

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena 27 settembre 2011

Alla c.a. Componenti della Commissione del farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord
Loro Sedi

OGGETTO: Verbale riunione 06/09/2011 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Claudio Andreoli, Maria Barbagallo, Lina Bianconi, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Luigi Cavanna, Giovanni Maria Centenaro, Carlo Coscelli, Anna Maria Gazzola, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Enrico Montanari, Alessandro Navazio, Giovanni Pedretti, Daniela Riccò, Saverio Santachiara, Nilla Viani.

Assenti: Diego Ardissino, Angelo Benedetti, Silvia Chiesa, Giorgio Cioni, Mauro De Rosa, Roberto Esposito, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Giovanni Pinelli, Nilla Poncemmi, Italo Portioli.

Sono presenti Silvia Borghesi, Federica Gradellini, Enrica Lavezzini e Roberta Giroidini, in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 06 Settembre 2011 alle ore 14.30 presso la Sala della Quercia del Padiglione Ziccardi dell'Azienda USL di Reggio Emilia con il seguente ordine del giorno:

I. Approvazione del verbale della riunione del 21 giugno 2011

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- **pramipexolo a pronto rilascio (per il trattamento della malattia di Parkinson e nella sindrome delle gambe senza riposo)**
- **galantamina a rilascio prolungato (per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave)**
- **prednisone a rilascio modificato (per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado moderato o grave nell'adulto, in particolare se accompagnata da rigidità mattutina)**

III. Monitoraggio dell'impiego di ranolazina nel trimestre marzo – maggio 2011

IV. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci

V. Varie ed eventuali

Inizia la discussione relativa agli argomenti all'ordine del giorno.

I. Approvazione del verbale della riunione del 21 giugno 2011

Il verbale viene approvato all'unanimità.

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- **pramipexolo APPROVATO LIMITATAMENTE ALL'INDICAZIONE NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON**

Mirapexin® 30 compresse a pronto rilascio da 0,18 e 0,7 mg, Classe A, RR, N04BC05

E' pervenuta una richiesta di inserimento da:

- Dr. Franco Valzania, Clinica neurologica, Dipartimento di Neuroscienze AUSL di Modena

Ne viene richiesto l'inserimento in PT AVEN per entrambe le indicazioni registrate, ovvero:

- trattamento sintomatologico della **malattia di Parkinson** idiopatica, da solo (senza levodopa) o in associazione con levodopa, cioè nel corso della malattia, in fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").
- trattamento sintomatico della **Sindrome delle Gambe senza Riposo** idiopatica da moderata a grave con dosi fino a 0,54 mg di base (0,75 mg di sale)¹

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La posologia proposta è:

- malattia di Parkinson: fino a 0,7 mg x 5/die
- sindrome delle gambe senza riposo (RLS): fino a 0,7 mg/die

Secondo il clinico, l'efficacia di pramipexolo nel limitare le complicanze della PD, sia in fase iniziale che come terapia aggiuntiva è stata dimostrata in diversi RCT; il farmaco consente di ottimizzare la terapia nella fase iniziale per evitare l'uso precoce di L-dopa e l'insorgenza di discinesie ad essa correlate e si è, inoltre, dimostrato efficace anche nel trattamento della depressione, che è elemento di comorbidità.

Nella RLS, l'uso di pramipexolo avrebbe dimostrato di migliorare significativamente la sintomatologia.

Secondo il clinico, sarebbero candidati al trattamento con pramipexolo:

- circa 500 pazienti/anno per malattia di Parkinson (in fase iniziale ed avanzata)
- circa 30 pazienti/anno per RLS

Note della Segreteria Scientifica:

Miprapexin® è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA del 23 febbraio 1998 ed è in commercio in Italia dallo stesso anno.

Pramipexolo appartiene alla classe dei dopamino-agonisti non ergotaminici. Analogamente all'altro principio attivo della classe ha elevata affinità per i recettori post-sinaptici D2 e D3, ma scarsa affinità per i recettori presinaptici D1, i recettori adrenergici, serotoninergici e colinergici. Dopo somministrazione orale viene assorbito in modo rapido e completo e la sua biodisponibilità non è influenzata dal cibo.²

Nella **malattia di Parkinson (PD)** la posologia iniziale è di 0,09 mg di pramipexolo (1/2 compressa) x3/die. Il dosaggio deve essere poi aumentato gradualmente, ad intervalli di 5-7 giorni fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico. La dose massima è di 3,3 mg al giorno.¹

Poiché l'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale, nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min, la posologia del farmaco va modificata come segue:

- dose iniziale: 0,09 mg di pramipexolo x 2/die
- dose massima giornaliera: 1,57 mg

Nei pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min il farmaco deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,09 mg di pramipexolo al giorno.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica non è, invece, necessario alcun aggiustamento della posologia, in quanto il 90% circa del principio attivo assorbito è escreto tramite i reni.

Nella **Sindrome delle Gambe senza Riposo (RLS)**, la dose iniziale è di 0,09 mg (1/2 compressa) di pramipexolo una volta al giorno, 2-3 ore prima di andare a dormire. Può essere aumentata ogni 4-7 giorni fino ad un massimo di 0,54 mg (3 compresse) al giorno.

Secondo la scheda tecnica, la risposta del paziente deve essere valutata dopo 3 mesi di trattamento e deve essere riconsiderata la necessità di continuare il trattamento.¹

Con indicazione nel trattamento della PD, in PT AVEN, oltre alla L-dopa (associata agli inibitori della dopa-decarbossilasi, benserazide e carbidopa), sono presenti:

- l'inibitore della COMT entacapone (da solo e associato a L-dopa)
- l'altro antidopaminergico non ergotaminico in commercio, il ropinirolo
- gli anticolinergici biperidene e orfenadrina
- gli antidopaminergici ergotaminici: bromocriptina e pergolide (quest'ultima limitatamente al trattamento della PD in fase avanzata con risposta di breve durata a L-dopa e quando la bromocriptina ha esaurito la propria efficacia)
- l'amantadina
- l'inibitore delle MAO-B, rasagilina
- l'apomorfina.

Pramipexolo è incluso in PTR per il trattamento della PD.

Attualmente nessun farmaco è incluso in PTR e in PT AVEN per il trattamento della RLS.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Analisi delle evidenze disponibili:

Sindrome delle gambe senza riposo

La sindrome delle gambe senza riposo (RLS) è una sindrome benigna di recente identificazione caratterizzata da una serie di sintomi sensoriali e motori a carico degli arti inferiori, che sono maggiormente percepiti quando si è sdraiati e che possono compromettere l'addormentamento.³ Non esiste una definizione univoca di questa sindrome e la diagnosi si basa su 4 criteri:

- la necessità di muovere gli arti, associata o meno a parestesie
- il miglioramento del fastidio con il movimento o lo stretching
- il peggioramento con il riposo e nelle ore serali o notturne
- la difficoltà di addormentamento.³

La ricerca bibliografica condotta nelle banche dati PubMed e Cochrane Library ha reperito 18 RCT e una revisione sistematica Cochrane che hanno valutato pramipexolo nella RLS.³ Sono stati, inoltre, reperiti 2 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti.^{4,5}

La maggior parte degli studi reperiti sono inclusi nella revisione sistematica Cochrane, pertanto si decide di illustrare nel dettaglio quest'ultima e gli studi non inclusi nella stessa.

La revisione sistematica Cochrane

Una revisione Cochrane recente ha valutato efficacia e sicurezza dei dopamino-agonisti nel trattamento della RLS.⁶

Sono stati inclusi 38 RCT (di cui 35 verso placebo e 3 verso controllo attivo) per un totale di 7.365 pazienti. Di questi, 10 RCT (9 verso placebo e 1 verso L-dopa) hanno valutato pramipexolo.

Gli **esiti primari di efficacia** erano rappresentati da:

- variazione del punteggio sulla International RLS Severity Rating Scale [IRLS, una scala di autovalutazione della gravità dei sintomi della RLS, composta da 6 parametri relativi a intensità e frequenza dei sintomi (punteggio: da 0 a 4 per ogni parametro) e 4 parametri relativi all'impatto della RLS sulle attività quotidiane e sul sonno (punteggio: da 0 a 4 per ogni parametro). Un Punteggio IRLS: tra 11 e 20 si associa a RLS di grado moderato; tra 21 e 30 a RLS di grado severo e tra 31 e 40 a RLS molto grave]
- variazione del numero di movimenti periodici degli arti inferiori durante il sonno (PMLS index; viene valutato tramite polisomnografia. Un indice superiore a 5 viene associato a attività mioclonica notturna patologica⁷)
- efficienza del sonno (durata totale del sonno rispetto al tempo trascorso a letto)
- numero di interruzioni del trattamento per eventi avversi

Gli **esiti secondari** erano rappresentati da:

- impressione clinica globale- miglioramento (CGI-I)
- autovalutazione della qualità del sonno
- qualità della vita

Effetti sul punteggio relativo alla gravità della RLS: il pramipexolo si è dimostrato significativamente più efficace nel ridurre il punteggio sulla scala IRLS sia rispetto al placebo [in media la differenza è stata di -5,16 punti (sulla scala di 40 punti) (95% CI da -6,87 a -3,45)] sia rispetto alla L-dopa (in media la differenza è stata di -5,25 punti, 95% CI da -8,40 a -2,10).

Effetti sui movimenti mioclonici notturni: Pramipexolo si è inoltre dimostrato più efficace rispetto al placebo nel ridurre il PLMSI, mediamente di -30,47 movimenti/ora passata a letto (95% CI da -51,58 a -9,35). Non si sono osservate, invece, differenze statisticamente significative rispetto alla L-dopa (-3,80 movimenti/ora passata a letto, 95% CI da -9,08 a +1,48).

Effetti sulla qualità del sonno: Non sono risultate differenze statisticamente significative tra pramipexolo e placebo per quanto riguarda la qualità del sonno

In base ai risultati di una recente revisione sistematica Cochrane, che ha valutato efficacia e sicurezza dei dopamino agonisti (DA) nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo (RLS), rispetto al placebo e alla L-dopa con cui è stato confrontato, il pramipexolo ha:

- ridotto significativamente il punteggio relativo alla gravità dei sintomi (differenza: -5 punti sulla scala IRLS a 40 punti)
- ridotto significativamente il numero di movimenti mioclonici notturni delle gambe (differenza: -30 movimenti circa per ora)

senza, tuttavia, modificare in modo significativo la qualità del sonno.

La frequenza degli EA non è risultata significativamente diversa dal placebo.

^a Stringhe utilizzate per la ricerca, in PubMed: "pramipexol"[Supplementary Concept] AND "restless leg syndrome" Limiti: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult: 19+ years
Nella Cochrane Library: "pramipexol" AND "restless leg syndrome"

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

(differenza media nel punteggio relativo, misurato su una scala da 1 a 10: +2,47 punti, 95% CI da -1,60 a +6,55).

Frequenza di interruzioni per eventi avversi: non ci sono risultate differenze statisticamente significative tra pramipexolo e placebo o L-dopa nella frequenza di interruzioni del trattamento a causa degli eventi avversi (OR vs placebo: 1,11, 95% CI da 0,66 a 1,87; OR vs L-dopa: 1,70, 95% CI da 0,96 a 3,01).

Oltre agli studi inclusi nella revisione sistematica Cochrane sono stati pubblicati altri 2 RCT che hanno valutato l'efficacia di pramipexolo rispetto a placebo nel trattamento della RLS.^{8,9}

Un RCT di fase IV, in doppio cieco, durato 12 settimane e condotto su 498 pazienti adulti (età media: 55,5 anni, 70% di sesso femminile; 55% con disturbi dell'umore moderati e 35% con disturbi gravi) con RLS almeno moderata (punteggio medio IRLS 25,9), con sintomi presenti almeno 2 giorni/settimana e una durata media della sindrome di 3,4 anni, ha valutato l'efficacia di pramipexolo rispetto al placebo.⁸

Gli **esiti primari di efficacia** erano rappresentati:

- dalla variazione rispetto al baseline del punteggio IRLS complessivo
- dalla variazione del punteggio BDI-II (questionario di autovalutazione della gravità della depressione)
- dalla percentuale di pazienti che con miglioramento dell'IRLS item 10 (la parte della scala IRLS che valuta i disturbi dell'umore associati alla RLS) alla 12ma settimana.

Gli **esiti secondari di efficacia** erano rappresentati:

- dalla percentuale di pazienti che aveva avuto un miglioramento clinico globale (misurato in termini di variazione del punteggio CGI-I) al giorno 9 e alle settimane 2, 4 e 12.
- dalla percentuale di pazienti che aveva avuto un miglioramento del punteggio PGI (autovalutazione di miglioramento)

Alla 12ma settimana, pramipexolo è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre:

- il punteggio IRLS rispetto al baseline (differenza tra placebo e pramipexolo: 6,1 punti, 95% CI da 4,3 a 7,9),
- il punteggio BDI-II (differenza tra placebo e pramipexolo: 1,5 punti, 95% CI da 0,2 a 2,7),

Una percentuale significativamente più elevata di pazienti ha avuto un miglioramento del punteggio IRLS item 10 (75,9% vs 57,3%).

La frequenza complessiva degli eventi avversi è stata elevata sia con pramipexolo che con placebo (61,1% dei pazienti vs 51,5%, rispettivamente). Nausea e vomito sono quelli segnalati in entrambi i gruppi con maggior frequenza (rispettivamente, 13,8% dei pazienti trattati con pramipexolo e 6,5% dei pazienti trattati con placebo e 10,3% dei pazienti con pramipexolo vs 9,5% dei pazienti con placebo).

Un RCT a gruppi paralleli, di dose ranging, durato 3 settimane, ha valutato efficacia e sicurezza di 4 dosaggi di pramipexolo (0,125 mg, 0,25 mg, 0,50 mg e 0,75 mg di pramipexolo sale) rispetto a placebo in 107 pazienti adulti (età media 56,2 anni; 74% circa donne) con RLS almeno moderata (punteggio IRLS medio 22,7) e un PLMI di almeno 5 per ora di permanenza a letto.⁹

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla variazione rispetto al baseline del PLM Index alla terza settimana.

Gli **esiti secondari** erano rappresentati dalla variazione del punteggio IRLS e dei PLM al tracciato polisomnografico.

2 RCT non inclusi nella revisione sistematica hanno confrontato pramipexolo vs placebo in pazienti, per la maggior parte di sesso femminile (2/3 circa degli arruolati in entrambi gli studi), con RLS almeno moderata. L'efficacia è stata valutata in uno dei 2 studi in termini di variazione della gravità della sindrome e nell'altro come variazione dell'indice relativo alla frequenza dei movimenti mioclonici notturni, entrambi esiti surrogati.

Nei 2 RCT il farmaco si è dimostrato significativamente più efficace del placebo relativamente agli esiti primari valutati.

La frequenza degli EA è risultata simile a quella del placebo. Va, tuttavia, osservato che in uno dei 2 RCT una percentuale molto elevata (oltre il 50%) dei pazienti che ha ricevuto placebo ha segnalato la comparsa di EA.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Tutti i dosaggi di pramipexolo sono risultati più efficaci del placebo nel ridurre il PLMI rispetto al baseline (differenza rispetto al valore mediano al baseline: da -26,55 a -52,70 per pramipexolo vs -3,00 per placebo).

La frequenza complessiva degli eventi avversi è stata simile tra pramipexolo e placebo. Gli eventi avversi più frequenti con il farmaco sono stati: nausea (14,9% dei pazienti vs 4,5% con placebo), naso faringite (6,9% vs 0%, rispettivamente), sintomi simil-influenzali (84,6% vs 0%) e un peggioramento della RLS (4,6% vs 0%).

Malattia di Parkinson

La ricerca bibliografica condotta nella banca dati Cochrane Library ha reperito 6 revisioni sistematiche Cochrane e 2 non Cochrane che hanno valutato pramipexolo nel trattamento della malattia di Parkinson (PD) in fase iniziale e avanzata.^b Nella banca dati PubMed sono stati reperiti 9 studi^{c d} e, nei principali bollettini indipendenti 3 articoli.^{2,10,11}

Tra le revisioni sistematiche reperite, 2 revisioni sistematiche Cochrane, una delle quali ha valutato efficacia e sicurezza dei dopamino-agonisti, da soli o associati a L-dopa, nella PD in fase iniziale e l'altra nella PD avanzata, in associazione a L-dopa, rappresentano le più recenti. Si è, pertanto deciso di analizzare in dettaglio i risultati di tali revisioni.

Le revisioni Cochrane

Malattia di Parkinson (PD) in fase iniziale

Una revisione sistematica ha valutato benefici e rischi associati all'uso dei dopamino-agonisti nella PD iniziale, rispetto a placebo o alla L-dopa.¹² Sono stati inclusi 29 RCT, condotti su un totale di 5.247 pazienti che hanno confrontato un dopamino-agonista (DA) orale (in associazione o meno a L-dopa) con placebo, L-dopa o entrambi, in pazienti con Parkinson in fase iniziale (cioè senza complicanze motorie, non trattati o in trattamento da meno di 12 mesi).

Gli esiti valutati comprendevano:

1. grado di disabilità (valutato mediante la scala UPDRS)
2. le complicanze motorie
3. gli eventi avversi (EA)
4. il risparmio in termini di dose di L-dopa
5. la mortalità
6. la compliance del paziente e il tasso di abbandono del trattamento

Si è deciso di focalizzare l'attenzione in particolare sugli esiti 2-4 in quanto ritenuti quelli maggiormente utili per definire il ruolo in terapia di pramipexolo nella PD iniziale.

Effetti sulle complicanze motorie

- effetti sul freezing (valutati in 5 degli RCT inclusi nella revisione, su un totale di 712 pazienti)

Dopamino agonista (DA) vs L-dopa in monoterapia: la frequenza di freezing è risultata significativamente inferiore con L-dopa (OR 1,67 per DA vs L-dopa, 95% CI da 1,17 a 2,40)

Dopamino agonista (DA) + L-dopa vs L-dopa in monoterapia: l'aggiunta di un DA alla terapia con L-dopa non sembra comportare alcun beneficio per quanto riguarda il freezing (OR 1,26 per l'associazione vs la sola L-dopa, 95% CI da 0,62 a 2,56).

Una revisione sistematica Cochrane recente ha valutato benefici e rischi associati all'uso dei dopamino-agonisti (DA), da soli o associati a L-dopa rispetto al placebo nel trattamento della malattia di Parkinson (PD) in fase iniziale. I DA in monoterapia si sono associati a una frequenza significativamente minore di discinesie e fluttuazioni motorie rispetto alla sola L-dopa ma non di freezing, che è, invece, risultato significativamente meno frequente con L-dopa.

^b Stringhe utilizzate per la ricerca: keywords: "pramipexole" AND "Parkinson disease"

^c Stringhe utilizzate per la ricerca: keywords: "pramipexole" AND "Parkinson disease", limiti: Humans, Randomized Controlled Trial, All Adult, Limite temporale: da gennaio 2008.

^d Nelle 2 revisioni Cochrane più recenti sono stati inclusi gli studi pubblicati, rispettivamente fino a gennaio 2008 (PD in fase iniziale) e marzo 2009 (PD in fase avanzata), per tale motivo la successiva ricerca degli studi randomizzati controllati che hanno valutato il farmaco, condotta nella banca dati PubMed, è stata ristretta a partire dal 2008.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- **effetti sulle discinesie (valutati in 16 RCT, su un totale di 3.404 pazienti)**

Dopamino agonista (DA) vs L-dopa in monoterapia: la frequenza di discinesie è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con i soli DA rispetto alla monoterapia con L-dopa (OR 0,45, 95% CI da 0,37 a 0,54).

Dopamino agonista (DA) + L-dopa vs L-dopa in monoterapia: l'aggiunta di un DA alla terapia con L-dopa non ha comportato una riduzione significativa della frequenza di discinesie (OR 0,74, 95% CI da 0,53 a 1,04).

- **effetti sulle fluttuazioni motorie (valutati in 16 RCT, su un totale di 2.580 pazienti)**

Dopamino agonista (DA) vs L-dopa in monoterapia: la frequenza di fluttuazioni motorie è risultata significativamente inferiore con i DA da soli vs la monoterapia con L-dopa (OR 0,71, 95% CI da 0,58 a 0,87).

Dopamino agonista (DA) + L-dopa vs L-dopa in monoterapia: l'aggiunta di un DA alla terapia con L-dopa non ha comportato alcun beneficio statisticamente significativo in termini di riduzione della frequenza di fluttuazioni motorie (OR 0,89, 95% CI da 0,61 a 1,28).

Effetti sul dosaggio della L-dopa (valutati in 7 RCT dei 12 che hanno confrontato l'associazione di un DA + L-dopa vs la sola L-dopa, su un totale di 455 pazienti)

L'associazione DA + L-dopa ha comportato un "risparmio" statisticamente significativo di L-dopa: rispetto alla monoterapia con L-dopa, la riduzione media del dosaggio del principio attivo è stata pari a -82,21 mg/die (95% CI da -110,13 a -54,29).

Eventi avversi

- **frequenza di edemi:** rispetto a placebo i DA in monoterapia non sembrano aumentare significativamente il rischio di comparsa di edemi nei pazienti con PD iniziale (OR 2,28, 95% CI da 0,90 a 5,75), mentre sia da soli che associati a L-dopa ne comportano un aumento significativo pari ad oltre 3 volte, rispetto alla sola L-dopa (OR 3,68, 95% CI da 2,62 a 5,18).

- **sonnolenza:** l'uso di DA, si associa ad un aumento significativo della comparsa di sonnolenza, sia quando utilizzati da soli che in associazione con L-dopa (OR vs L-dopa 1,49, 95% CI da 1,12 a 2,00; OR per DA vs placebo 3,68, 95% CI da 2,62 a 5,18).

Malattia di Parkinson (PD) avanzata

Una revisione sistematica ha valutato benefici e rischi associati all'uso di 3 classi di farmaci antiparkinson [DA, inibitori delle COMT (tolcapone ed entacapone) e inibitori delle MAO-B (rasagilina e selegilina)] come terapia aggiuntiva alla L-dopa in pazienti con PD con complicanze motorie.¹³ L'obiettivo era di valutare quale delle 3 classi fosse più efficace nel controllare i sintomi motori. Sono stati inclusi 44 RCT condotti su un totale di 8.436 pazienti con un'età media 63 anni e diagnosi di malattia di Parkinson da 9 anni, che hanno confrontato un DA, un inibitore delle COMT o delle MAO-B con placebo, in terapia aggiuntiva a L-dopa.

Gli esiti valutati erano rappresentati da:

1. durata dell'off time
2. risparmio in termini di dosaggio della L-dopa
3. dalla variazione del punteggio relativo alla disabilità (misurato dal clinico usando ad es. la scala UPDRS)
4. la frequenza di discinesia e distonia
5. gli eventi avversi
6. la mortalità
7. la compliance del paziente e la frequenza di interruzioni del trattamento
8. la qualità della vita

I risultati sono stati presentati separatamente per le singole classi di farmaci rispetto al placebo e all'interno di ciascuna classe per i singoli principi attivi.

Quando utilizzati come **terapia aggiuntiva** alla L-dopa, i DA hanno comportato un risparmio statisticamente significativo nella dose di L-Dopa (pari a -82,21 mg/die). Non hanno, tuttavia, comportato benefici aggiuntivi in termini di riduzione delle complicanze motorie (discinesie, fluttuazioni motorie, freezing). Per quanto riguarda gli eventi avversi, sono risultati significativamente più frequenti la comparsa di edema e la sonnolenza, rispetto alla sola L-dopa sia quando i DA sono stati utilizzati da soli che in terapia di associazione a L-dopa.

Una revisione sistematica Cochrane recente ha valutato benefici e rischi associati all'uso dei dopamino-agonisti (DA) come **terapia aggiuntiva** a L-dopa nella malattia di Parkinson (PD) avanzata con complicanze motorie. In base ai risultati, pramipexolo associato a L-dopa ha permesso un risparmio della dose di L-dopa di circa 115 mg/die.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Si è deciso, pertanto, di valutare i risultati relativi a pramipexolo, che vengono di seguito illustrati.

Effetti sulla durata dell'off time (6 RCT su un totale di 1.265 pazienti)

Rispetto a placebo, la terapia aggiuntiva con pramipexolo riduce in modo statisticamente significativo la durata dell'off time (di -1,85 ore/die, 95% CI da -2,19 a -1,43).

Effetti sul dosaggio della L-dopa (3 RCT su un totale di 579 pazienti)

La terapia aggiuntiva con pramipexolo permette una riduzione statisticamente significativa del dosaggio di L-dopa (-114,82 mg/die rispetto a placebo, 95% CI da -143,01 a -86,64).

Variazione del punteggio relativo alla disabilità (scala UPDRS) (3 RCT su un totale di 500 pazienti)

La terapia di associazione con pramipexolo si dimostra più efficace del placebo nel migliorare il punteggio relativo alla disabilità sulla scala UPDRS. La differenza è di -10 punti (95% CI da -12,76 a -7,26), su un punteggio massimo che la scala può assumere di 199.

Frequenza di discinesia (6 RCT su un totale di 768 pazienti)

Le discinesie sono risultate significativamente meno frequenti con placebo rispetto a pramipexolo utilizzati in aggiunta a L-dopa (OR vs placebo 2,63, 95% CI da 2,01 a 3,42).

Eventi avversi

La frequenza complessiva di EA è risultata aumentata in modo statisticamente significativo quando pramipexolo è stato aggiunto al trattamento con L-dopa rispetto al placebo (OR 1,67, 95% CI da 1,16 a 2,39); tuttavia non è aumentata in modo significativo la frequenza di interruzioni del trattamento a causa degli EA (OR 0,79, 95% CI da 0,55 a 1,14).

Si è, inoltre, dimostrato più efficace del placebo nel ridurre la durata dell'off time" (-1,85 ore al giorno) e ha migliorato in modo statisticamente significativo il punteggio relativo alla disabilità (di 10 punti circa sulla scala UPDRS di 199 punti). Tuttavia, la frequenza delle discinesie è aumentata significativamente quando pramipexolo è stato aggiunto alla terapia con L-dopa, rispetto al placebo. E', inoltre, aumentato il rischio di eventi avversi rispetto a placebo, anche se ciò non si è associato ad un aumento significativo delle interruzioni del trattamento per EA.

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti osservazioni, per quanto riguarda le evidenze relative all'efficacia di pramipexolo **nella RLS**:

- viene osservato che la RLS non è una patologia organica, ma si tratta piuttosto di un complesso di sintomi avvertiti dal paziente prevalentemente durante il periodo del riposo a letto che rendono difficoltoso l'addormentamento. La diagnosi si basa sia sulla misurazione del numero di movimenti mioclonici degli arti inferiori (mediante polisomnografia) che su una scala di autovalutazione della gravità della sintomatologia e del suo impatto sulla vita quotidiana da parte del paziente.
- non sono ad oggi disponibili evidenze che vi sia implicata un'alterazione della trasmissione nervosa che coinvolge le vie dopaminergiche centrali, tanto che nel trattamento della sindrome vengono ad oggi utilizzati molteplici approcci anche di tipo non farmacologico (es. tecniche di rilassamento, stretching)
- dall'analisi delle evidenze, che derivano perlopiù da studi condotti in pazienti per la maggior parte di sesso femminile, con una storia di disturbi dell'umore moderato-gravi, emerge che pramipexolo è significativamente più efficace rispetto a placebo o dopamina nel migliorare il punteggio relativo alla gravità della sindrome percepita dal paziente (misurata in termini di variazione del punteggio sulla scala IRLS) e nel ridurre il numero di movimenti degli arti inferiori, due esiti surrogati la cui rilevanza clinica non è definita, mentre non sembra avere effetti significativi sulla qualità del sonno
- il pramipexolo come i farmaci dopaminergici si associa comunemente alla comparsa di eventi avversi rilevanti per il paziente (nausea, vomito, allucinazioni, sonnolenza improvvisa, ecc.) che possono risultare invalidanti, anche considerando che il farmaco verrebbe utilizzato per il trattamento di una sindrome benigna. Anche se non descritti in modo specifico negli studi clinici del pramipexolo nella RLS è noto che tale classe di farmaci può causare eventi avversi gravi quali disturbi comportamentali, del controllo degli impulsi e compulsioni (es. alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, delirio, iperfagia, ipersessualità, disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico, irrequietezza) per cui il bilancio fra i rischi e i benefici non è stato ritenuto favorevole in questa patologia

Per quanto riguarda le evidenze relative all'efficacia di pramipexolo **nella malattia di Parkinson (PD)**:

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- la L-dopa rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento della PD, tuttavia l'uso cronico del farmaco comporta una stimolazione continua del recettore dopaminergico che è responsabile a lungo termine del mancato controllo della malattia, con aumento dei sintomi e segni parkinsoniani (es. discinesie, distonie, freezing e sintomi psichici).
- analogamente agli altri agonisti dopaminergici, il pramipexolo, somministrato in monoterapia nella PD in fase iniziale, si associa ad una riduzione della comparsa di alcuni segni motori (discinesie e fluttuazioni motorie) rispetto alla sola L-dopa ma non ha effetti significativi sul freezing. Se aggiunto alla L-dopa, permette un risparmio statisticamente significativo nella dose di L-dopa (pari a -82,21 mg/die), senza, tuttavia, comportare benefici aggiuntivi in termini di riduzione delle complicanze motorie (discinesie, fluttuazioni motorie, freezing).
- Quando associato alla L-dopa nella PD avanzata, il pramipexolo permette un risparmio della dose di L-dopa (-115 mg/die circa) e riduce significativamente la durata dell'off time rispetto al placebo. Aumenta, tuttavia, la frequenza di discinesie.

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione, è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN di pramipexolo a pronto rilascio **limitatamente all'indicazione nel "trattamento sintomatologico della malattia di Parkinson idiopatica, da solo (senza levodopa) o in associazione con levodopa, cioè nel corso della malattia, in fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off")"**.

Relativamente all'indicazione nel trattamento della **sindrome delle gambe senza riposo**, la CF AVEN ritiene che, alla luce delle evidenze esaminate e di quanto emerso durante la discussione, i benefici potenziali derivanti dall'uso a lungo termine di pramipexolo non superino i potenziali rischi ed esprime, pertanto, **PARERE NON FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN del farmaco per tale indicazione.

Bibliografia

1. Miprapexin®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso: settembre 2011).
2. Pramipexolo. Informazioni sui Farmaci. Settembre 2003.
3. Vignatelli L et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *European Journal of Neurology* 2006, 13:1049-65.
4. Pramipexole (Sifrol®). Jambes sans repos: toujours pas de médicament satisfaisant. *Rev Prescr* 2006; 26:731.
5. Managing patients with restless legs. *DTB* 2003; 41:81-3.
6. Scholtz H et al. Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art No.: CD006009. DOI: 10.1002/14651858.CD006009.pub2.
7. International Classification of Sleep Disorder 2001.
8. Montagna P et al. Randomized trial of pramipexole for patients with restless legs syndrome (RLS) and RLS-related impairment of mood. *Sleep Medicine* 2011; 12:34-40.
9. Jama L et al. A dose-ranging study of pramipexole for the symptomatic treatment of restless legs syndrome: polysomnographic evaluation of periodic leg movements and sleep disturbance. *Sleep Medicine* 2009; 10:630-6.
10. Pramipexole: pas mieux que le ropinirole. *Rev Prescr* 2010; 30 :902.
11. Developements in the treatment of Parkinson's disease. *DTB* 1999; 37:36-40.
12. Stowe R et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006564. DOI: 10.1002/14651858.CD006564.pub2.
13. Stowe R et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD007166. DOI: 10.1002/14651858.CD007166.pub2.

- galantamina capsule rigide a rilascio prolungato da 8, 16 e 24 mg **PARERE SOSPESO**

Reminyl® 28 capsule a rilascio prolungato (RP) da 8 mg, 16 mg, 24 mg di galantamina (sotto forma di bromidrato), ATC N06DA04, classe A, RRL, Nota 85, PT, PHT

E' pervenuta una unica richiesta di inserimento del farmaco in PT AVEN dei clinici:

- Dott. Andrea Fabbo U.O. Consultorio Psicogeriatrico Distretto di Mirandola AUSL Modena
- Dr.ssa Morena Pellati U.O. Centro Disturbi Cognitivi Distretto di Correggio AUSL Reggio Emilia
- Prof. Enrico Montanari U.O. Consultorio Disturbi Cognitivi di Fidenza AUSL Parma
- Dr. Lucio Lucchetti U.O. Consultorio Disturbi Cognitivi Piacenza AUSL Piacenza

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

L'indicazione proposta coincide con quella registrata, ovvero: "trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave"¹

Anche la posologia proposta coincide con quella prevista in scheda tecnica: una dose iniziale di 8 mg in unica somministrazione giornaliera per 4 settimane, seguita da una dose di mantenimento di 16 mg/die. Dopo 4 settimane tale dose può essere eventualmente aumentata a 24 mg/die in funzione del beneficio terapeutico e della tollerabilità.¹

Le motivazioni addotte ai fini dell'inserimento in prontuario consistono in una riduzione della frequenza delle somministrazioni giornaliere (una invece di due che dimezzerebbe il rischio di mancata assunzione del farmaco, con miglioramento della compliance da parte del paziente e una riduzione del carico di lavoro sui caregivers: la frequenza delle somministrazioni della formulazione a pronto rilascio può rappresentare un problema di accettabilità particolarmente importante nella popolazione anziana e con deterioramento cognitivo.

Non viene riportata una stima del numero di pazienti da trattare per anno.

Note della Segreteria Scientifica:

Reminyl[®] capsule a rilascio prolungato è stato autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento ed è in commercio in Italia dal Febbraio 2010.

La galantamina è un alcaloide terziario, inibitore selettivo, competitivo e reversibile dell'acetilcolinesterasi, aumentando l'attività del sistema colinergico centrale. Tale effetto influenzerebbe la funzione cognitiva nei pazienti con demenza di tipo Alzheimer.¹

Le capsule a rilascio prolungato devono essere somministrate una volta al giorno, al mattino, preferibilmente con cibo. Devono essere deglutite intere con l'aiuto di liquidi.¹

La tabella seguente riassume posologia e modalità di somministrazione di galantamina nelle 2 formulazioni orali disponibili, RP e a pronto rilascio:

Specialità	Reminyl [®]	Reminyl [®] RP
Dose iniziale	4 mg x 2/dì per 4 sett.	8 mg/dì per 4 sett.
Dose di mantenimento	8 mg x 2/dì per almeno 4 sett. Se necessario aumentare fino a 12 mg x 2/dì	16 mg/dì per almeno 4 sett. Se necessario aumentare fino a 24 mg /dì
Modalità di somministrazione	2 volte /dì preferibilmente a colazione ed a cena	1 volta/dì al mattino preferibilmente con il cibo Le cps devono essere deglutite intere

Con indicazione nel trattamento della Demenza di Alzheimer, in PT AVEN, è già presente la galantamina a rilascio immediato (RI). Sono, inoltre, presenti i principi attivi ad attività anticolinesterasica donepezil e rivastigmina.

La rimborsabilità di galantamina da parte del SSR avviene alle condizioni previste dalla Nota AIFA 85.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La seguente tabella riporta un confronto tra i costi del trattamento con galantamina RI ed RP, calcolati in base ai prezzi ex-factory delle 2 specialità:

Specialità	Costo terapia iniziale (prime 4 settimane)	Costo mesi successivi (posologia 16 mg - 24 mg/die)
Reminyl®	47,04 €	63,30 € - 71,40 €
Reminyl® RP	47,04 €	63,30 € - 71,40 €

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica condotta nelle banche dati PubMed e Cochrane Library^e ha reperito 4 RCT e una revisione sistematica Cochrane che ha valutato l'efficacia della galantamina nel trattamento di deficit cognitivi lievi associati a malattia di Alzheimer.² Degli studi reperiti, uno solo ha valutato l'efficacia e tollerabilità della formulazione a rilascio prolungato (RP) di galantamina rispetto a quella a rilascio immediato (RI) in pazienti con malattia di Alzheimer da lieve a moderata.³ Lo stesso studio è l'unico su galantamina RP incluso nella revisione Cochrane.

Un RCT di fase III, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 26 settimane, condotto su 971 pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve-moderato e una storia di declino cognitivo progressivo da almeno 6 mesi (MMSE-score medio: 18; ADAS-cog/11-score pari ad almeno 18), per la maggior parte di sesso femminile (64% dei pazienti) e un'età media pari a circa 77 anni, assistiti nella terapia da un caregiver, ha valutato efficacia e sicurezza di galantamina RP (16-24 mg/die) rispetto a placebo. Lo studio si proponeva, inoltre, di valutare gli effetti comportamentali e sulle attività quotidiane di galantamina RP e la sua sicurezza rispetto a galantamina RI (8-12 mg x 2/die).

Gli **esiti primari** di efficacia erano rappresentati da:

- variazione del punteggio ADAS-cog/11 (questionario di valutazione dello stato cognitivo del paziente affetto da demenza) alla 26ma settimana
- variazione del punteggio CIBIC-plus (scala di valutazione del quadro clinico globale del paziente) alla 26ma settimana

L'analisi è stata condotta sulla popolazione ITT modificata.

Gli **esiti secondari** di efficacia erano rappresentati da:

- variazione del punteggio ADCS-ADL score (valutazione del livello di autonomia nelle attività di base della vita quotidiana) e del NPI score (punteggio di valutazione del disagio psicologico associato ai disturbi Comportamentali) alla 26ma settimana.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno di 3 trattamenti:

- galantamina RP
- galantamina RI
- placebo

In entrambi i bracci trattati con galantamina, il dosaggio del farmaco è stato titolato da una dose iniziale di 8 mg/die per le prime 4 settimane a un massimo di 16 o 24 mg/die con incrementi di 8 mg/die ogni 4 settimane. Al completamento dell'ottava settimana, lo sperimentatore era libero di aumentare il dosaggio a 24 mg/die o lasciarlo a 16 mg/die in base alla sicurezza e tollerabilità da parte del paziente.

Nell'unico RCT di fase III che ha valutato l'efficacia della formulazione RP di galantamina, questa si è dimostrata più efficace del placebo nel migliorare alcuni punteggi relativi alle capacità cognitive e mnemoniche e al grado di autonomia del paziente, mentre non ha migliorato il quadro clinico globale.

La tollerabilità è risultata sovrapponibile alla formulazione a rilascio immediato.

^e Stringhe utilizzate per la ricerca nella banca dati PubMed: "galantamine" AND "once daily", Limiti: RCT, Human, All Adult
Nella banca dati Cochrane: "galantamine" AND "once daily"

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Alla 26ma settimana avevano completato lo studio 768 pazienti sui 971 inizialmente arruolati. Il 3% dei pazienti trattati con galantamina RP, il 2% con placebo e il 4% con galantamina RI ha interrotto lo studio per mancata compliance al trattamento, mentre rispettivamente il 9%, il 7% e il 5% a causa degli eventi avversi.

Alla 26ma settimana, la galantamina RP si è dimostrata significativamente più efficace del placebo nel migliorare il punteggio relativo allo stato cognitivo del paziente, uno dei due **esiti primari** di efficacia (punteggio ADAS-cog/11 Galantamina RP vs placebo: -1,4 vs +1,3 rispetto al baseline; 95% CI da -3,74 a -1,68). Anche la galantamina RI è risultata più efficace del placebo sulle funzioni cognitive, misurate con la scala ADAS-cog/11.

Per quanto riguarda gli effetti sul quadro clinico globale del paziente, l'altro **esito primario di efficacia**, non vi sono state differenze significative tra galantamina RP e placebo in termini di punteggio sulla scala CIBIC-plus alla 26ma settimana. Analogamente, il risultato si è avuto con la formulazione a rilascio immediato.

Galantamina RP e galantamina RI sono risultate entrambi significativamente più efficaci del placebo per quanto riguarda la valutazione del grado di autonomia nelle attività quotidiane (misurata come variazione del punteggio ADC-ADL) e delle capacità mnemoniche e cognitive (score ADAS-cog/13, e non memory and memory ADAS-cog/11). Non vi sono state, invece, differenze statisticamente significative per entrambi i gruppi di trattamento rispetto a placebo sui disturbi comportamentali associati alla demenza (valutati come variazione del punteggio NPI).

La frequenza e la tipologia degli eventi avversi sono risultate simili per entrambe le formulazioni di galantamina. Gli eventi avversi più comuni sono stati nausea (17% dei pazienti con galantamina RP, 14% con galantamina RI e 5% con placebo), vomito (7% dei pazienti con galantamina RP, 9% con galantamina RI e il 2% con placebo), e anoressia (6% dei pazienti con galantamina RP, 7% con galantamina RI e 3% con placebo).

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti considerazioni:

- il vantaggio della formulazione a rilascio prolungato di galantamina rispetto alla formulazione a rilascio immediato sembra consistere esclusivamente in una minor frequenza di somministrazioni giornaliere (una in luogo di due), senza ulteriori benefici in termini di efficacia o tollerabilità
- attualmente un trattamento con la specialità a rilascio immediato ha lo stesso costo del trattamento con la specialità a rilascio prolungato, tuttavia il brevetto di galantamina sta per scadere (gennaio 2012) ed è di conseguenza ipotizzabile una riduzione di prezzo per la formulazione RI per la disponibilità in commercio di medicinali equivalenti. Non è noto come si comporterà la ditta relativamente alla formulazione RP a fronte di tale evento.

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione è la seguente:

in base alle evidenze esaminate e a quanto emerso durante la discussione, il vantaggio correlato alla somministrazione della formulazione a rilascio prolungato di galantamina rispetto alla formulazione a pronto rilascio consiste esclusivamente in una minor frequenza di somministrazioni giornaliere (una in luogo di due) senza vantaggi in termini di efficacia o sicurezza. Attualmente un trattamento con le specialità a rilascio immediato ha lo stesso costo del trattamento con le specialità a rilascio prolungato; in considerazione del fatto che la galantamina a rilascio immediato sta per perdere il brevetto (gennaio 2012) e che ciò porterà ad una riduzione del prezzo di tale specialità, la CF AVEN ritiene di **SOSPENDERE** il parere relativamente all'inserimento di galantamina a rilascio prolungato, in attesa di conoscere il nuovo prezzo a cui saranno commercializzate le specialità a rilascio immediato e quelle a rilascio prolungato.

Bibliografia

1. Reminyl®. Scheda tecnica. Fonte: Codifa (accesso: settembre 2011).
2. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
3. Brodaty H et al. Galantamine Prolonged-Release Formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2005;20:120-32.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- prednisone compresse a rilascio modificato **NON APPROVATO**

Lodotra® 30 compresse a rilascio modificato da 1 mg, 2 mg o 5 mg di Prednisone, H02AB07, classe A, RR.

La richiesta di inserimento è pervenuta da:

- Dott. Carlo Salvarani U.O. Reumatologia Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia

L'indicazione proposta coincide con quella registrata ovvero: trattamento negli adulti dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado moderato o grave, in particolare se accompagnata da rigidità mattutina".¹

Le motivazioni riportate dal richiedente consistono in:

- possibilità di impiego di un dosaggio basso di steroide rispetto agli attuali utilizzati per il trattamento dell'AR con un provato miglioramento clinico
- un rilascio di principio attivo al momento del picco infiammatorio e un'efficacia a basso dosaggio, anche a lungo termine, sia per quanto riguarda l'attività della malattia che i sintomi

che fanno ipotizzare un risparmio di steroidi nel tempo e un contenimento degli effetti collaterali secondari al trattamento cronico steroideo.

Note della Segreteria Scientifica:

Lodotra® compresse a rilascio modificato è stato autorizzato con procedura decentrata ed è in commercio in Italia da gennaio 2011.

Il prednisone è un glucocorticoide non fluorurato somministrabile per via orale, con un effetto antinfiammatorio immediato e un effetto immunosoppressivo ritardato. Inibisce la chemiotassi e l'attività delle cellule immunitarie, il rilascio e l'effetto delle citochine proinfiammatorie che nell'artrite reumatoide raggiungono il picco plasmatico nelle prime ore del mattino.¹

Le compresse a rilascio modificato di prednisone sono composte da un nucleo contenente il prednisone e da un rivestimento inerte, che ne ritarda la liberazione di circa 4-6 ore rispetto al momento dell'assunzione. Tale meccanismo dipende dall'integrità del rivestimento, pertanto le compresse non devono essere spezzate, divise o masticate.¹

Il dosaggio iniziale previsto è di 10 mg/die, in alcuni casi può essere necessaria una dose più alta (15 o 20 mg di prednisone). In caso di passaggio da regime terapeutico standard, deve essere mantenuta la stessa dose. Il dosaggio di mantenimento, fino a 10 mg/die, deve essere modulato in base alla gravità del decorso della malattia a seconda dell'esito del trattamento.¹

I livelli plasmatici medi di prednisone ottenuti in seguito alla somministrazione di Lodotra® 5 mg (dopo pasto leggero o dopo pasto completo) e prednisone 5 mg a rilascio immediato (RI) a digiuno sono sovrapponibili; la comparsa del picco di concentrazione plasmatica per la formulazione a rilascio modificato risulta ritardato di circa 4 ore.¹

Il prednisone per somministrazione orale è presente sia in PTR che in PT AVEN, dove è disponibile come formulazione a pronto rilascio (Deltacortene® compresse 5mg e 25 mg).

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La seguente tabella riporta un confronto tra le indicazioni terapeutiche registrate per Lodotra® e Deltacortene®. In neretto sono riportate le indicazioni per cui può esistere sovrapposibilità tra le due specialità:

Specialità	Indicazioni registrate
Deltacortene®	Affezioni di interesse reumatologico come terapia aggiuntiva per la somministrazione a breve termine (per far superare al paziente un episodio acuto o una riacutizzazione) in: AR (casi particolari possono richiedere una terapia di mantenimento a basse dosi) , malattia di Still, spondiliti anchilosanti, artrite gottosa acuta. Malattie del collagene: durante una riacutizzazione o come terapia di mantenimento in casi particolari di lupus eritematosus sistemico, dermatomiosite, periartrite, cardite reumatica acuta. Per controllare condizioni allergiche gravi o debilitanti non trattabili in maniera convenzionale: asma bronchiale, dermatiti da contatto, dermatite atopica. Sarcoidosi. Affezioni ematologiche: anemia emolitica acquisita (autoimmune), per il trattamento palliativo di leucemie e linfomi degli adulti, leucemia acuta dell'infanzia. Come coadiuvante nel trattamento della colite ulcerosa.
Lodotra®	Trattamento negli adulti dell'artrite reumatoide attiva di grado moderato o grave, in particolare se accompagnata da rigidità mattutina

Le tabelle seguenti riportano un confronto tra posologie registrate e costi del trattamento con prednisone a rilascio immediato e a rilascio modificato. I costi sono calcolati sul prezzo ex-factory al netto di IVA.

Specialità	Posologia
Deltacortene®	Dose terapeutica d'attacco: 20-30 mg/die. Dose di mantenimento (utilizzabile anche dopo 1 settimana): intorno a 10 mg/die. Dosaggi minori sono possibili in rapporto al peso ed all'età del paziente. La posologia va individualizzata tenendo conto della malattia e del risposta terapeutica del paziente.
Lodotra®	Dose iniziale: 10 mg/die; in alcuni casi può essere necessaria una dose più alta. In caso di passaggio da regime terapeutico standard, deve essere mantenuta la stessa dose. Dosaggio di mantenimento: la dose fino a 10 mg/die deve essere modulata in base alla gravità del decorso della malattia

Specialità	Dosaggio medio	Costo/die (ex-factory)	Costo/anno (ex-factory)
Deltacortene®	10 mg/die	0,22 €	80,3 €
Lodotra®	10 mg/die	1,01€	368,65 €

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica condotta nella banca dati PubMed^f ha reperito 3 studi²⁻⁴ che hanno valutato l'efficacia del prednisone a rilascio modificato (RM); la ricerca condotta sulla banca dati Cochrane Library^g ha reperito 3 revisioni sistematiche Cochrane che hanno valutato l'uso dei glucocorticoidi nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), nessuna di queste ha incluso studi che abbiano valutato la formulazione a rilascio modificato.

Dei 3 studi reperiti in PubMed, uno era un RCT che ha valutato l'efficacia e sicurezza di prednisone RM rispetto a prednisone a rilascio immediato (RI) nel ridurre la rigidità mattutina associata alla artrite reumatoide (studio CAPRA-1)², il secondo era uno studio di estensione in aperto del primo³ e il terzo è uno studio che ha valutato gli effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene della formulazione di prednisone RM in 28 pazienti arruolati nello studio CAPRA-1⁴.

Lo studio CAPRA-1, un RCT di fase III, multicentrico, in doppio cieco, di superiorità, durato 12 settimane, ha valutato l'efficacia di Prednisone RM rispetto a Prednisone a Rilascio Immediato (RI) nel ridurre la durata media della rigidità articolare mattutina in 288 pazienti adulti (età media: 55 anni; 86% donne) con AR ad attività elevata (punteggio DAS-28 medio: 5,8) accompagnata da rigidità articolare mattutina.² I pazienti avevano una storia di malattia di una media di 7,7 anni ed erano già stati trattati con DMARDs (95% circa) e FANS (80% circa); erano, inoltre, in terapia con dosi stabili di uno steroide orale (dosaggio medio: 6,6 mg/die di prednisone o equivalenti).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- la formulazione RM di prednisone
- la formulazione RI di prednisone

mantenendo il dosaggio abituale di corticosteroidi; nel caso della formulazione RI, la dose giornaliera veniva assunta al mattino, mentre la formulazione RM alla sera, prima di andare a dormire.

L'**esito primario di efficacia** era rappresentato dalla **variazione relativa** percentuale della durata della rigidità articolare mattutina alla settimana 12 rispetto al baseline.

Gli **esiti secondari di efficacia** erano rappresentati dalla ricorrenza della rigidità articolare, dall'intensità del dolore durante il giorno, dalla qualità del sonno, dalla variazione del punteggio relativo all'attività di malattia (DAS-28), dagli effetti sulla qualità di vita (questionario SF36) e sui parametri di laboratorio correlati all'attività della malattia (ESR, proteina C-reattiva, IL-6, osteocalcina).

Alla 12ma settimana la variazione media relativa della rigidità mattutina rispetto al baseline (**esito primario**) è risultata significativamente maggiore con prednisone RM rispetto a RI (differenza: 22,4%; 95% CI da 0,49 a 44,30), mentre in termini assoluti, la differenza tra i due trattamenti è risultata non statisticamente significativa (differenza: 29,2 minuti; IC 95% da - 2,59 a +61,9).

Non vi sono state differenze significative tra i due gruppi di trattamento relativamente a: incidenza della rigidità articolare, intensità del dolore durante il giorno, qualità del sonno, punteggio DAS-28, valutazione globale dell'attività di malattia e qualità di vita (gli **esiti secondari**).

La frequenza e la tipologia degli eventi avversi (EA), così come la frequenza di interruzioni del trattamento a causa degli EA (8% dei pazienti con RM e 7% con RI), sono risultate simili per le 2 formulazioni di prednisone.

Nello studio di estensione in aperto, durato 9 mesi, sono stati arruolati 249 dei 288 pazienti originariamente reclutati nello studio CAPRA-1. A tutti è

Nell'unico RCT pubblicato per esteso (studio CAPRA-1 che ha confrontato la formulazione RM di prednisone con la formulazione RI, la prima si è dimostrata più efficace della seconda in termini di riduzione relativa, ma non di riduzione assoluta della durata della rigidità mattutina associata ad AR ad attività elevata. Non vi sono state differenze significative tra le due formulazioni relativamente agli effetti sulla attività della malattia né sulla frequenza degli eventi avversi associati al trattamento.

I benefici sulla rigidità articolare al risveglio di prednisone RM si sono mantenuti durante l'estensione in aperto dello studio (9 mesi, oltre ai 3 di durata della fase in doppio cieco).

In una analisi condotta su una sottopopolazione dei pazienti arruolati, prednisone RM non ha, inoltre, determinato variazioni significative dei livelli di corticotropina, un parametro di laboratorio che misura l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, rispetto alla somministrazione di steroidi a pronto rilascio.

^f Stringhe utilizzate per la ricerca: nella banca dati PubMed "modified-release prednisone" AND "rheumatoid arthritis" Limiti: RCT, Human, All Adult

^g Stringhe utilizzate per la ricerca nella banca dati Cochrane Library: "glucocorticoids" AND "rheumatoid arthritis"

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

stata somministrata la formulazione RM di prednisone, ad un dosaggio medio di 6,8 mg/die.

Sono stati valutati: durata (assoluta e relativa) della rigidità mattutina variazione dei livelli plasmatici di IL-6, punteggio DAS-28, intensità del dolore e punteggio ACR20 al termine dei 9 mesi.

Hanno completato la fase in aperto 219 pazienti. Dei 30 pazienti che hanno interrotto il trattamento, 12 lo hanno fatto a causa degli EA, 6 per riacutizzazione della AR, 5 per la comparsa di infezioni e 3 pazienti per disturbi gastro-intestinali (di cui 2 gravi). Gli eventi avversi comuni correlati al trattamento sono stati dolore all'addome superiore (1,2% dei pazienti), gastrite (1,6%) ed aumento di peso (2,4%).

Non si è verificato nessun evento avverso indicativo di un'aumentata soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi.

La riduzione assoluta nella durata della rigidità mattutina è stata di $88 \pm 128,3$ minuti per i pazienti che sono passati da prednisone RI a prednisone RM (rispetto ad un valore medio al baseline di $182 \pm 127,4$ minuti) e di $83 \pm 83,7$ minuti per i pazienti che proseguivano con prednisone RM (rispetto al valore medio al baseline di $156 \pm 97,3$ minuti).

Al termine dello studio, il 17% dei pazienti non manifestava rigidità mattutina prolungata; il 29% riferiva una durata inferiore ad un'ora della rigidità mattutina, rispetto al 10% dei pazienti all'ingresso dello studio.

I livelli plasmatici di IL-6 risultavano significativamente diminuiti rispetto al baseline per i pazienti provenienti da entrambi i gruppi; non vi sono state differenze significative nella percezione del dolore, nel punteggio DAS-28 e valutazione di attività di malattia sulla base dell'ACR20.

Uno studio ha valutato l'effetto a lungo termine del Prednisone a RM sull'asse ipotalamo-ipofisi, su 28 pazienti arruolati nello studio CAPRA-1, valutato con il test del fattore di rilascio dell'ormone corticotropo (CRH).³

Non ci sono state differenze significative sulla concentrazione di cortisolo plasmatico nei pazienti trattati con prednisone RM rispetto al baseline, né rispetto alla formulazione RI.

Discussione:

Durante la discussione seguita alla presentazione delle evidenze scientifiche sono emerse le seguenti considerazioni:

- in base alle evidenze presentate, il vantaggio correlato alla somministrazione della formulazione di prednisone RM rispetto alla formulazione RI sembra consistere nella possibilità di somministrare il farmaco alla sera prima di andare a dormire, in luogo che al mattino, assicurando comunque la liberazione del farmaco nelle prime ore del mattino
- nell'unico studio pubblicato per esteso che ha confrontato gli effetti della formulazione RM con la formulazione Ri di prednisone sulla durata della rigidità mattutina, non vi sono state differenze significative in termini di durata assoluta di tale segno articolare
- la somministrazione di prednisone RM non ha dimostrato vantaggi in termini di riduzione della dose media utilizzata rispetto alla formulazione a RI: i dosaggi medi di steroide orale assunti dai pazienti durante lo studio, infatti, coincidevano con quelli assunti prima della randomizzazione

Pertanto la decisione della CF AVEN, alla luce delle evidenze disponibili e delle considerazioni emerse durante la discussione è la seguente:

la CF AVEN esprime **PARERE NON FAVOREVOLE** all'inserimento in PT AVEN di prednisone compresse a rilascio modificato in quanto il bilancio fra i vantaggi clinici dimostrati e i costi aggiuntivi non è stato ritenuto favorevole.

Bibliografia

1. Lodotra®. Scheda Tecnica Fonte: Codifa (accesso: settembre 2011).
2. Buttgerit F et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 371:205-14
3. Buttgerit F et al. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69:1275-80.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

4. Alten R et al. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis Function in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Nighttime-Release Prednisone. J Rheumatol 2010; 37:2025-31.

IV. Presentazione dei documenti della CRF: in primo piano e schede sui farmaci

Data l'ra tarda, si è deciso di rimandare la presentazione dei documenti delle CRF alla prossima riunione della CF AVEN, in modo da poter dedicare il rimanente tempo alla discussione dei punti di seguito descritti.

V. Varie ed eventuali

Sono stati portati all'attenzione della CF AVEN i seguenti argomenti:

a. Analisi delle prescrizioni di ranolazina della AUSL di Reggio Emilia

In seguito alla valutazione, avvenuta nella riunione della CF AVEN del 21 giugno 2011 (vedi verbale della riunione della CF AVEN del 21 giugno us) dei dati relativi all'impiego di ranolazina nelle Aziende AVEN per il trimestre marzo – maggio 2011, si era proposto di verificare, tramite una analisi a campione delle cartelle cliniche, che fossero state rispettate le indicazioni per la prescrizione del farmaco, poiché erano emerse alcune criticità, di seguito riassunte:

- i Piani Terapeutici non contengono tutte le informazioni necessarie a valutare l'appropriatezza della prescrizione;
- il numero di pazienti in trattamento sembra essere superiore a quanto stimato in precedenza (2-3 pazienti per Azienda)
- i Piani Terapeutici pervenuti ai Servizi Farmaceutici non sono stati sempre conformi al modello approvato dalla CRF (Documento PTR n. 123). Più precisamente in alcuni casi è stato utilizzato il Piano Terapeutico originariamente predisposto da AIFA anche dopo l'entrata in vigore del Piano Terapeutico regionale; in altri il modello regionale è stato modificato dal clinico, cancellando alcuni campi. Pertanto sono andate perse informazioni relative all'anamnesi e al trattamento assunto dal paziente
- spesso non è stata rispettata la posologia riportata in scheda tecnica: dopo aver iniziato la terapia al dosaggio di 375 mg x 2/die, il dosaggio non è stato aumentato a 500 mg x 2/die, ma il paziente ha continuato il trattamento con la dose iniziale (secondo la scheda tecnica di Ranexa[®], "la dose iniziale raccomandata è di 375 mg due volte al giorno. Dopo 2-4 settimane la **dose deve essere aumentata a 500 mg due volte al giorno e, in base alla risposta del paziente, aumentata ulteriormente fino alla dose massima raccomandata di 750 mg due volte al giorno. Qualora il paziente presentasse eventi avversi correlati al trattamento, come capogiri, nausea o vomito, potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio a 500 mg o 375 mg due volte al giorno. Se dopo avere ridotto il dosaggio i sintomi non si risolvono si deve interrompere il trattamento**").¹

Sono stati presentati i risultati della valutazione condotta nell'ambito della AUSL di Reggio Emilia, dove incrociando i dati derivanti dalla analisi dei piani terapeutici con i referti presenti nel datawarehouse clinico interaziendale (lettere di dimissione, visite cardiologiche, esami strumentali ecc...) sono stati estratti i seguenti parametri:

- sesso
- età media
- storia di IMA pregresso
- storia di rivascolarizzazione (se è stata eseguita o meno rivascolarizzazione e tipologia metodica utilizzata)
- esecuzione di coronarografia
- terapia farmacologica assunta

Dall'analisi dei dati presentati emerge che la maggior parte delle prescrizioni hanno riguardato pazienti che nella maggior parte dei casi erano stati sottoposti a coronarografia (18/20 pazienti) e rivascolarizzazione del miocardio (19/20) ; in trattamento con antiaggreganti (ASA, clopidogrel o entrambi; 19/20, in uno l'ASA era stata associata ad un anticoagulante orale e in un altro era stata effettuata una tripla antiaggregazione con ASA, clopidogrel e un anticoagulante orale). I pazienti avevano assunto, inoltre, i seguenti farmaci:

- ✓ un beta bloccante: 15 pazienti, di cui 2 risultati intolleranti
- ✓ un calcio antagonista: 12 pazienti
- ✓ un nitrato: 16 pazienti, di cui 1 risultato intollerante
- ✓ una statina: 18 pazienti
- ✓ un inibitore del sistema renina-angiotensina (ACE-I/Sartano): 14 pazienti
- ✓ un beta bloccante + calcio antagonista + nitrato + statina + ACE-I: 7 pazienti

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- ✓ un beta bloccante + calcio antagonista + nitrato + statina: 3 pazienti
- ✓ un calcio antagonista + nitrato: 1 paziente

Per quanto riguarda il dosaggio di ranolazina prescritto, l'analisi ha sostanzialmente confermato quanto emerso nella precedente riunione:

18 pazienti sono stati trattati con ranolazina 325 mg x 2//die
1 paziente con ranolazina 325 mg x 2//die + ivabradina

mentre solo in un paziente il dosaggio del farmaco è stato portato a 750 mg x 2/die.

In un paziente ranolazina non è stata tollerata ed il clinico proscrittore l'ha, quindi, sostituita con ivabradina.

In seguito alla valutazione dei risultati relativi alla AUSL di Reggio Emilia, i componenti della Commissione concordano di verificare la possibilità di estendere a campione l'analisi anche alle altre Aziende AVEN.

Bibliografia

1. Ranexa®. Scheda tecnica. Fonte : Codifa (accesso settembre 2011).

b. Rivalutazione dell'inserimento in PT AVEN di rivaroxaban e dabigatran per la profilassi della TEV in chirurgia sostitutiva elettiva d'anca e ginocchio

L'inserimento in PT AVEN di questi farmaci era stato valutato una prima volta nel marzo 2010 senza addivenire ad una decisione conclusiva sull'inserimento in PT AVEN in attesa dell'attivazione di un gruppo regionale che aveva il mandato di individuare una strategia per un iniziale uso controllato di tali farmaci (vedi verbale). Nella riunione del 21 giugno 2011, in seguito alla richiesta di alcuni membri della CF AVEN la decisione presa nel marzo 2010 è stata rivalutata alla luce delle difficoltà incontrate dal gruppo regionale che tardava a proporre una soluzione al problema. Nel corso dell'estate in fine la CRF non ha autorizzato la prosecuzione e la conclusione dei lavori del gruppo regionale.

Vengono quindi nuovamente approfonditi gli aspetti che riguardano:^h

- le caratteristiche delle 2 formulazioni (forma farmaceutica, indicazioni, classe di rimborsabilità)^{1,2}, sintetizzate nella seguente tabella :

P.a./Specialità	Dabigatran (PRADAXA®)	Rivaroxaban (XARELTO®)
Formulazione/ Confezioni in commercio/ Codice ATC	cps 75-110 mg conf. da 10 e 30 cps B01AE07	cpr riv con film 5 mg conf. da 5, 10, 30 e 100 cpr B01AX06
Indicazioni registrate	Prevenzione primaria di episodi tromboembolici in pz adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio.	Prevenzione del TEV nei pz adulti sottoposti a interventi di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio.
Classe SSN	classe A, RNRL (Ematologo, Ortopedico), PHT	conf. da 5, 10, 30 cpr: classe A, RNRL (Ematologo, Ortopedico, Anestesista, Internista), PHT conf. da 100 cpr: classe C, RNRL (Ematologo, Ortopedico, Anestesista, Internista)

^h Le differenze tra i due farmaci sono evidenziate in giallo

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- Le posologie autorizzate e le avvertenze, in particolare vengono commentate le differenze fra le due specialità rispetto alle modalità di somministrazione, alle durate dei trattamenti nelle singole indicazioni all'uso in specifiche situazioni quali l'anestesia spinale/epidurale.^{1,2} Tale confronto aveva anche lo scopo di comprendere le motivazioni che stanno alla base di tali differenze e le prove di efficacia a supporto. Tali informazioni sono riassunte nella tabella di seguito riportata:

P.a./Specialità	Dabigatran (PRADAXA®)	Rivaroxaban (XARELTO®)
Posologia	<p>220 mg/die (ovvero 2 cps/die). Le cps devono essere assunte integre con acqua, indipendentemente dal cibo.</p> <p>Il trattamento va iniziato entro 1-4 h dalla conclusione dell'intervento con una cps e continuato dal giorno successivo con 2 cps x 1/die.</p> <p>Chirurgia sostitutiva elettiva dell'anca: per un totale di 28-35 giorni. Chirurgia sostitutiva elettiva del ginocchio: per un totale di 10 giorni.</p> <p>Per entrambi gli interventi, se l'emostasi non fosse normale, l'inizio del trattamento deve essere rimandato. Se il trattamento non viene iniziato il giorno dell'intervento, si deve cominciare con 2 cps x 1/die.</p>	<p>10 mg/die (ovvero, 1 cpr/die). La dose può essere assunta indipendentemente dai pasti.</p> <p>Il trattamento va iniziato 6-10 h dopo l'intervento.</p> <p>La durata del trattamento dipende dal rischio individuale di TEV, determinato dal tipo di intervento chirurgico ortopedico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore all'anca, si raccomanda un trattamento di 5 settimane • Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore al ginocchio, si raccomanda un trattamento di 2 settimane
Avvertenze: anestesia spinale/epidurale iniezione lombare	<p>In pz sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore, non può essere esclusa l'insorgenza di ematomi epidurali o spinali determinanti paralisi prolungata o permanente con l'uso contemporaneo di dabigatran e anestesia spinale, anestesia epidurale o iniezione lombare. Il rischio di questi rari eventi può essere maggiore con l'uso post-operatorio di catetere permanente epidurale o con la somministrazione concomitante di altri medicinali che alterino l'emostasi.</p> <p>Pertanto l'uso ... non è raccomandato in pazienti che debbano essere sottoposti ad anestesia che preveda l'utilizzo di cateteri permanenti epidurali post-operatori.</p> <p>La somministrazione della prima dose ... deve avvenire almeno due ore dopo la rimozione del catetere. Questi pazienti richiedono un'osservazione frequente di segni e sintomi neurologici.</p>	<p>In caso di anestesia spinale / epidurale o puntura spinale / epidurale, i pz trattati con agenti antitrombotici per la prevenzione delle complicanze t.e. sono esposti al rischio di ematoma epidurale o spinale Questo rischio può aumentare in caso di uso post-operatorio di cateteri epidurali a permanenza o di uso congiunto di medicinali che alterano l'emostasi. Il rischio può aumentare anche in caso di puntura epidurale o spinale traumatica o ripetuta. I pazienti devono essere controllati frequentemente riguardo a segni e sintomi di alterazioni neurologiche Prima dell'intervento neurassiale, il medico deve valutare il rapporto tra il beneficio atteso e il rischio presente</p> <p>Un catetere epidurale non deve essere rimosso prima di 18 ore dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban. La dose successiva di rivaroxaban deve essere somministrata non prima di 6 ore dopo la rimozione del catetere.</p> <p>In caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore.</p>

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Viene ricordato che entrambi i farmaci sono stati inseriti in PTR ad ottobre 2009, con i relativi documenti (documento CRF 89 e documento CRF 90)³, le cui conclusioni sono di seguito riassunte :

Principio attivo	Dabigatran	Rivaroxaban
Documento associato	Documento PTR n. 89	Documento PTR n. 90
Conclusioni CRF	<p>« La CRF inserisce il dabigatran in PTR sulla base delle evidenze disponibili (ha dimostrato in 2 studi su 3 la non inferiorità rispetto a enoxaparina per efficacia e sicurezza nel ridurre il rischio di tromboembolia venosa e mortalità per qualsiasi causa)e sulla base della maggiore compliance del trattamento per via orale senza necessità di monitoraggio ematochimico.</p> <p>Non sostituisce le EBPM nella terapia di prevenzione degli eventi trombotici in chirurgia ortopedica.</p> <p>Le EBPM sono di scelta per la prevenzione dei VTE in pz in TAO (fibrillazione atriale , protesi valvolari meccaniche) candidati a interventi di chirurgia ortopedica</p>	<p>Negli studi di non-inferiorità RECORD, il p.a. ha dimostrato una statisticamente significativa superiorità rispetto all'enoxaparina, con un simile profilo di sicurezza e maggior compliance del trattamento x os. Non c'è necessità di monitoraggio ematochimico.</p> <p>Non sostituisce le EBPM nella terapia di prevenzione degli eventi trombotici in chirurgia ortopedica.</p> <p>Le EBPM restano il trattamento di scelta per la prevenzione della TEV in pazienti in terapia anticoagulante orale candidati ad interventi di chirurgia ortopedica.</p>

Viene ricordato che per la profilassi della TEV in chirurgia ortopedica in PT AVEN sono già presenti:

- dalteparina 2.500 UI e 5.000 UI (valutata sovrapponibile ad enoxaparina nella profilassi della TEV in chirurgia generale ed ortopedica, nel trattamento della TEV)
- fondaparinux 2,5 mg

La seguente tabella riporta un confronto tra i costi, al pubblico ed ospedalieri, di un trattamento con i 2 anticoagulanti orali dabigatran e rivaroxaban e le alternative terapeutiche già presenti in PT AVEN per l'indicazione in chirurgia elettiva di sostituzione d'anca e ginocchio :

p.a.	Posologia/ die	Costo/die*	Costo / trattamento*
Rivaroxaban	10 mg	7,31€ 4,43€	255,85€ / 155,05€ (5 sett. anca) 102,34€ / 62€ (2 sett. ginocchio)
Dabigatran	110 mg x 2	6,95€ 4,21€	194,60€ / 117,88€ (28 gg. anca) 69,50€ / 42,10€ (10 gg. ginocchio)
Dalteparina	2.500-5.000 UI	5,48€ 0,72€	191,98€ / 25€ (anca) 76,72€ / 10 € (ginocchio)
Fondaparinux	2,5 mg	6,75€ 1,88€	236,08€ / 66 € (anca) 94,50€ / 26 € (ginocchio)

* sul prezzo al pubblico e sull'ex-factory

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Dal riesame della letteraturaⁱ non sono emerse ulteriori evidenze che modifichino in modo sostanziale le conclusioni relative ad efficacia e sicurezza dei 2 farmaci, emerse durante la loro valutazione da parte della CF AVEN avvenuta a marzo 2010 (vedi verbale riunione della CF AVEN del 23 marzo 2010) o a supporto delle differenze emerse nelle modalità prescrittive.

Discussione:

Durante la discussione, sono emerse le seguenti osservazioni:

- sulla base degli studi effettuati, dabigatran e rivaroxaban sono risultati non inferiori all'enoaparina nella prevenzione della TEV in chirurgia ortopedica programmata di sostituzione di ginocchio e anca.
- a differenza di dabigatran, per cui gli studi disponibili hanno dimostrato la non inferiorità rispetto ad enoxaparina, per rivaroxaban è stata raggiunta la superiorità verso l'enoaparina, seppure in ambito di studi di non inferiorità; non esistono RCT di confronto diretto tra i due farmaci nella profilassi della TEV in chirurgia ortopedica; pertanto i dati che ne riguardano l'efficacia relativa derivano da confronti indiretti.⁴
- nessuno degli studi disponibili ha valutato la compliance dei pazienti al trattamento con i 2 anticoagulanti orali rispetto ad enoxaparina: aspetto fondamentale per il mantenimento dell'effetto anticoagulante. A tale proposito va osservato che nei pazienti ospedalizzati mentre le iniezioni vengono eseguite dal personale infermieristico, le compresse vengono consegnate al paziente perché le assuma e, di conseguenza, il controllo sulla effettiva assunzione del trattamento è meno stretto. Non vi sono informazioni sul grado di aderenza alla terapia durante la sua prosecuzione a domicilio. Va osservato che negli studi per entrambi i farmaci gli eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale (nausea, dispepsia, vomito, dolori addominali e diarrea) hanno interessato da 1 su 1.000 a 1 su 10 pazienti e che essi possono rappresentare un motivo di non compliance
- la definizione del ruolo in terapia di dabigatran e rivaroxaban è da un lato legata alle prove di efficacia disponibili e dall'altro ad una serie di incognite sull'impatto del loro utilizzo nella pratica clinica corrente. In particolare deve essere valutato con attenzione l'impatto dell'immissione nella pratica di 2 ulteriori farmaci (oltre alle LMWH ed al fondaparinux) che possiedono modalità di somministrazione (2 capsule di grandi dimensioni per dabigatran, una piccola compressa per rivaroxaban), tempi^j e indicazioni in specifici scenari clinici^k non esattamente sovrapponibili, in assenza di specifiche evidenze che giustifichino tali differenze.
- diventa quindi difficile fare un bilancio fra i rischi e i benefici di tale scelta. La somministrazione di un farmaco orale risente inevitabilmente di una maggior variabilità nella compliance rispetto all'iniettivo e questo può rappresentare un problema per farmaci la cui regolarità di assunzione è fondamentale per garantire l'effetto terapeutico
- dabigatran e rivaroxaban sono farmaci anticoagulanti che, come le eparine a basso peso molecolare (LMWH), non richiedono il costante controllo dell'INR, ma essendo somministrabili per via orale, rappresentano un'importante innovazione, soprattutto nelle indicazioni che ne prevedano l'uso cronico dove il farmaco di riferimento attuale è il warfarin. In realtà per l'indicazione attualmente autorizzata (che ne prevede l'uso per brevi periodi di tempo), tale caratteristica risulta essere di minore rilevanza clinica.
- A tale proposito va ricordato che, presumibilmente all'inizio del 2012, dabigatran verrà autorizzato in Italia per il trattamento anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale. Il farfari, l'attuale standard terapeutico, necessita di frequenti controlli dell'INR da parte dei Centri Emostasi e di aggiustamenti di dosaggio conseguenti per mantenere tale valore nel range terapeutico. Il fatto che i nuovi anticoagulanti non necessitino di aggiustamenti di dosaggio avrà sicuramente ripercussioni sull'attuale sistema di monitoraggio della TAO;

ⁱ La ricerca bibliografica è stata ripetuta sia nella banca dati PubMed che nella Cochrane Library. Sono stati cercati gli RCT e revisione sistematiche che hanno valutato efficacia e sicurezza di dabigatran e rivaroxaban in interventi elettivi di sostituzione d'anca e ginocchio, pubblicati dal 2010.

^j relativamente all'uso nell'artroprotesi di ginocchio per dabigatran è previsto un utilizzo per un totale di 10 giorni dopo l'intervento, mentre la scheda tecnica di rivaroxaban ne raccomanda l'uso per 2 settimane, a fronte di evidenze che valutano le stesse durate

^k per dabigatran non è raccomandato l'uso in pazienti che debbano essere sottoposti ad anestesia che preveda l'utilizzo di cateteri permanenti epidurali post-operatori e la somministrazione della prima dose del farmaco deve avvenire almeno due ore dopo la rimozione del catetere; , per rivaroxaban è previsto l'uso con anestesia epidurale e viene riportato in scheda tecnica che la rimozione del catetere epidurale non deve avvenire prima di 18 ore dopo l'ultima somministrazione di rivaroxaban. La dose successiva di rivaroxaban deve essere somministrata non prima di 6 ore dopo la rimozione del catetere; inoltre, in caso di puntura traumatica, la somministrazione di rivaroxaban deve essere rimandata di 24 ore. Tuttavia negli studi che hanno valutato entrambi il ricorso ad anestesia neurassiale non rappresentava un criterio di esclusione ed anzi intorno al 50% dei pazienti è stato sottoposto a questo tipo di anestesia, senza che fossero evidenziati nei report degli studi rischi aggiuntivi rispetto all'anestesia generale

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

- per quanto riguarda gli aspetti economici, dalla valutazione dei costi ospedalieri del trattamento con i 2 anticoagulanti orali emerge che questi sono molto più alti rispetto a quelli delle alternative attualmente presenti in PT AVEN.

Pertanto la decisione della CF AVEN è la seguente:

Dopo aver:

- ampiamente analizzato i principali aspetti (clinici, gestionali, economici) che riguardano l'attuale possibile impiego clinico di tali farmaci
- nuovamente discusso le principali evidenze a supporto
- considerato gli scenari clinici che si presenteranno nel prossimo futuro quando la loro indicazione sarà allargata alla prevenzione dei fenomeni embolici nella fibrillazione atriale

la Commissione ha deciso di **MANTENERE IL PARERE SOSPEO** già espresso nella seduta del 23 marzo 2010 e di rimandare la decisione al momento in cui uno o entrambi i farmaci saranno approvati per la prevenzione dei fenomeni embolici nella fibrillazione atriale.

Bibliografia

1. Pradaxa®. Scheda tecnica. Fonte Codifa (accesso : settembre 2011)
2. Xarelto®. Scheda tecnica. Fonte Codifa (accesso : settembre 2011)
3. Dabigatran. Documento PTR n. 89 e Rivaroxaban. Documento PTR n. 90.
<http://www.saluter.it/documentazione/ptr>
4. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. J Clin Pharm Ther 2011;36:111–24.

c. variazione della composizione della CF AVEN e della Segreteria Scientifica

In seguito a comunicazione pervenuta dalla Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova di Reggio Emilia, la Dr.ssa Federica Gradellini subentra alla Dr.ssa Nilla Poncemmi come componente della CF AVEN. Contestualmente la Dr.ssa Lidia Fares subentra alla Dr.ssa Federica Gradellini come componente della Segreteria Scientifica.

La riunione si è conclusa alle ore 18:15.