease-modifying drugs non costituiscono solo una nuova opzione terapeutica, ma aprono una nuova fase nel tratta-

**Figura 1.**  
**Criteri per la diagnosi di SM**  
(mod. da *Lancet* 2008; 372:1504)

Il principio basilare è di stabilire, sulla base delle evidenze cliniche, supportate da esami di laboratorio, la presenza di lesioni demielinizanti focali in più di una sede del SNC (DIS, disseminazione spaziale) e in più di una occasione (DIT, disseminazione temporale) con l'esclusione di altre patologie. I criteri, recentemente rivisitati<sup>2</sup>, devono essere applicati in tutte e tre le possibili modalità di presentazione della malattia:

- a) **presenza di due o più riacutizzazioni**
- b) **presenza di una riacutizzazione**
- c) **esordio progressivo (nessuna riacutizzazione).**

Le evidenze cliniche obiettive devono confermare la presenza di due o più lesioni in sedi diverse del SNC **oppure** ragionevoli evidenze anamnestiche di almeno una precedente riacutizzazione **oppure** DIS dimostrabile da una o più lesioni in T2 in almeno 2 delle 4 sedi tipiche, **oppure** attendere una ulteriore riacutizzazione in una sede diversa del SNC (a). L'algoritmo diagnostico si fa via via più sofisticato nei casi b) e c) per il contributo della MRI e dell'esame liquorale<sup>2</sup>.

# Sclerosi Multipla come scenario esemplare di “innovazione”

mento della SM<sup>5</sup> riproponendo formalmente i temi sempre aperti di:

- trasferibilità dei risultati di studi clinici controllati nella pratica clinica,
- valutazione a breve e, principalmente, a lungo termine del rapporto rischi/benefici,
- decisioni delle agenzie regolatorie sull'immissione in commercio di principi attivi con nuove indicazioni terapeutiche.

## Il “punto di vista” dei nuovi trial

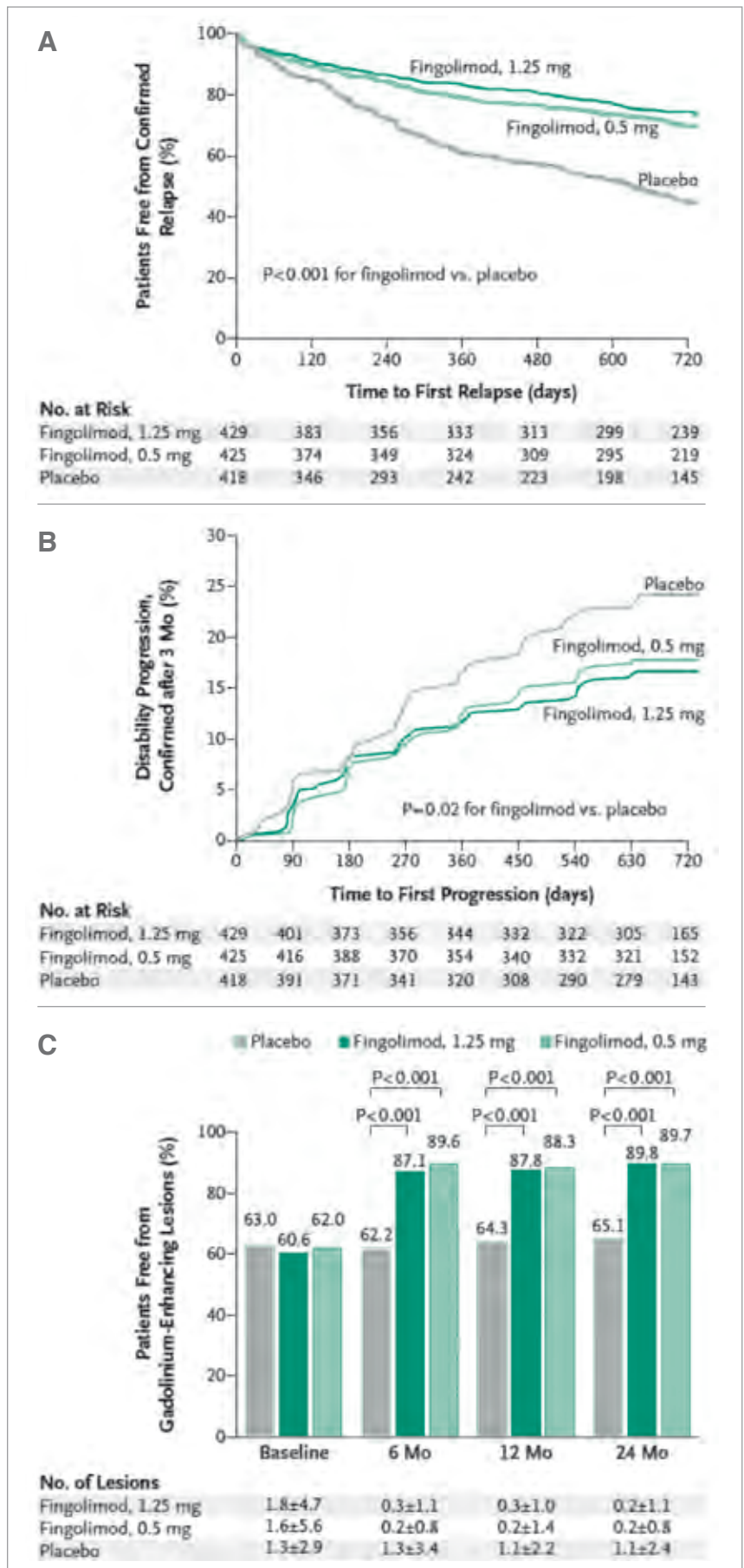
Come anticipato nella introduzione, la scelta di “far vedere” i risultati (studi FREEDOMS<sup>6</sup>, TRANSFORMS<sup>7</sup>, CLARITY<sup>8</sup>, TRANSFORMS estensione<sup>9</sup>), limitandosi a mettere in evidenza i dati principali, vuole stimolare un'attenzione che si ponga esplicitamente il problema della [più o meno grande] comparabilità dei profili di efficacia e dei rapporti tra differenze clinicamente e statisticamente significative. Un commento sugli aspetti di safety (che avrebbero bisogno di un approfondimento a parte) è proposto in modo sintetico in un paragrafo “complessivo” a parte.

### Studio FREEDOMS<sup>6</sup> A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis

E' importante soltanto sottolineare la specificità del contenuto informativo dei singoli grafici in termini di ‘misure di esito’. Il tempo intercorrente tra inizio del trattamento e prima ricaduta è evidentemente molto significativo, ma dice poco sulla evoluzione di lungo periodo (A).

Anche la riduzione della progressione di malattia è “misurata” su periodi brevi e per variazioni di Expanded Disability Status Scale (EDSS) piccole (0,5-1 punto) (B).

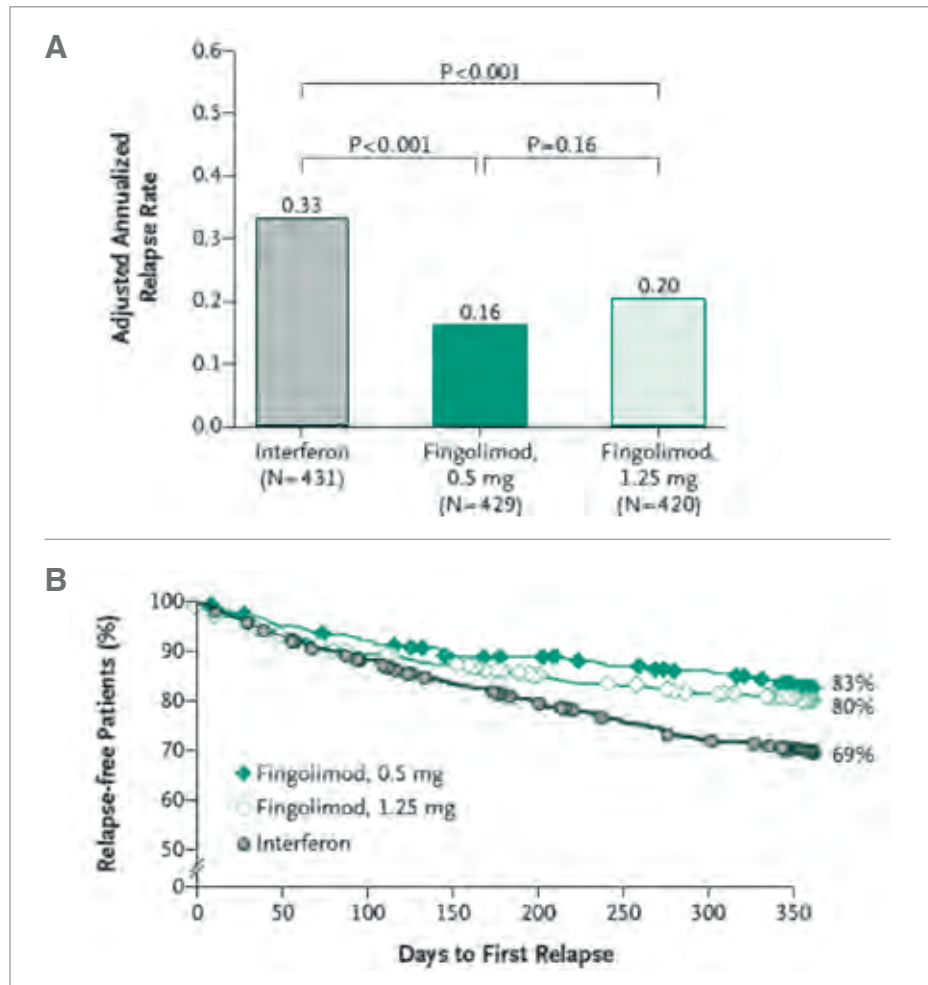
Il miglior controllo sulla attività di malattia nei pazienti trattati è ben documentato con una misura di esito “surrogata” quale è l'assenza di lesioni gadolinio (+) alla MRI (C).



# Sclerosi Multipla come scenario esemplare di “innovazione”

## Studio TRANSFORMS<sup>7</sup> Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis

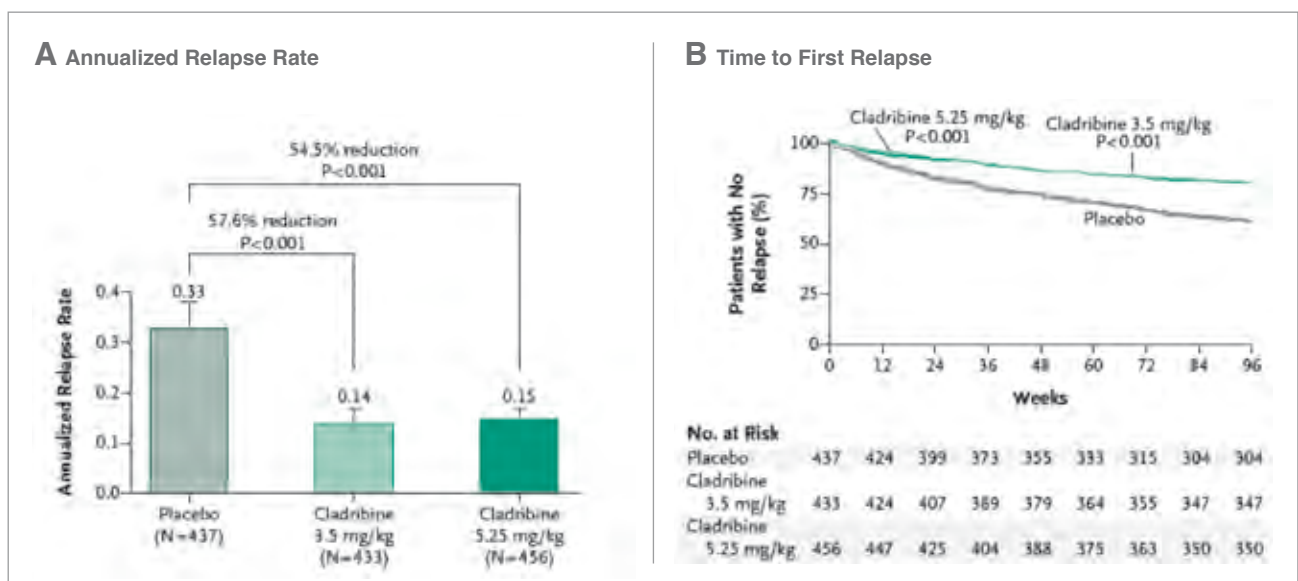
La riduzione della frequenza di riacutizzazioni e l'incremento dell'intervallo di tempo libero da riacutizzazioni misurano ovviamente lo stesso fenomeno e si confermano la misura di esito più sensibile per valutare differenze di efficacia tra trattamenti ma rimangono poco informativi sulla evoluzione o progressione della malattia.



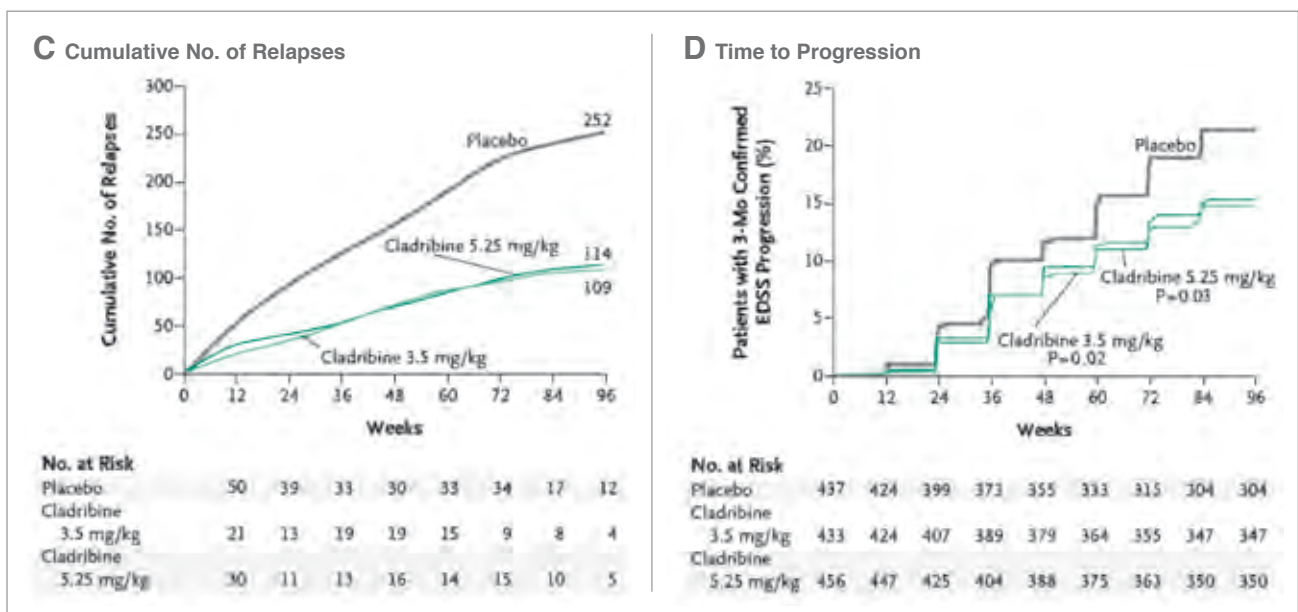
## Studio CLARITY<sup>8</sup>

### A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis

I riquadri A – B – C illustrano in modo diverso la stessa misura di esito precedentemente descritta, mentre il quadro D confrontabile con quello mostrato per lo studio FREEDOMS mostra una analoga riduzione nella progressione di malattia per tutti i pazienti trattati vs placebo.



## Sclerosi Multipla come scenario esemplare di “innovazione”



### Alcuni aspetti di safety

La ricorrenza di “eventi avversi” è riportata con frequenza molto alta **in tutti i gruppi di tutti** i trials considerati. Per un eventuale approfondimento e per visionare gli elenchi particolareggiati e completi si rimanda ai lavori in originale. Qui si è scelto di non trascurare gli eventi ritenuti più seri per i quali è già necessaria una farmacovigilanza ‘attiva’ e che ci aiuti, come metodo e come ‘sguardo’, a riportare l’attenzione sul paziente trattato piuttosto che sul farmaco.

#### Studio FREEDOMS

Effetti indesiderati gravi sono stati riportati nel 10,1% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg, nell’11,9% di quelli trattati con fingolimod 1,25 mg e nel 13,4% di quelli trattati con placebo. I più frequenti, ciascuno osservato in otto pazienti, sono consistiti in bradicardia, recidiva della sclerosi multipla e carcinoma a cellule basali. Tutti gli altri eventi avversi gravi si sono manifestati al massimo in quattro pazienti (<1%) per gruppo. I sette episodi di bradicardia (di cui sei asintomatici) nei pazienti trattati con fingolimod (quattro nel gruppo 0,5 mg e tre nel gruppo 1,25 mg) sono emersi durante il periodo di monitoraggio successivo alla somministrazione della prima dose. Nel corso dello studio si sono verificati tre decessi, due con placebo, uno con fingolimod 1,25 mg. Nel gruppo

placebo, le cause dei decessi sono state embolia polmonare e incidente stradale, nel gruppo fingolimod suicidio.

#### Studio TRANSFORMS

Due casi di infezione mortale si sono verificati nel gruppo trattato con la dose di 1,25 mg di fingolimod: uno di varicella zoster primariamente disseminata, uno di encefalite da herpes simplex. Altri effetti indesiderati occorsi nei pazienti trattati con fingolimod sono stati infezioni non fatali da herpes virus, bradicardia e blocco atrioventricolare, ipertensione arteriosa, edema maculare, carcinoma cutaneo e aumento degli enzimi epatici.

#### Studio CLARITY

Nei pazienti trattati con cladribina, gli effetti indesiderati più frequenti sono stati linfocitopenia (21,6% nel gruppo 3,5 mg and 31,5% nel gruppo 5,25 mg vs 1,8% nel gruppo placebo) ed herpes zoster (rispettivamente in 8 e 12 pazienti vs nessun paziente). L’incidenza di eventi avversi gravi è stata dell’8,4% nel gruppo cladribina 3,5 mg, del 9,0% nel gruppo cladribina 5,25 mg e del 6,4% nel gruppo placebo. Le infezioni o le infestazioni sono state riportate come gravi rispettivamente nel 2,3%, 2,9% e 1,6% dei pazienti. L’herpes zoster è risultato grave in tre pazienti trattati con cladribina (due nel gruppo 5,25 mg). Le neoplasie (benigne, maligne o di natura non specificata) sono state riportate tra gli eventi avversi gravi nell’1,4% dei pazienti nel gruppo

cladribina 3,5 mg e nello 0,9% del gruppo 5,25 mg, rispetto a nessun caso osservato nei pazienti trattati con placebo.

#### Studio TRANSFORMS estensione

Il passaggio da interferon beta-1a a fingolimod ha comportato un aumento dell’efficacia senza problemi inattesi di sicurezza.

### Un commento complessivo

- Tutti gli studi esaminati hanno utilizzato come end point primario la frequenza annualizzata di riacutizzazione della malattia (SM-RR). Basse o alte dosi di fingolimod e cladribina si sono dimostrate più efficaci sia del placebo che dell’interferone beta-1a. Tale superiorità rispetto ai comparator è emersa anche su end point secondari quali lesione alla RMI e tempo di progressione della disabilità valutata come incremento di 0,5-1 punto (confermato dopo 3 mesi) alla Expanded Disability Status Scale (EDSS).
- Eventi “avversi” sono stati riportati dettagliatamente e con grande frequenza sia per il gruppo trattato a basse o alte dosi di farmaco che, inaspettatamente per il lettore, anche per il gruppo placebo. Tali eventi sono stati classificati in maggioranza come lievi e mo-

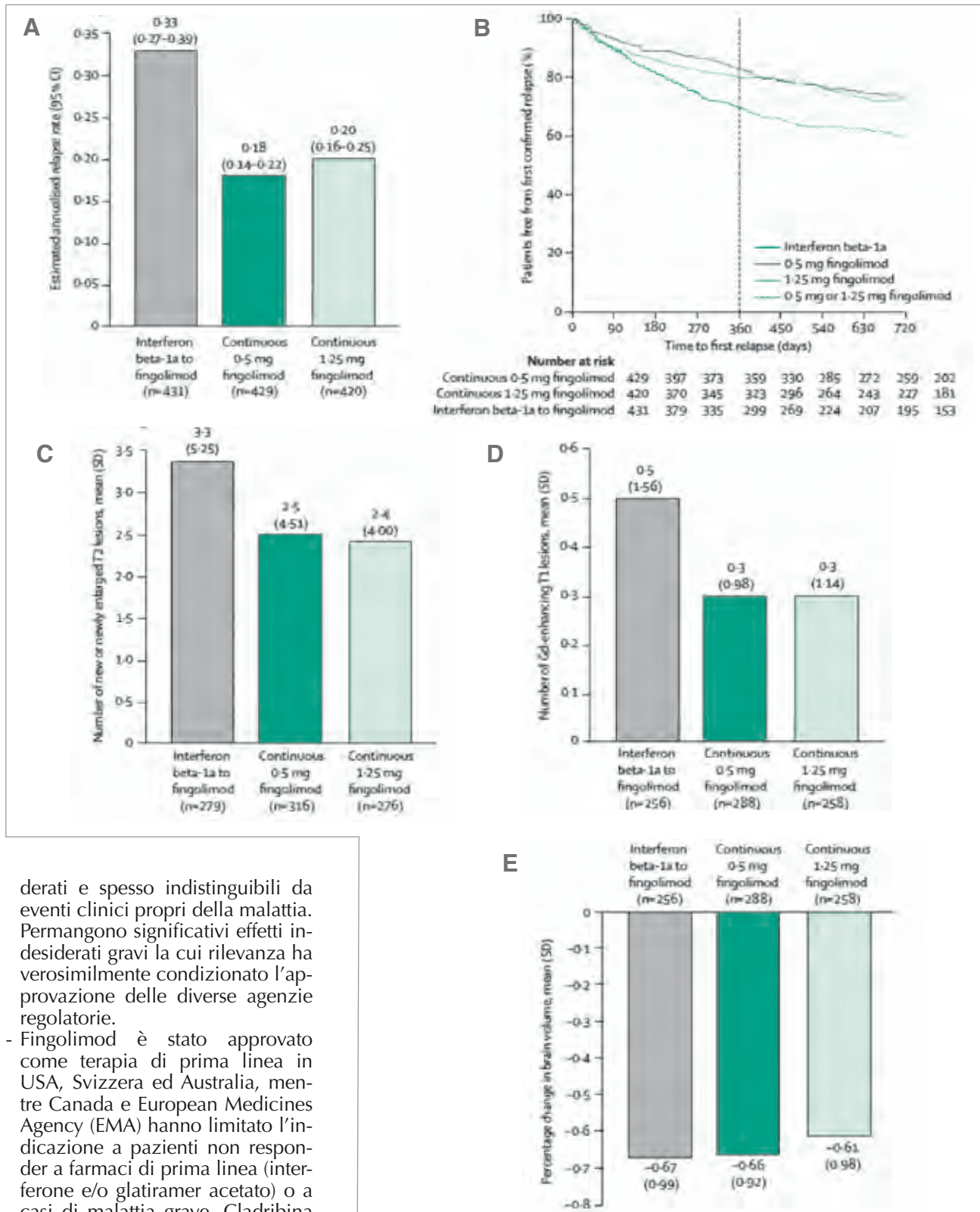


# Sclerosi Multipla come scenario esemplare di “innovazione”

Studio TRANSFORMS estensione<sup>9</sup>

**Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study.**

Il nuovo trattamento (Fingolimod) vs trattamento standard (Interferon beta-1a) conferma la propria efficacia sulle stesse misure di esito (numero di riacutizzazioni e lesioni alla MRI) anche nella fase di estensione dello TRANSFORMS proponendosi perciò come farmaco di prima linea.



derati e spesso indistinguibili da eventi clinici propri della malattia. Permangono significativi effetti indesiderati gravi la cui rilevanza ha verosimilmente condizionato l'approvazione delle diverse agenzie regolatorie.

- Fingolimod è stato approvato come terapia di prima linea in USA, Svizzera ed Australia, mentre Canada e European Medicines Agency (EMA) hanno limitato l'indicazione a pazienti non responder a farmaci di prima linea (interferone e/o glatiramer acetato) o a casi di malattia grave. Cladribina

è stata approvata come terapia di prima linea in Russia ed Australia, ma respinta dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense e dall'EMA principalmente per problemi di sicurezza a lungo termine, alla luce dei dati di incidenza di neoplasie dello studio di fase 3 CLARITY<sup>10</sup>.

- Programmi di sorveglianza a lungo termine per nuove terapie “disease-modifying” nella SM sono oggi ritenuti di particolare importanza anche e soprattutto in considerazione della breve durata (2 anni) degli studi clinici controllati di fase 3. La Leucoencefalopatia Progressiva Multifocale (PML), evento avverso “raro” e “grave”, verificato in pazienti con SM in trattamento con natalizumab, è emerso solo dopo l'approvazione del farmaco e la sua reale incidenza appare oggi incrementare verosimilmente in correlazione con trattamenti di più lunga durata.
- In particolare i risultati della fase di estensione dello studio TRANSFORMS hanno diretta rilevanza per la pratica clinica proprio in considerazione della indicazione all'uso di fingolimod come trattamento di seconda linea. La fase di estensione dello studio appare molto prossima alla concreta possibilità per molti pazienti in trattamento con interferone beta 1a o glatiramer acetato (somministrabili solo per via i.m. o s.c.) di transitare alla nuova terapia (per via orale) con un apparente ed accettabile profilo di rischio/beneficio<sup>11</sup>. Lo studio di estensione, come modello e metodologia, è una stretta approssimazione di pratica clinica e fornisce utili informazioni o anticipazioni su tollerabilità, sicurezza ed efficacia. Ma, come nota caute-

lativa, il rischio globale o complessivo sulle nuove immunoterapie nella SM è ancora sconosciuto. Dati di farmacovigilanza, programmi di risk management, promozione di registri di patologia capaci di raccogliere dati su base storica e di popolazione in contesti reali di assistenza sono, oggi, più che mai necessari per più approfondite e complete analisi di rischio/beneficio (a breve ma, soprattutto, a lungo termine) che non potrebbero mai essere condotte sulla base dei soli controlled clinical trials<sup>11</sup>.

- Il contributo informativo dei Registri di patologia, sul tema della efficacia e sicurezza a lungo termine, è ampiamente esplorato nel supplemento del gennaio 2011 di *Neurology*<sup>3,12-17</sup> per comprendere quali benefici o limitazioni possano derivare da studi a lungo termine sulle diverse opzioni terapeutiche nella SM e soprattutto quali misure di outcomes si dimostrano veramente rilevanti e consigliabili per clinical trials e futuri registri<sup>3</sup>.
- Nonostante le rilevanti differenze nei Registri di SM (presenti in qualche caso da diverse decadi in Europa, Canada e Stati Uniti) alcune evidenze su mortalità e su pattern e fattori predittivi di progressione della disabilità appaiono sostanzialmente confermate<sup>13</sup>.
- Obiettivi principali nel trattamento della SM sono la riduzione dei sintomi e della progressione di malattia. Dati osservazionali dei Registri di malattia indicano come la progressione della disabilità avvenga lentamente nel corso di decenni. Perciò, studi di follow up a lungo o lunghissimo termine sono necessari per comprendere anche l'impatto di terapie disease modifying nella SM. Sulla base dei dati attual-

mente disponibili da studi di Long-Term Follow Up (LTFU) alcune raccomandazioni possono essere formulate proprio per orientare e migliorare studi futuri. Il raggiungimento di livelli stabili di EDSS di 4 o di 6 possono essere considerati “milestones” sufficientemente affidabili perché, una volta raggiunti, la malattia progredisce inesorabilmente con modalità prevedibili. Il raggiungimento di livelli stabili di EDSS 6, può essere raccomandato come endpoint centrale in registri di patologia per la possibilità di essere rilevato più precocemente rispetto al dato di mortalità che, come abbiamo già evidenziato, è molto più tardivo nella lunga storia di una malattia come la SM<sup>12,13,15</sup>.

- Aperto rimane il problema dell'assenza di un gruppo controllo o di un comparator in studi a lungo termine ed appare del tutto evidente che solo combinando differenti tipi di studi è possibile raggiungere evidenze capaci di fornire risposte su
  - efficacia (con studi clinici controllati),
  - impatto sulla progressione di malattia-disabilità (con studi LTFU),
  - effetti a lungo termine ed impatto complessivo sui pazienti con SM (Registri di malattia) delle diverse opzioni terapeutiche oggi possibili per il trattamento della SM<sup>17</sup>.
- In ultimo appare opportuno rilevare che sebbene fingolimod (e altri farmaci già approvati dalle agenzie regolatorie) sia efficace nel trattamento della SM con riacutizzazioni e remissioni, ancora nulla appare per le forme più gravi di malattia SM con progressione sia secondaria che primaria.

### Bibliografia

1. Compston A, Coles A. Seminar: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502-17.
2. Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302.
3. Bates D. Introduction: Long-term outcomes in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 1): S1-S2.
4. Ford CC et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12:309-20.
5. Carroll WM. Editorial: Oral Therapy for Multiple Sclerosis — Sea Change or Incremental Step? *N Engl J Med* 2010; 362:456-8.
6. Kappos L et al. for the FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387-401.
7. Cohen JA et al. for the TRANSFORMS Study Group. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:402-15.
8. Giovannoni G et al. for the CLARITY Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:416-26.

9. Khatri B et al. on behalf of the TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10:520-9.
10. Editorial: Balancing the benefits and risks of new drugs for MS. *Lancet Neurol* 2011; 10:491.
11. Kieseier BC, Wiendl H. Comment: Transforming multiple sclerosis trials into practical reality. *Lancet Neurol* 2011; 10:493-4.
12. Hurwitz BJ. Registry studies of long-term multiple sclerosis outcomes: description of key registries. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 1): S3-S6.
13. Hurwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 1): S7-S13.
14. Bates D. Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 1): S14-S25.
15. Freedman M. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 1): S26-S34.
16. Freedman M. Improving long-term follow-up studies of immunomodulatory therapies. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 1): S35-S38.
17. Bates D. Summary: registry data. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 1): S39-S41.

# Informazioni sui Farmaci



L'immagine che è stata scelta come "marchio" del bollettino, nella sua rinnovata veste tipografica, in occasione dell'insediamento del nuovo Comitato di Redazione, riprende l'elemento iconografico della carta intestata delle Farmacie Comunali Riunite nei primi anni del '900. Il soggetto rappresenta una figura alata, angelica, quasi certamente una libera interpretazione della figura mitologica della dea greca della sanità Igea, che regge un serpente e ne sprema il veleno per raccogliarlo in una ciotola. Il veleno, in questo contesto, liberato dalla sua insita pericolosità attraverso il "filtro" della figura benefica che lo stringe, ha una valenza positiva perché rappresenta il "farmaco", parola che in greco significa sia "rimedio terapeutico" che "veleno". Il farmaco, ciò che ha il potere di curare, trae così la propria origine dal veleno che diventa non più simbolo di morte bensì di vita, un antidoto che aiuta a raggiungere lo stato di salute. Quindi il bene, la vita, la figura angelica/divinità guaritrice che "dominano" sul male, la morte, il serpente, trasformando il siero morbifero in rimedio salutare.

## NOTIZIE AMMINISTRATIVE

Abbonamento annuo 6 fascicoli con periodicità bimestrale

### ABBONAMENTO ANNO 2011 (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 2011

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](http://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 Luglio 2011 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**