

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Modena 18 febbraio 2011

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

OGGETTO: Verbale riunione 15/12/2010 della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Presenti: Diego Ardissino, Maria Barbagallo, Carlo Cagnoni, Fabio Caliumi, Marilena Castellana, Giovanni Maria Centenaro, Carlo Coscelli, Sergio Maccari, Anna Maria Marata, Mauro Miselli, Carlo Missorini, Alessandro Navazio, Nilla Poncemmi, Italo Portioli, Daniela Riccò, Saverio Santachiara.

Assenti: Claudio Andreoli, Angelo Benedetti, Lina Bianconi, Giovanni Bologna, Corrado Busani, Luigi Cavanna, Silvia Chiesa, Giorgio Cioni, Mauro De Rosa, Roberto Esposito, Anna Maria Gazzola, Giuseppe Longo, Nicola Magrini, Enrico Montanari, Giovanni Pedretti, Giovanni Pinelli, Nilla Viani.

Sono presenti Silvia Borghesi, Silvia Bessi, Antonia Delbue, Roberta Giroldini, Federica Gradellini e Susanna Maltoni in qualità di componenti della Segreteria Scientifica della CF AVEN.

La riunione si è tenuta il 15 Dicembre alle ore 14.30 presso la Biblioteca della Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma, via Gramsci 14 - Parma con il seguente ordine del giorno:

I. Approvazione del verbale della riunione del 30 novembre 2010

II. Valutazione dell'inserimento in PT AVEN di:

- associazione preconstituita ossicodone + paracetamolo
- dronedarone
- acido zoledronico 5 mg ev
- topotecan orale

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

IV. Varie ed eventuali

Sono presenti 16 componenti della Commissione del Farmaco AVEN su 33. Pertanto non è raggiunto il numero di Componenti necessario (17, ovvero il 50% + 1 dei componenti della CF) al fine di ritenere le decisioni assunte valide (vedi regolamento della Commissione del Farmaco dell'Area vasta Emilia Nord). Dato che, comunque, è presente la metà dei Componenti della CF AVEN, si decide di procedere alla discussione degli argomenti all'Ordine del Giorno e di rimandare l'approvazione delle decisioni assunte alla prima riunione utile successiva.

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

I. Approvazione del verbale della riunione del 30 novembre 2010

Non giungono dai presenti osservazioni in merito al verbale della riunione del 30 novembre us che si decide di approvare ufficialmente nella prossima riunione.

III. Valutazione delle richieste di inserimento in PT AVEN di:

- associazione preconstituita ossicodone + paracetamolo

Depalgos® 28 compresse rivestite da 5 mg, 10 mg e 20 mg di ossicodone (a rilascio immediato) + 325 mg di paracetamolo; Classe A, RNR, Tabella IID legge 49/2006; N02AA55

Pur non essendo pervenuta alcuna richiesta, in base alle regole che la CF AVEN si è data (vedi verbale della riunione del 23 febbraio 2010) l'inserimento/non inserimento dell'associazione in PT AVEN deve essere valutato in quanto:

- l'associazione è presente in PTR
- l'associazione era presente nei PTP di Piacenza e Reggio Emilia

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Note della Segreteria Scientifica:

Depalgos® è stato autorizzato con procedura nazionale ed è in commercio in Italia da gennaio 2005. Rappresenta l'unica associazione preconstituita di un oppioide maggiore con paracetamolo attualmente disponibile in Italia, in quanto nelle altre 2 associazioni preconstituite in commercio nel nostro paese - codeina + paracetamolo e tramadolo + paracetamolo - il paracetamolo è associato ad un oppioide minore. Di queste ultime solo l'associazione codeina + paracetamolo è autorizzata per il trattamento sintomatico del dolore acuto e cronico, mentre l'associazione tramadolo + paracetamolo è autorizzata per il trattamento sintomatico del dolore **acuto** lieve/moderato.

Al momento della prima commercializzazione Depalgos® era autorizzato per il "**trattamento del dolore di origine oncologica da moderato a grave**"; successivamente ne è stato autorizzato l'impiego anche nel "**trattamento del dolore di origine degenerativa da moderato a grave in corso di malattie muscolo-osteoarticolari non controllato da FANS/paracetamolo utilizzati da soli**", in entrambi i casi in pazienti con età superiore a 18 anni.¹

La posologia raccomandata nel trattamento del **dolore oncologico moderato/grave nei pazienti trattati per la 1^a volta con oppioidi o con dolore non controllato da altri oppioidi deboli** è, inizialmente, di 5 mg di ossicodone (a rilascio immediato) + 325 mg di paracetamolo ogni 6 ore. Nei pazienti **già trattati in precedenza con oppioidi forti**, invece, la dose iniziale va determinata in funzione della dose giornaliera di oppioide assunta in precedenza, tenendo presente che il rapporto di equi-analgesia ossicodone/morfina per via orale è di circa 1:2 (10 mg ossicodone = 20 mg di morfina). Anche in questo caso la dose totale giornaliera va suddivisa in più somministrazioni a distanza di 6 ore l'una dall'altra.

Se le dosi prescritte si rivelano insufficienti a controllare il dolore, il dosaggio può essere progressivamente aumentato, senza superare 4 g/die di paracetamolo o 80 mg/die di ossicodone.¹

La posologia iniziale raccomandata nel **trattamento del dolore di origine degenerativa da moderato a grave in corso di malattie muscolo-osteoarticolari non controllato da FANS/paracetamolo utilizzati da soli** è di 5 mg di ossicodone (a rilascio immediato) + 325 mg di paracetamolo ogni 6-8 ore. Se necessario, la dose può essere aumentata in funzione della risposta del paziente, suddividendola in 3-4 somministrazioni giornaliere, senza superare 4 g/die di paracetamolo o 80 mg/die di ossicodone. La scheda tecnica di Depalgos® riporta che generalmente, il periodo di circa un mese è sufficiente per raggiungere un adeguato controllo del dolore.¹

In PTR sono presenti i singoli principi attivi dell'associazione: ossicodone (disponibile in Italia solo in formulazione orale a rilascio prolungato) e paracetamolo. E' inoltre presente l'associazione preconstituita dei 2 principi attivi.

In PT AVEN sono presenti i singoli principi attivi, ossicodone (a rilascio prolungato) e paracetamolo. E', inoltre, presente sia in PTR che in PT AVEN l'associazione preformulata codeina + paracetamolo.

La tabella illustra posologia e costi del trattamento (iniziale) con l'associazione ossicodone (a rilascio immediato) + paracetamolo e con l'associazione codeina + paracetamolo o con il solo ossicodone a rilascio prolungato, questi ultimi disponibili in PT AVEN:

	Posologia iniziale	Costo/die del trattamento alla posologia iniziale (calcolato sul prezzo da gara AVEN)
Ossicodone + paracetamolo	20 mg + 1.300 mg/die	0,92 € al giorno (prezzo AVEN: 0,23 €/compressa)
Codeina + paracetamolo	90 mg + 1.500 mg/die	0,00003 € (bustine)- 0,3 € (comprese) al giorno
Ossicodone RP	20 mg/die	0,71 € al giorno

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 3 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci.²⁻⁴ Quella effettuata sulla banca dati PubMed ha individuato 67 referenze bibliografiche.^a Tra loro, non

^a stringhe utilizzate: Oxycodone AND Acetaminophen AND pain Limiti:Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

era presente alcun RCT che avesse valutato l'associazione nel dolore oncologico ed erano presenti 3 RCT che hanno valutato l'associazione nel dolore cronico da osteoartrosi.⁵⁻⁷

Studi nel dolore cronico da osteoartrosi:

Verso codeina + paracetamolo o un analgesico non oppioide.

Un RCT in cieco singolo, della durata di 6 settimane ha valutato efficacia e sicurezza delle associazioni ossicodone (a rilascio immediato) + paracetamolo e codeina + paracetamolo rispetto ad una "terapia convenzionale" non contenente oppioidi in 154 pazienti anziane (età media: 78 anni circa), istituzionalizzate, con dolore cronico da osteoartrosi di intensità moderata-grave (punteggio NRS \geq 4) nonostante il trattamento con analgesici non oppioidi.⁵

Le pazienti dopo una fase di washout di 2 settimane sono state randomizzate a ricevere:

- ossicodone (a rilascio immediato) + paracetamolo (OX+PAR, posologia media giornaliera al termine dello studio: 16 mg di ossicodone + 900 mg di paracetamolo);
- codeina + paracetamolo (COD+PAR, posologia media giornaliera al termine dello studio: 115 mg di codeina + 1.916 mg di paracetamolo)

oppure una "terapia convenzionale", rappresentata da: paracetamolo (posologia giornaliera: 1-2 g/die); celecoxib (posologia giornaliera: 200-400 mg/die); un FANS [ibuprofene (posologia giornaliera: 400-1.200 mg/die), naproxene (500-1.000 mg/die), diclofenac (50-150 mg/die)], sia da soli che associati.

Gli **esiti valutati** erano rappresentati da:

- punteggio medio relativo al dolore nell'ultima settimana (MeP),
- punteggio medio relativo al dolore a riposo (RP) e durante il movimento (MP)
- sintomi depressivi (punteggio sulla scala BDI-II)
- stato funzionale (scala ADL) e cognitivo (scala MMSE)
- frequenza e tipologia degli eventi avversi

Gli esiti di efficacia sono stati valutati nella popolazione per protocol.

Complessivamente 43 pazienti hanno interrotto il trattamento precocemente, di cui 10 nel gruppo trattato con OX+PAR, 16 nel gruppo trattato con COD+PAR e 12 nel gruppo che ha ricevuto la "terapia convenzionale". La differenza tra i gruppi nel tasso di interruzioni precoci non è risultata statisticamente significativa. Gli eventi avversi che sono stati più frequentemente causa di interruzione del trattamento sono stati: nausea, vomito e confusione nelle pazienti che hanno ricevuto le 2 associazioni contenenti oppioidi e dispepsia e deterioramento della funzionalità renale con la "terapia convenzionale".

Al termine dello studio, nella popolazione per protocol, il punteggio medio relativo al dolore (MeP), al dolore a riposo (PR) e durante il movimento (MP) si sono ridotti in tutti e 3 i gruppi rispetto al baseline, ma la riduzione è stata significativamente maggiore con le associazioni contenenti ossicodone + paracetamolo e codeina + paracetamolo, mentre non è risultata significativamente differente tra le 2 associazioni. In particolare:

- il 78% delle pazienti trattate con OX+PAR e il 63% delle pazienti trattate con COD+PAR ha ottenuto una riduzione del MeP clinicamente percepibile (riduzione del punteggio del dolore \geq 30%) vs il 45% delle pazienti trattate con la "terapia convenzionale";
- la riduzione del PR è risultata \geq 30% nel 76% delle pazienti con OX+PAR e nel 75% delle pazienti con COD+PAR vs 42% delle pazienti con la "terapia convenzionale";
- la riduzione del MP è risultata \geq 30% nel 78% delle pazienti con OX+PAR e nel 66% delle pazienti con COD+PAR vs 40% delle pazienti con la "terapia convenzionale"

Per quanto riguarda i punteggi relativi ai sintomi depressivi, allo stato funzionale e cognitivo anche questi sono migliorati nei 3 bracci di trattamento anche se il miglioramento è stato significativamente maggiore con le 2 associazioni contenenti oppioidi rispetto alla "terapia convenzionale". Anche in questo caso l'analisi statistica effettuata dagli autori non ha evidenziato differenze significative tra le 2 associazioni.

Verso Ossicodone a rilascio prolungato (RP).

Un RCT in doppio cieco, di equivalenza, durato complessivamente 60 giorni (30 per la fase di titolazione in aperto dell'oppioide e 30 per la fase randomizzata in doppio cieco), ha valutato l'efficacia e sicurezza della terapia aggiuntiva con l'associazione OX+PAR, somministrata 4 volte al giorno, o con il solo OX a rilascio prolungato, somministrato ogni 12 ore, o con placebo in 167 pazienti adulti con dolore persistente da osteoartrosi che si era mantenuto moderato-grave da almeno 1 mese, nonostante il trattamento cronico con

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

antinfiammatori non steroidei (FANS).⁶ I pazienti hanno proseguito la terapia con il FANS che stavano assumendo per tutta la durata dello studio.

La fase in doppio cieco è stata preceduta da una fase in aperto, durata 30 giorni, in cui a tutti i 167 pazienti arruolati è stato somministrato il solo ossicodone a rilascio immediato, ai fini di titolarne la dose a quella efficace a ridurre il dolore a una intensità inferiore a "moderata". La dose iniziale di OX è stata di 20 mg/die e la dose massima consentita è stata fissata a 60 mg, in modo che i pazienti successivamente randomizzati a OX+PAR ricevessero una dose giornaliera di PAR inferiore alla massima consentita (4 g/die).

Al termine della fase di titolazione i pazienti sono stati randomizzati a ricevere: placebo, OX a rilascio prolungato (RP) o OX+PAR, ad una dose totale giornaliera di OX corrispondente a quella determinata durante la fase di titolazione in aperto: in media 40 mg/die.

Gli esiti di efficacia valutati erano rappresentati dall'intensità del dolore e dalla qualità del sonno rispetto all'ingresso nello studio e rispetto al termine della fase di titolazione. Per la valutazione dell'intensità del dolore è stata utilizzata una scala validata a 4 punti dove 0= nessun dolore, 1=dolore lieve, 2=dolore moderato e 3= dolore severo. Per la valutazione della qualità globale del sonno è stata utilizzata una scala (non validata) a 5 punti dove 1=molto scarsa, 2=moderata, 3=discreta, 4=buona e 5=eccellente.

Il margine di equivalenza, fissato per l'intensità del dolore misurata in termini assoluti, era di $\pm 20\%$ per OX RP vs OX+PAR. L'analisi è stata condotta mediante intention to treat su tutti i pazienti randomizzati alla fase in doppio cieco.

Al termine della **fase di titolazione**, il punteggio medio relativo alla intensità globale del dolore si era ridotto in modo significativo, passando da 2,44 all'ingresso nello studio a 1,38. La qualità globale del sonno è risultata significativamente migliore (il punteggio è passato da 2,58 a 3,57).

Circa un terzo dei pazienti (60/167) ha interrotto il trattamento durante la fase di titolazione, di cui 36 (22%) a causa degli eventi avversi; 17 (10%) per inefficacia e 7 per altre cause non correlate al trattamento (es. comparsa di altre patologie, ritiro del consenso, violazione del protocollo, richiesta del paziente non meglio motivata). Gli eventi avversi che sono stati più comunemente causa di interruzione del trattamento sono stati nausea, vomito, confusione, capogiri e cefalea.

Durante la **fase in doppio cieco**, l'intensità globale media del dolore a 2 e 4 settimane è risultata significativamente inferiore con i 2 trattamenti rispetto al placebo; mentre non vi sono state differenze significative tra OX RP e OX+PAR. Al termine dello studio, il punteggio relativo all'intensità del dolore è risultato significativamente aumentato in tutti e 3 i gruppi rispetto al termine della fase di titolazione: di $1 \pm 0,13$ punti con placebo, di $0,44 \pm 0,13$ con OX RP e di $0,49 \pm 0,11$ punti con OX+PAR.

Per quanto riguarda la qualità del sonno, non è variata in modo significativo rispetto al termine della fase di titolazione con OX RP e OX+PAR, mentre è peggiorata significativamente nei pazienti che hanno assunto placebo.

Trentasei pazienti dei 107 effettivamente randomizzati ha interrotto il trattamento durante la fase in doppio cieco, la maggior parte (20/36) per inefficacia. Di questi 7 stavano assumendo OX, di cui 3 pazienti da solo e 4 associato a PAR. Undici pazienti hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi (principalmente, nausea e confusione); di questi 8 stavano assumendo OX, da solo (3 pazienti) o associato a PAR (5 pazienti).

Un RCT multicentrico (50 centri negli USA), naturalistico, in aperto, a gruppi paralleli, durato 4 mesi ha confrontato l'efficacia analgesica di OX RP, somministrato ogni 12 ore, vs OX+PAR al bisogno in 526 pazienti ambulatoriali con dolore persistente moderato/grave da osteoartrosi non adeguatamente controllato da una terapia a base di oppioidi a breve durata d'azione durante l'ultima settimana prima dell'arruolamento.

Durante lo studio è stato permesso ai pazienti di proseguire la terapia abituale di supporto mentre non era possibile la prescrizione di oppioidi long-acting se non per 1 sola volta durante lo studio, per non più di 7 giorni e per indicazioni diverse dal dolore da osteoartrosi. Le capsule da 5 mg di OX a pronto rilascio, somministrate ogni 4-6 ore fino ad un massimo di 15 mg/die, sono state utilizzate come "rescue medication" in entrambi i bracci di trattamento.

Gli esiti valutati erano rappresentati dal miglioramento clinico del dolore (riduzione del punteggio del dolore $\geq 20\%$), dalla qualità di vita e dal rapporto costo/efficacia dei 2 trattamenti.

Sono stati valutati 513 pazienti rispetto ai 526 arruolati, ovvero tutti quelli che avevano assunto almeno una dose del farmaco in studio e per i quali era disponibile almeno 1 misurazione successiva all'ingresso nello studio. La qualità di vita non è risultata significativamente diversa nei 2 gruppi.

Per quanto riguarda l'efficacia in termini di riduzione del dolore, la percentuale di pazienti con un miglioramento clinico del dolore è stata significativamente maggiore nel gruppo trattato con OX RP vs OX+PAR (rispettivamente, 62,2% dei pazienti vs 45,9%).

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La frequenza di interruzioni precoci del trattamento è stata maggiore con OX RP: 69 pazienti vs 46 nel gruppo trattato con OX+PAR ha interrotto prematuramente il trattamento. Anche la frequenza di eventi avversi è stata maggiore nel gruppo trattato con OX RP: il 64% dei pazienti ha segnalato almeno 1 evento avverso vs il 46% con OX + PAR.

Discussione:

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

- non sono disponibili studi che abbiano valutato l'associazione nel dolore oncologico, nonostante possieda tale indicazione
- alla posologia massima riportata nella scheda tecnica di Depalgos® per ossicodone (80 mg/die), non è possibile raggiungere la dose massima efficace per il paracetamolo (3-4 g/die); la dose massima raggiungibile non supera, infatti, i 1.300 mg/die. Specialità di composizione analoga in commercio in altri Paesi contengono un quantitativo per compressa di paracetamolo più elevato (es. 500-650 mg), che consente di raggiungere, alla posologia massima giornaliera, dosi più elevate
- la posologia massima riportata per ossicodone risulta comunque la metà di quella prevista per la formulazione a rilascio prolungato che contiene il solo oppioide, pur avendo entrambe le specialità indicazione nel trattamento del dolore grave
- nel dolore associato ad osteoartrosi, l'associazione, al dosaggio medio di 20 mg/die di ossicodone, si è dimostrata efficace quanto 20 mg/die del solo ossicodone a rilascio prolungato o quanto l'associazione codeina + paracetamolo (120 mg + 2.000 mg/die), entrambi già presenti in PT AVEN

Bibliografia

1. Depalgos®. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati (accesso dicembre 2010).
2. Ossicodone + Paracetamolo. Isf giugno 2005.
3. Ossicodone/paracetamolo. UVEF 23 febbraio 2005.
4. Ossicodone/paracetamolo. Dialogo sui Farmaci 2005; 3:150.
5. Corsinovi L et al. Efficacy of oxycodone/acetaminophen and codeine/acetaminophen vs. conventional therapy in elderly women with persistent, moderate to severe osteoarthritis-related pain. Archives of Gerontology and Geriatrics 2009; 49:378-382.
6. Caldwell JR et al. treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. J Rheumatol 1999; 26:862-9.
7. Marshall DA et al. Economic evaluation of controlled-release oxycodone vs oxycodone-acetaminophen for osteoarthritis pain of the hip or knee. Am J Manag Care 2006; 12:205-14.

- dronedarone

Multaq® 60 compresse rivestite da 400 mg; Classe A RR, PHT Piano terapeutico AIFA; C01BD07

Non è pervenuta alcuna richiesta di inserimento in PT AVEN per questo farmaco, tuttavia nella riunione del 30 novembre us si era deciso di valutarlo poiché dronedarone è stato incluso in PTR con prescrizione subordinata al rilascio del Piano Terapeutico AIFA da parte delle Cardiologie o delle Medicine Generali con competenze cardiologiche individuate dalla RER ed esclusiva erogazione in distribuzione diretta e i Servizi Farmaceutici, a fronte delle richieste di erogazione ricevute, hanno sollecitato la CF AVEN a pronunciarsi in merito alla posizione da tenere visto che l'erogazione di farmaci non inclusi nel PT AVEN comporta un aggravio di costi per la farmaceutica territoriale (vedi verbale della riunione della CF AVEN del 30 novembre 2010).

Note della Segreteria Scientifica:

Multaq® è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA ed è in commercio in Italia dalla fine di agosto 2010.

E' registrato per il trattamento di pazienti adulti clinicamente stabili con anamnesi di fibrillazione atriale (FA) oppure con FA non permanente in corso, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare.¹

E' stato incluso in PTR limitatamente al trattamento di II - III linea in pazienti con:

- FA sintomatica che necessitano di un controllo del ritmo e che non tollerano altri farmaci o dove sussistano controindicazioni (prevalentemente di tipo tiroideo) all'uso di amiodarone;
- FA non permanente che richiedono un controllo della frequenza ventricolare e che non tollerano il beta-bloccante, calcio antagonisti non diidropiridinici o l'amiodarone

La CRF nel decidere l'inclusione in PTR ha raccomandato la stretta osservanza da parte dei clinici prescrittori delle controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni di impiego riportate nella scheda tecnica del farmaco.

Attualmente, in PT AVEN sono presenti gli antiaritmici propafenone (classe Ic), flecainide (classe Ic) e amiodarone (classe III), tutti in formulazione sia orale che ev.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord - Segreteria Scientifica

c/o CeVEAS – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria

V.le L. A. Muratori, 201 – 41124 Modena – Tel. +39 059 435200 – Fax + 39 059 4352222 – E-mail: CFAVEN@ausl.mo.it

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia di più frequente riscontro nella pratica clinica. Il farmaco di riferimento per la prevenzione della FA è l'amiodarone, un antiaritmico di classe III che blocca i canali del Na allo stato inattivato e i canali al K. Amiodarone è altamente lipofilo, si concentra nei tessuti ed ha una emivita plasmatica molto lunga. Gli eventi avversi principali sono a carico di tiroide (iper/ipotiroidismo, 1-10% dei pazienti), fegato [aumento isolato delle transaminasi ($\geq 10\%$ dei pazienti), epatite acuta (1-10% dei pazienti)], polmoni (polmonite alveolare/interstiziale o fibrosi, pleurite, bronchiolite obliterante con polmonite organizzata/BOOP talvolta fatale: 10% circa dei pazienti), e pelle [fototossicità ($\geq 10\%$ dei pazienti), discromie cutanee (1-10% dei pazienti)].³ Qualora si manifestino possono condurre a sospendere l'impiego.

Il dronedarone è **strutturalmente correlato** all'amiodarone, dal quale differisce principalmente per la presenza di un gruppo metansulfonamidico (che riduce la lipofilia rispetto ad amiodarone e ne abbrevia l'emivita plasmatica e riduce la tendenza all'accumulo tessutale) e alla assenza dei due atomi di iodio che sono, invece, presenti nella molecola dell'amiodarone e che sono ritenuti responsabili degli eventi avversi tiroidei.

È un bloccante multicanale e possiede proprietà elettrofisiologiche appartenenti a tutte le 4 classi di antiaritmici (Vaughan Williams): in particolare, inibisce le correnti al K (prolungamento del potenziale d'azione cardiaco e del periodo refrattario, tipico degli antiaritmici di classe III); inibisce le correnti al Na (tipico degli antiaritmici di classe Ib) e al Ca (tipico degli antiaritmici di classe IV); inoltre, è un antagonista adrenergico non competitivo (come gli antiaritmici di classe II).¹

La posologia è di una compressa da 400 mg x 2/die.¹

Dopo somministrazione orale, dronedarone è ben assorbito (70-94% della dose somministrata) e l'assorbimento aumenta di 2-3 volte se il farmaco viene somministrato con il cibo. È soggetto a metabolismo epatico di primo passaggio che ne riduce l'effettiva biodisponibilità al 15%.²

La concentrazione plasmatica allo stato stazionario viene raggiunta, alla posologia giornaliera raccomandata, in 7 giorni.

Dronedarone viene metabolizzato dal sistema microsomiale epatico del CYP3A4, di cui è anche inibitore moderato; la somministrazione concomitante con potenti inibitori dell'isoenzima (es. ketoconazolo, macrolidi) possono aumentarne i livelli fino a 25 volte; è stata segnalata bradicardia grave in seguito alla somministrazione concomitante di dronedarone con inibitori moderati dell'isoenzima (es. verapamil, diltiazem). La somministrazione concomitante con simvastatina causa un incremento di 2-4 volte dei livelli della statina, aumentando il rischio di miopatia.

La somministrazione concomitante con digossina causa un incremento di 1,7 – 2,5 volte nei livelli sierici di digossina per interazione a livello renale; l'inibizione parziale del trasporto tubulare della creatinina ne causa un incremento dei livelli sierici non correlato alla filtrazione glomerulare.

La tabella seguente confronta le indicazioni registrate e le controindicazioni riportate in scheda tecnica del trattamento con dronedarone e amiodarone.^{1,3}

p.a.	dronedarone	amiodarone
Indicazioni registrate	in pazienti adulti clinicamente stabili con anamnesi di fibrillazione atriale (FA) oppure con FA non permanente in corso, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare.	Terapia e prevenzione di gravi disturbi del ritmo resistenti alle altre terapie specifiche: tachicardie sopraventricolari (parossistiche e non parossistiche) extrasistolici atriali, flutter e fibrillazione atriale. Tachicardie parossistiche sopraventricolari reciprocanti come in corso di Sindrome di Wolff-Parkinson-White. Extrasistolici e tachicardie ventricolari. Trattamento profilattico delle crisi di angina pectoris.
Controindicazioni	Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti <ul style="list-style-type: none"> • Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado o malattia del nodo del seno (a meno che il farmaco non venga usato in combinazione con un pacemaker funzionante) • Bradicardia < 50 battiti al minuto (bpm) • Pazienti in condizioni emodinamiche instabili inclusi i pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca a riposo o al minimo sforzo (corrispondente alla classe New York Heart Association, NYHA, IV e pazienti instabili di classe III) • Somministrazione concomitante di inibitori potenti del citocromo P 450 (CYP) 3A4 quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, telitromicina, claritromicina, nefazodone e ritonavir • Medicinali in grado di indurre "torsioni di punta" quali 	Ipersensibilità al principio attivo, allo iodio o ad uno qualsiasi degli eccipienti <ul style="list-style-type: none"> • Bradicardie sinusali; blocco seno-atriale; disturbi gravi di conduzione, senza elettrostimolatore (blocchi atrio-ventricolari gravi, blocchi bi- o trifascicolari) • Malattia sinusale senza elettrostimolatore (rischio di arresto sinusale) • Associazione con farmaci in grado di determinare "torsade de pointes" • Distiroidismi o antecedenti tiroidei. Nei casi dubbi (antecedenti incerti, anamnesi tiroidea familiare) fare un esame della funzionalità tiroidea prima del trattamento • Gravidanza, eccetto casi eccezionali • Allattamento

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

fenotiazina, cisapride, bepridil, antidepressivi triciclici, terfenadina e alcuni macrolidi orali, farmaci antiaritmici di classe I e III	
<ul style="list-style-type: none"> • Intervallo QTc (formula di Bazett) \geq 500 millisecondi • Insufficienza epatica grave • Insufficienza renale grave (CrCl < 30 ml/min) 	

La tabella riporta posologia e costi di un trattamento mensile con amiodarone e dronedarone. Per entrambi i farmaci il costo del trattamento è calcolato sul prezzo di acquisto per AVEN:

p.a.	Costo osp die (iva 10 esclusa)	Costo osp mensile (iva 10 esclusa)
amiodarone (Cordarone® 200mgcp)	600mg/die poi 100-400mg/die 0,02-0,01€	4 € (alla dose di mantenimento massima)
dronedarone (Multaq® 400mg)	400 mg x 2/die 1,7€	52 €

Analisi delle evidenze disponibili:

La ricerca bibliografica effettuata sulle banche dati PubMed e Cochrane Library ha individuato 227 referenze bibliografiche, di cui 12 RCT , 1 revisione Cochrane e una più recente revisione con metanalisi non Cochrane.^b

Studi verso placebo.

Un RCT, di **fase 2**, multicentrico ha valutato l'efficacia di 3 dosaggi di dronedarone (400, 600 e 800 mg x 2/die) rispetto a placebo nel ridurre il rischio di nuovi episodi di fibrillazione atriale in pazienti con fibrillazione atriale non permanente/flutter atriale sottoposti a cardioversione.⁴

Sono stati arruolati 270 pazienti per cui era stata programmata la cardioversione che sono stati randomizzati a ricevere uno dei 3 dosaggi del farmaco o placebo. Se dopo 5-7 giorni di terapia il ritmo sinusale non era ripristinato, veniva eseguita la cardioversione. I pazienti in cui la cardioversione ha avuto successo hanno continuato il trattamento farmacologico per 6 mesi.

L'**esito primario** era rappresentato dal tempo al primo nuovo episodio di FA documentato, definito come un episodio di FA di durata superiore a 10 minuti documentato da 2 distinti ECG. Gli **esiti secondari** erano rappresentati dal tasso di conversione spontanea (senza cardioversione) a ritmo normale dopo la randomizzazione, dalla frequenza cardiaca nei pazienti con ricorrenza della FA e dalla frequenza degli eventi avversi.

Solo i 199 pazienti in cui è stato ristabilito il ritmo sinusale sono stati inclusi nell'analisi primaria dei risultati. Solo nei pazienti trattati con dronedarone al dosaggio di 400 mg x 2/die si è osservato un prolungamento statisticamente significativo del tempo al primo nuovo episodio di FA rispetto a placebo (**esito primario**; il tempo mediano è stato di 60 giorni vs 5,3 giorni con placebo; RR 55%, 95% CI 28% - 72%). A 6 mesi, il 35% dei pazienti trattati con il dosaggio più basso di dronedarone era ancora in ritmo sinusale vs il 10% con placebo.

La frequenza spontanea di conversioni a ritmo normale è stata significativamente maggiore con i dosaggi più elevati di dronedarone: rispettivamente, 5,8% dei pazienti con 400 mg x 2/die, 8,2% dei pazienti con 600 mg x 2/die e 14,8% dei pazienti con 800 mg x 2/die vs 3,1% con placebo.

La percentuale di cardioversioni eseguite con successo non è stata significativamente diversa: 77,3% dei pazienti con 400 mg x 2/die, 87,9% dei pazienti con 600 mg x 2/die e 76,6% dei pazienti con 800 mg x 2/die vs 73,0% con placebo.

Dopo 6 mesi di trattamento, complessivamente 22 pazienti trattati con dronedarone avevano interrotto la terapia a causa degli eventi avversi, principalmente gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito). Non sono stati segnalati eventi avversi tiroidei, epatici, neurologici, oculari o polmonari. Non sono stati segnalati eventi avversi cardiovascolari; il farmaco non è risultato proaritmogeno.

Due RCT multicentrici, di disegno identico, durati 12 mesi, uno condotto in Europa e l'altro in paesi extra-europei (USA, Canada, Australia, Sud Africa e Argentina) hanno valutato l'efficacia di dronedarone rispetto a

^b stringhe utilizzate per la ricerca: "dronedarone" AND "randomized controller trial" AND humans; "dronedarone" AND "metanalysis".

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

placebo nel mantenimento del ritmo sinusale dopo conversione elettrica, farmacologica o spontanea in 1.237 pazienti ambulatoriali (età media 63 anni) con fibrillazione o flutter atriale.⁵ La presenza di FA permanente o una insufficienza cardiaca di classe NYHA II – IV rappresentavano criteri di esclusione.

L'**esito primario** era rappresentato dal tempo intercorso tra la randomizzazione e la prima ricorrenza di FA documentata, definita come un episodio di FA della durata di almeno 10 minuti confermato da 2 ECG condotti a 10 minuti di distanza tra loro. Gli **esiti secondari principali** erano rappresentati dai sintomi correlati alla FA durante la registrazione dell'ECG e dalla frequenza ventricolare media durante la prima ricorrenza di FA.

In totale, 828 pazienti sono stati randomizzati a ricevere dronedarone (400 mg x 2/die) e 409 a placebo. Complessivamente, aggregando i risultati dei 2 studi, il tempo medio alla prima ricorrenza di FA documentata (**esito primario**) è stato di 116 giorni con dronedarone vs 53 giorni con placebo. A 12 mesi il tasso di recidive era significativamente inferiore con dronedarone: 64,1% vs 75,2% con placebo (HR 0,73; 95% CI 0,65-0,87).

In entrambi gli studi, la frequenza ventricolare media durante la prima ricorrenza di FA era significativamente più bassa nei pazienti trattati con dronedarone: rispettivamente $102,3 \pm 24,7$ bpm vs $117,5 \pm 29,1$ bpm con placebo nello studio europeo e $104,6 \pm 27,1$ bpm vs $116,6 \pm 31,9$ bpm con placebo nello studio non-europeo.

In entrambi gli studi la frequenza di recidive sintomatiche è stata significativamente inferiore con dronedarone; complessivamente, il 37,7% dei pazienti trattati con dronedarone ha avuto una recidiva sintomatica vs il 46,0% con placebo. E' stata significativamente inferiore anche la frequenza di riospedalizzazioni/morti a 12 mesi: complessivamente, il 22,8% dei pazienti trattati con dronedarone vs il 30,9% con placebo (HR 0,73; 95% CI 0,57-0,93).

Un numero significativamente maggiore di pazienti ha avuto un innalzamento dei livelli sierici della creatinina durante il trattamento con dronedarone (2,4% vs 0,2% con placebo), mentre la frequenza di ipertiroidismo è stata significativamente inferiore nei pazienti trattati con il farmaco (8,4% vs 14,1% con placebo).

E' stato segnalato un caso di polmonite interstiziale in un paziente che aveva assunto il farmaco per tutti i 12 mesi di follow-up.

Un RCT multicentrico, in doppio cieco controllato con placebo ha valutato l'efficacia di dronedarone 400 mg x 2/die nel ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità per cause cardiovascolari in pazienti con fibrillazione atriale **parossistica o persistente**.⁶ Lo studio ha arruolato 4.628 pazienti.

I criteri inizialmente fissati per l'inclusione prevedevano un'età ≥ 70 anni, con FA associata ad almeno uno dei seguenti fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione trattata con almeno 2 farmaci antipertensivi; diabete mellito; una storia di ictus, TIA o embolia; diametro dell'atrio destro ≥ 50 mm; frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 40\%$.

Tuttavia, successivamente i criteri di arruolamento sono stati modificati (pazienti con età ≥ 75 anni, indipendentemente dalla presenza o meno dei fattori di rischio aggiuntivi, e pazienti di età compresa tra 70 e 75 anni con almeno un fattore di rischio aggiuntivo) per arricchire la popolazione valutata di pazienti a rischio aumentato di mortalità in quanto la mortalità era risultata inferiore all'atteso. La presenza di FA permanente o di insufficienza cardiaca di classe NYHA IV rappresentavano criteri di esclusione.

I pazienti sono stati seguiti per una media di 21 ± 5 mesi.

L'**esito primario** era un esito composito costituito dalla prima ospedalizzazione per un evento cardiovascolare o dalla morte per qualunque causa. Gli esiti secondari erano rappresentati dalla morte per qualunque causa, dalla morte per cause cardiovascolari, e dalla prima ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

L'**esito primario** è stato raggiunto da una percentuale di pazienti significativamente inferiore con dronedarone rispetto a placebo: il 31,9% dei pazienti trattati (di cui: il 29,3% è stato ospedalizzato per un evento cardiovascolare e il 2,6% è morto) vs il 39,4% con placebo (di cui: il 36,9% è stato ospedalizzato per un evento cardiovascolare e il 2,5% è morto prima di essere ricoverato) (HR 0,76, 95% CI 0,69-0,84).

La mortalità complessiva per qualunque causa non ha differito in modo significativo tra i 2 gruppi; mentre la mortalità cardiovascolare è stata significativamente più bassa con dronedarone (2,7% dei pazienti vs 3,9% dei pazienti con placebo; HR 0,71, 95% CI 0,51-0,98). E' stata significativamente inferiore con dronedarone anche la mortalità per aritmia cardiaca: 1,1% dei pazienti trattati vs 2,1% con placebo (HR 0,55, 95% CI 0,34-0,88).

Il tasso di prima ospedalizzazione per eventi cardiovascolari è risultato significativamente inferiore con dronedarone rispetto a placebo: 29,3% dei pazienti vs 36,9% con placebo. (HR 0,74, 95% CI 0,67-0,82). La riduzione è dipesa principalmente dalla riduzione dei ricoveri per FA.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La percentuale di pazienti che ha interrotto prematuramente il trattamento è stata simile con dronedarone e placebo: rispettivamente il 30,9% dei pazienti vs il 30,8% con placebo. La ragione principale sono stati gli eventi avversi (12,7% dei pazienti trattati con dronedarone vs 8,1% con placebo).

La frequenza di bradicardia, prolungamenti del QT, diarrea, rash cutanei e aumento della creatinemia è stata significativamente maggiore con dronedarone rispetto al placebo.

Gli eventi avversi tiroidei hanno avuto una frequenza sovrapponibile con dronedarone e placebo: l'ipotiroidismo dello 0,5% con dronedarone vs lo 0,3% con placebo e l'ipertiroidismo dello 0,3% in entrambi i gruppi.

Un RCT multicentrico in doppio cieco, controllato verso placebo, durato 6 mesi, ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con dronedarone 400 mg x 2/die nel controllare la frequenza ventricolare in pazienti con **FA permanente**.⁷ Sono stati arruolati 174 pazienti, 85 dei quali sono stati randomizzati a dronedarone e 89 a placebo. L'insufficienza cardiaca di classe NYHA III – IV rappresentava uno dei criteri di esclusione.

L'**esito primario** era rappresentato dalla variazione della frequenza ventricolare media nelle 24 ore misurata dopo 2 settimane di trattamento; gli **esiti secondari** dalla variazione della frequenza ventricolare media durante l'esercizio e sulla tolleranza all'esercizio e dagli eventi avversi.

Al 14° giorno, nel gruppo trattato con dronedarone la frequenza ventricolare media nelle 24 ore si era ridotta significativamente rispetto al baseline (-11 bpm) mentre è risultata aumentata, anche se di poco, con placebo (+0,7 bpm). Tale effetto si è mantenuto a 4 mesi.

Inoltre, la riduzione della frequenza media sotto massimo sforzo è stata significativamente maggiore con dronedarone rispetto a placebo: -27,4 bpm vs -2,9 bpm con placebo (differenza -24,5 bpm).

Il dronedarone è risultato ben tollerato; non si è evidenziato alcun effetto pro-aritmico.

Un RCT in doppio cieco, multicentrico, controllato verso placebo ha valutato l'efficacia di dronedarone nel ridurre la mortalità e il tasso di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in 627 **pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III – IV con frazione di eiezione < 35% ricoverati per scompenso cardiaco**.⁸ 310 pazienti sono stati randomizzati a dronedarone e 317 a placebo. Il 36,8% dei pazienti trattati con dronedarone e il 39,7% dei pazienti con placebo presentava FA/flutter atriale.

L'**esito primario** era un endpoint composito, rappresentato dalla mortalità per qualunque causa e dall'ospedalizzazione per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca. Gli **esiti secondari** erano rappresentati da mortalità per qualunque causa, dall'ospedalizzazione per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca o per cause cardiovascolari, dalla comparsa di FA o flutter atriale, dalla mortalità per aritmia o dalla morte improvvisa.

Lo studio era stato originariamente pianificato con una durata di 2 anni ma è stato interrotto prematuramente dopo 7 mesi dalla randomizzazione del primo paziente a causa di un eccesso di mortalità nel gruppo randomizzato a dronedarone rispetto al placebo (HR rispetto a placebo 2,13; 95% CI 1,07-4,25). L'eccesso di mortalità era legato prevalentemente ad un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Dopo l'interruzione del trattamento i pazienti sono stati seguiti per altri 6 mesi, durante i quali la cecità è stata conservata. Al termine dei 6 mesi di follow-up, la mortalità non è risultata significativamente diversa per dronedarone e placebo (HR 1,13; 95% CI 0,73-1,74).

Studi verso amiodarone.

E' disponibile un unico RCT di confronto tra dronedarone ed amiodarone.⁹

Si tratta di uno studio multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità, condotto su richiesta dell'EMA per "fornire elementi per il confronto del rapporto beneficio/rischio di dronedarone con amiodarone, che rappresenta un farmaco ampiamente utilizzato per il trattamento della FA".

Sono stati arruolati un totale di 504 pazienti adulti (età media 64,0 ± 10, 7 anni; il 20% aveva un'età ≥ 75 anni) con FA documentata da 72 ore, già in trattamento con anticoagulanti e candidati alla cardioversione e al trattamento con un antiaritmico.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dronedarone 400 mg x 2/die (249 pazienti) o amiodarone 600 mg/die per 28 giorni, quindi 200 mg/die. La cardioversione è stata eseguita tra il giorno 10 e il giorno 28 dall'inizio della terapia, se i pazienti non erano tornati spontaneamente a ritmo sinusale.

Lo studio aveva una durata prevista di 6 mesi dall'arruolamento dell'ultimo paziente: Il follow-up ha avuto una durata mediana di 7 mesi e una durata massima di 13,8 mesi per entrambi i gruppi.

L'**esito primario** era un esito composito rappresentato dal tempo alla prima recidiva di FA o dalla interruzione prematura del trattamento per gli eventi avversi o per inefficacia. E' stata, inoltre, valutata la

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

frequenza di comparsa degli eventi avversi tipici di amiodarone nei 2 gruppi e il tasso di interruzione del trattamento a causa degli eventi avversi.

Dronedarone è risultato significativamente meno efficace di amiodarone relativamente all'**esito primario**: a 12 mesi, il 75,1% aveva raggiunto l'esito primario vs il 58,8% con amiodarone (HR 1,59, 95% CI 1,28-1,98), principalmente a causa di una maggior frequenza di recidive di FA nei pazienti trattati con dronedarone.

Gli **eventi avversi** correlati al trattamento sono stati complessivamente meno frequenti nel gruppo trattato con dronedarone rispetto ad amiodarone (rispettivamente, 60,6% vs 67,5%). In particolare, ipo e ipertiroidismo sono stati segnalati rispettivamente nello 0,2% e in 0 pazienti con dronedarone vs 2,7% e 1,2% dei pazienti con amiodarone; gli eventi avversi neurologici hanno avuto una frequenza dell'1,2% con dronedarone vs 6,7% con amiodarone e le reazioni da fototossicità dello 0,8 vs 1,6%.

Gli eventi avversi gastrointestinali (principalmente diarrea e nausea) sono stati, invece, più frequenti con dronedarone: 12,9% vs 5,1% con amiodarone.

Gli eventi avversi gravi hanno avuto una frequenza simile nei 2 gruppi (13,7% dei pazienti trattati con dronedarone vs 14,5% con amiodarone).

In base ai risultati di una metanalisi recentemente pubblicata¹⁰ che ha incluso gli studi sopra descritti, dronedarone risulta essere:

- significativamente più efficace del placebo nel ridurre il rischio a 12 mesi di un primo episodio di recidiva di FA/flutter (RR 0,82, 95% CI 0,77-0,87), con una riduzione del rischio in termini assoluti dell'11% e un NNT = 9
- meno efficace di amiodarone nel ridurre il rischio di recidive di FA, in base ai risultati dell'unico studio di confronto tra i 2 farmaci (RR 1,51, 95% CI 1,27-1,80), senza differenze significative di tollerabilità complessiva (RR per interruzione del trattamento a causa degli eventi avversi con dronedarone vs amiodarone: 0,78, 95% CI 0,48-1,27).

Per quanto riguarda gli effetti sulla mortalità o sull'ospedalizzazione per cause cardiovascolari, complessivamente dronedarone non ha comportato una riduzione significativa del rischio rispetto al placebo.

Pertanto, secondo gli autori, dronedarone dovrebbe essere riservato solo al trattamento dei pazienti che non tollerano amiodarone.

Sicurezza.

Gli eventi avversi più frequenti, emersi negli studi che hanno valutato efficacia e sicurezza di dronedarone nella FA, riguardano:

- il tratto gastroenterico [comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$ pazienti): diarrea, vomito, nausea, dolori addominali, dispepsia],
- la cute [comuni: rash cutaneo, prurito; non comuni ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ pazienti): eritema (inclusi eritema e rash eritematoso), eczema, fotosensibilizzazione, dermatiti allergiche, dermatiti],
- il sistema nervoso [non comune: disgeusia; raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): ageusia].

Sono stati segnalati molto comunemente ($\geq 1/10$ pazienti) un aumento della creatinemia (in genere, a partire dal 5° giorno di trattamento) e un allungamento del QTc (> 450 ms. maschi > 470 ms. femmine).¹

Discussione:

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

- nel loro complesso, i risultati degli studi clinici che hanno valutato dronedarone sembrano indicare una efficacia modesta nel ridurre il rischio di recidive di FA

- in particolare, nell'unico studio di confronto diretto tra i 2 farmaci, dronedarone si è dimostrato significativamente meno efficace di amiodarone nel controllo della FA, con una tollerabilità complessivamente sovrapponibile

- nell'unico studio di confronto diretto tra i 2 farmaci la frequenza di eventi avversi tiroidei (ipo/ipertiroidismo) è risultata inferiore, ma non assente, nei pazienti trattati con dronedarone rispetto ad amiodarone e questo sembra essere l'unico possibile vantaggio

- il problema più frequente legato all'utilizzo di amiodarone nella pratica clinica sembra essere rappresentato dagli eventi avversi tiroidei. Mentre l'ipotiroidismo può comunque essere efficacemente controllato farmacologicamente, l'ipertiroidismo indotto dal farmaco comporta inevitabilmente la sua sospensione. Dronedarone, quindi, può avere un ruolo nel trattamento dei pazienti con FA sintomatica che necessitano di

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

un controllo del ritmo, che hanno sviluppato durante il trattamento con amiodarone un ipertiroidismo clinicamente manifesto che ne ha reso necessaria la sospensione

- l'uso di dronedarone per il controllo della frequenza ventricolare in pazienti con FA non permanente viene considerato di III – IV scelta dopo beta bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridinici e digitale, o associazioni di questi farmaci

- negli studi clinici che hanno valutato il dronedarone si è evidenziato un aumento della creatinemia di incerto significato clinico associato al trattamento. Viene, pertanto, ribadita l'importanza del monitoraggio della creatinemia durante il trattamento con dronedarone.

- il Piano Terapeutico AIFA per la prescrizione di dronedarone prevede che venga indicata sia la motivazione per cui dronedarone è stato prescritto sia il motivo per cui non è stato utilizzato l'amiodarone. Tra le motivazioni previste per il non utilizzo di amiodarone rientrano anche "l'alta probabilità di distiroidismo da amiodarone".

Viene fatto osservare che tale terminologia non è clinicamente corretta in quanto fortemente imprecisa; le alterazioni della funzionalità tiroidea che comportano un ipotiroidismo danno infatti luogo a problemi clinici di modesta entità e consentono di continuare la terapia in atto aggiungendo una supplementazione di ormone tiroideo. Al contrario la comparsa di un ipertiroidismo necessita della sospensione del trattamento con amiodarone.

Bibliografia

1. Multaq. Scheda tecnica (fonte Codifa).
2. Patel C et al. Dronedarone. Circulation 2009; 120:636-44.
3. Cordarone. Scheda tecnica. (fonte Codifa).
4. Touboul P et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. Eur Heart J 2003; 24:1481-7.
5. Singh BN, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 2007; 357:987-99.
6. Hohnloser SH, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360:668-78.
7. Davy JM et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. Am Heart J 2008; 156:527.e1-527.e9.
8. Køber L et al. Increased mortality after dronedarone for severe heart failure. N Engl J Med 2008; 358:2678-87.
9. Le Heuzey JY et al. A short-term randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21:597-605.
10. Nota informativa sul danno epatico grave associato all'uso di Multaq® (dronedarone). 21 Gennaio 2011. <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nota-informativa-importante-su-multaq>

- acido zoledronico 5 mg ev

Aclasta® 0,05mg/ml fl 100 ml per uso ev; Classe H, RNRL; M05BA08.

La richiesta di valutazione è pervenuta da:

- Dr. Bruno Madeo, UO Endocrinologia e Malattie del metabolismo, NOCSAE AUSL Modena, che ne ha richiesto l'inserimento in PT AVEN per l'indicazione nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture (giugno 2009)
- Dr. Carlo Salvarani UO Reumatologia Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, che ne ha richiesto l'inserimento in PT AVEN per il trattamento del morbo di Paget, oltre che per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture (febbraio 2009)
- Dr. Giovanni Passeri, UO Clinica e Terapia Medica - Centro Osteopatie Metaboliche Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma (giugno 2010) che ne ha richiesto l'inserimento in PT AVEN per il trattamento di:
 1. osteoporosi grave e/o con fratture osteoporotiche in donne in post-menopausa e in uomini di età >50 anni, con aumentato rischio di fratture (compresi quelli con recente frattura di femore prossimale da trauma lieve),
 2. osteoporosi grave associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi in donne in post-menopausa e uomini ad aumentato rischio di frattura soprattutto nei casi in cui i farmaci orali non sono prescrivibili,
 3. morbo di Paget osseo

Le indicazioni per cui viene richiesto l'inserimento in PT AVEN di Aclasta® rientrano nelle indicazioni terapeutiche registrate, ovvero

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

“trattamento dell’osteoporosi nelle donne in post-menopausa e negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell’anca da trauma lieve;

trattamento dell’osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi in donne in post-menopausa ed in uomini ad aumentato rischio di frattura;

trattamento del morbo di Paget osseo in pazienti adulti”.¹

La posologia proposta è analoga a quella registrata, ovvero 5 mg ev ogni 12 mesi per il trattamento dell’osteoporosi e una singola infusione ev nel Paget osseo.

Le motivazioni alla base della richiesta di inserimento **per il trattamento dell’osteoporosi** nei primi 2 casi sono giustificate da:

- una maggiore potenza rispetto agli altri bifosfonati
- una buona efficacia (riduzione delle fratture vertebrali, -70%, e femorali, -41%, in pazienti osteoporotiche)
- un adeguato profilo di sicurezza
- la somministrazione ev evita le problematiche esofagee associate alla somministrazione orale dei bifosfonati
- la monosomministrazione annuale permetterebbe una maggiore aderenza alla terapia

La terza richiesta riporta come ulteriore motivazione il fatto che la presenza in PT della formulazione ev da 5 mg di acido zoledronico renderebbe disponibile per il trattamento dell’osteoporosi un prodotto con via di somministrazione alternativa a quelle già disponibili (orale e sottocutanea).

Per quanto riguarda il trattamento del morbo di Paget osseo, solo una delle richieste riporta la motivazione che consisterebbe in una maggiore efficacia rispetto ad acido risedronico, in termini di risposta terapeutica e normalizzazione dei livelli sierici della fosfatasi alcalina.

In 2 richieste su 3 i clinici richiedenti individuano la tipologia di pazienti **con osteoporosi** candidati al trattamento con Aclasta[®], ovvero:

- pazienti con osteoporosi grave e scarsa compliance alla terapia
- pazienti in cui sono controindicate o non praticabili le altre terapie (bifosfonati, raloxifene, teriparatide)
- pazienti già trattate con i farmaci orali per un congruo periodo di tempo, senza ottenere benefici significativi (nuova frattura, ulteriore e significativa riduzione della densità ossea, o entrambe)

In una richiesta viene riportata una stima dei pazienti che il clinico ipotizza di trattare per anno, ovvero 30-40, sulla base del numero di pazienti afferenti al Centro Osteopatie Metaboliche nei 2 anni precedenti (2008-2009).

Note della Segreteria Scientifica

Acido zoledronico è un bifosfonato (BP) di terza generazione (presenza di un anello eterociclico imidazolico), somministrabile per via endovenosa. Si lega all'idrossiapatite dell'osso inibendone il riassorbimento mediato dagli osteoclasti.¹ Dopo somministrazione ev raggiunge rapidamente l'osso dove si fissa all'idrossiapatite, localizzandosi prevalentemente nei siti ad elevato turnover.¹

E' disponibile in commercio esclusivamente sotto forma di soluzione per somministrazione ev, in 2 dosaggi: 4 mg e 5 mg con indicazioni terapeutiche autorizzate diverse. In particolare:

- il dosaggio da 4 mg (Zometa[®]) è registrato per l'uso nella prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso e nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica;²
- **il dosaggio da 5 mg (Aclasta[®])** è registrato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa e negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve; trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi in donne in post-menopausa ed in uomini ad aumentato rischio di frattura; trattamento del morbo di Paget osseo in pazienti adulti

Aclasta[®] è stato autorizzato con procedura centralizzata EMA, inizialmente per il **trattamento del Paget osseo (aprile 2005)**. Successivamente le indicazioni terapeutiche sono state ampliate al trattamento dell'**osteoporosi in donne in post-menopausa** ad elevato rischio di fratture (**ottobre 2007**); al trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e **uomini** ad aumentato rischio di frattura, **inclusi quelli con una recente frattura dell'anca dovuto a trauma lieve (luglio 2008)** ed, infine, è stato

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

incluso il trattamento dell'osteoporosi **associata a terapia prolungata con glucocorticoidi sistemici** in donne in post-menopausa e uomini ad aumentato rischio di frattura (**giugno 2009**).³

Aclasta® è in commercio in Italia da gennaio 2007. La posologia riportata in scheda tecnica **per il trattamento dell'osteoporosi** è di 5 mg per infusione ev una volta all'anno; per il trattamento del **morbo di Paget osseo**, la posologia è di una dose una tantum di 5 mg ev.¹ La scheda tecnica prevede la possibilità di ritrattamento in pazienti che hanno una recidiva sulla base di aumenti della fosfatasi alcalina sierica, in pazienti che non hanno raggiunto la normalizzazione della fosfatasi alcalina sierica o in pazienti con sintomi.¹ Analogamente agli altri bifosfonati, anche acido zoledronico 5 mg va somministrato in associazione ad un adeguato supplemento di calcio e vitamina D.¹ Nei pazienti con morbo di Paget, viene raccomandata una supplementazione di calcio ≥ 500 mg x 2/die almeno nei 10 giorni successivi alla somministrazione di acido zoledronico.¹

Il principio attivo acido zoledronico per somministrazione ev è presente in PTR per le indicazioni:

1. trattamento del morbo di Paget osseo in adulti (Aclasta®, fiala ev 5 mg)
2. prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso e trattamento dell'ipercalcemia neoplastica (Zometa®, fiala ev 4 mg)
3. trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve (Aclasta®, fiala ev 5 mg)
4. trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di frattura (Aclasta®, fiala ev 5 mg).⁴

La CRF nel decidere l'inclusione di acido zoledronico ev in PTR per l'indicazione nel trattamento dell'osteoporosi ne ha **limitato l'impiego ai pazienti che non hanno ottenuto benefici dalla terapia con le formulazioni orali di bifosfonati** già incluse in PTR, per l'assenza di studi comparativi con le formulazioni di bifosfonati già in PTR e per il fatto che rimangono da chiarire alcuni aspetti che riguardano la sicurezza del farmaco, prevalentemente relativi al rischio di fibrillazione atriale e di eventi avversi a carico del rene (compromissione della funzionalità/insufficienza renale).⁴

In PT AVEN è attualmente inclusa la formulazione ev di acido zoledronico da 4 mg (Zometa®), per le indicazioni riportate sopra, al punto 2.

In PT AVEN sono, inoltre, presenti i bifosfonati: acido etidronico (per somministrazione orale), acido clodronico (per somministrazione orale, im ed ev), acido pamidronico (per somministrazione ev), acido alendronico (per somministrazione orale). L'acido alendronico è prescrivibile per il trattamento dell'osteoporosi nell'ambito della nota AIFA 79.⁵ L'acido etidronico è autorizzato per il trattamento del morbo di Paget (nota AIFA 42).

In PT AVEN sono presenti, inoltre, ranelato di stronzio (per somministrazione orale) e teriparatide (per somministrazione sottocutanea), entrambi prescrivibili per il trattamento dell'osteoporosi nell'ambito della Nota AIFA 79.

Le tabelle confrontano posologia e costi di un trattamento con acido zoledronico 5 mg ev e le alternative presenti in PT AVEN, per il trattamento del morbo di Paget osseo e dell'osteoporosi:

Trattamento del morbo di Paget

Principio attivo	Ac. zoledronico (Aclasta, 5 mg soluz inf.)	Ac. etidronico * (Etidron, 300 mg 30 cps)
Costo confezione	557,36€ (pubblico) 282,32€ (aggiudicato)	28,24€ (pubblico)
Costo per cp		0,94€/cps al pubblico 0,43€/cps aggiudicato
Posologia	1 fiala una tantum	1-2 cps per 6 mesi
Costo/anno	282,32€ (costo ospedaliero) + costo inf ev	171,55-343,10 € (costo al pubblico)

Trattamento dell'osteoporosi

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord - Segreteria Scientifica

c/o CeVEAS – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria

V.le L. A. Muratori, 201 – 41124 Modena – Tel. +39 059 435200 – Fax + 39 059 4352222 – E-mail: CFAVEN@ausl.mo.it

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Principio attivo	Ac. zoledronico (Aclasta, 5 mg soluz per infusione)	Ac. alendronico * (Alendronato Teva 70 mg 4 cpr)	Stronzio ranelato * (Protelos 2 g gran 28 bs)
Costo confezione	557,36€ (pubblico) 282,32€ (costo ospedaliero)	19,36€ (pubblico)	50,96€ (pubblico)
Costo per cp		4,84€/cpr al pubblico 0,22€/cpr aggiudicato	1,82€ (al pubblico) 0,74€/bs aggiudicato
Posologia	1 fiala/12 mesi	1 cpr/sett	1 bs/die
Costo/anno	282,32€ (costo ospedaliero) + costo inf ev	251,68€ (costo al pubblico)	664,30€ (costo al pubblico)

*il calcolo dei costi è stato effettuato tenendo conto del prezzo al pubblico in quanto questi farmaci vengono erogati ai pazienti prevalentemente attraverso le farmacie aperte al pubblico.

Analisi delle evidenze disponibili

La ricerca bibliografica effettuata ha reperito 6 articoli all'interno dei principali bollettini indipendenti sui farmaci, che hanno valutato sia l'uso di acido zoledronico 5 mg ev nel trattamento dell'osteoporosi che nel trattamento del morbo di Paget.⁶⁻¹¹ Per quanto riguarda la ricerca sulle banche dati PubMed e Cochrane Library, si sono ottenuti 7 RCT che hanno valutato acido zoledronico in pazienti con morbo di Paget e 36 che ne hanno valutato l'impiego nel trattamento dell'osteoporosi.^c

Studi nel trattamento dell'osteoporosi.

Studi nell'osteoporosi post-menopausale.

- 1) Un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, durato 3 anni, ha valutato l'efficacia della somministrazione di acido zoledronico 5 mg mediante singola infusione annuale per via ev nel ridurre il rischio di fratture vertebrali, d'anca o di altro tipo in 7.736 **donne in post-menopausa con osteoporosi** (T score \leq -2,5 al collo del femore, con o senza evidenza radiologica di frattura vertebrale, o T score \leq -1,5, con evidenza radiologica di almeno 2 fratture vertebrali lievi o di una frattura vertebrale moderata).¹²

A tutte le pazienti è stata somministrata una supplementazione giornaliera di calcio (1.000-1.500 mg/die) e vitamina D (400-1.200 UI/die).

L'uso di bisfosfonati (BPs), paratormone o ranelato di stronzio e l'impossibilità di osservare il previsto periodo di wash-out da precedenti terapie con bifosfonati (BP) erano criteri di esclusione. Le pazienti sono state stratificate in base all'assunzione o meno all'ingresso nello studio di farmaci per l'osteoporosi diversi dai BP (SERMs, calcitonina, HRT/ET, o tibolone), che sono stati continuati per tutta la durata dello studio.

Gli **esiti primari** di efficacia erano rappresentati dalla frequenza di nuove fratture vertebrali nelle pazienti che non stavano assumendo alcun farmaco (strato 1) e di fratture d'anca nelle pazienti dello strato 1 e in quelle che stavano assumendo i farmaci per l'osteoporosi consentiti (strato 2).

Gli **esiti secondari** di efficacia comprendevano la frequenza di fratture non vertebrali, di tutte le fratture clinicamente manifeste, e delle fratture vertebrali clinicamente manifeste. Sono state, inoltre, valutate: le variazioni della densità minerale ossea a livello di anca, collo del femore e colonna lombare; la variazione dei livelli dei marker di riassorbimento osseo (C-telopeptide del collagene di tipo I, CTX) e di formazione ossea (fosfatasi alcalina osso-specifica e propeptide N-terminale del collagene di tipo I).

Acido zoledronico 5 mg ev si è dimostrato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza delle fratture vertebrali morfometriche a 3 anni (**esito primario**): la frequenza di fratture vertebrali è stata del 3,3% nelle pazienti trattate col farmaco vs il 10,9% nelle pazienti a cui è stato somministrato placebo (RR 0,30; 95% CI 0,24-0,38). La riduzione del rischio era già evidente a 1 anno e si è successivamente mantenuta.

Anche la frequenza di fratture d'anca è risultata significativamente inferiore nelle pazienti trattate con acido zoledronico (**esito primario**): rispettivamente, 1,4% vs 2,5% con placebo (HR 0,59; 95% CI 0,42-0,83)

^c Stringhe utilizzate per la ricerca: "Osteitis Deformans"[Mesh] AND "zoledronic acid "[Substance Name] + limite "randomized controlled trial": 7 record (morbo di Paget) e "zoledronic acid "[Substance Name] AND "Osteoporosis"[Mesh] + limite "randomized controlled trial": 36 record

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

Acido zoledronico si è dimostrato significativamente più efficace rispetto a placebo anche per quanto riguarda gli **esiti secondari**, ovvero sono risultate inferiori:

- la frequenza di fratture non vertebrali (HR 0,75; 95% CI 0,64-0,87)
- la frequenza di fratture clinicamente manifeste (HR 0,67; 95% CI 0,58-0,77)
- la frequenza di fratture vertebrali clinicamente manifeste (HR 0,23; 95% CI 0,14-0,27)
- la frequenza di fratture vertebrali multiple nelle pazienti dello strato 1 (HR 0,11; 95% CI 0,05-0,23)

Gli eventi avversi sono stati significativamente più frequenti con acido zoledronico rispetto a placebo (95,5% vs. 93,9%), principalmente per una maggior frequenza di eventi legati alla somministrazione del farmaco (es. febbre, mialgie, artralgie, sintomi simil-influenzali, cefalea).

Incrementi dei livelli di creatinina > 0,5 mg/dl si sono verificati nell'1,3% delle pazienti trattate con acido zoledronico vs lo 0,4% delle pazienti che hanno assunto il placebo, sono comparsi tra il nono e l'11^{mo} giorno dall'infusione, ed hanno avuto carattere transitorio.

Le aritmie, anche gravi, sono state significativamente più frequenti nelle pazienti trattate con acido zoledronico: 6,9% (di cui fibrillazioni atriali: 1,3% delle pazienti) vs 5,3% (di cui fibrillazioni atriali: 0,5%) con placebo.

Sono stati segnalati 2 casi di osteonecrosi della mandibola, 1 con acido zoledronico e 1 con placebo; in entrambi i casi le pazienti erano state sottoposte a procedure chirurgiche ed entrambi si sono risolti dopo trattamento (debridement + terapia antibiotica).

- 2) Un RCT multicentrico, in doppio cieco, durato 24 settimane, di superiorità ha confrontato l'efficacia di un'infusione singola ev di acido zoledronico 5 mg rispetto alla terapia orale con alendronato, 70 mg in monosomministrazione settimanale, in **128 donne in post-menopausa con bassa densità minerale ossea** (BMD; T score misurato alla colonna lombare o al collo del femore $\leq -2,0$).¹³

L'**esito primario** era rappresentato dalla velocità di insorgenza d'azione dei 2 trattamenti, misurata in termini di variazione rispetto al baseline dei livelli urinari di N-telopeptide del collagene di tipo I (NTX) dopo 1 settimana dall'assunzione del farmaco. La superiorità di acido zoledronico era dimostrata se la differenza nella variazione dei livelli di NTX urinario rispetto al baseline dopo 1 settimana dalla somministrazione era superiore di almeno il 25% rispetto a alendronato. Gli **altri esiti** valutati sono stati: la variazione dei livelli urinari di NTX alle settimane 2, 4, 8, 12 e 24, dei livelli sierici di β -CTX alle settimane 1, 2, 4, 8, 12 e 24, dei livelli sierici di fosfatasi alcalina ossea (ALP ossea) alle settimane 4, 12 e 24 e la preferenza delle pazienti per l'una o l'altra modalità di trattamento.

Al baseline, le pazienti dei 2 gruppi avevano livelli urinari medi di NTX simili: $46,11 \pm 24,211$ le pazienti randomizzate ad acido zoledronico e $45,82 \pm 20,788$ le pazienti randomizzate ad alendronato.

Dopo 1 settimana, i livelli medi di NTX urinario sono risultati significativamente più bassi nelle pazienti trattate con acido zoledronico 5 mg ev rispetto ad alendronato 70 mg per os: rispettivamente, $15,2 \pm 1,128$ nmol BCE/mmol creatinina vs $35,5 \pm 2,600$ nmol BCE/mmol creatinina. La riduzione osservata dopo 1 settimana è stata massima nel gruppo trattato con acido zoledronico, dove successivamente i livelli di NTX sono aumentati per poi raggiungere il plateau mantenendosi comunque entro il range di riferimento per le donne in menopausa.

Nelle pazienti trattate con alendronato, la riduzione massima è stata, invece, raggiunta alla 12^o settimana, e i livelli di NTX si sono poi mantenuti costanti ed entro il range di riferimento per il resto dello studio.

La riduzione dei livelli sierici di β -CTX è stata simile a quella osservata per i livelli di NTX.

Anche i livelli di ALP ossea si sono ridotti in entrambi i gruppi di trattamento, anche se in modo più graduale rispetto a quanto osservato per i marker di riassorbimento.

La frequenza degli eventi avversi è stata nel complesso simile per i 2 gruppi: 91,3% nelle pazienti trattate con acido zoledronico ev vs. 86,4% nelle pazienti trattate con alendronato. La comparsa di sintomi simil-influenzali dopo l'infusione ha rappresentato l'evento avverso più frequentemente segnalato con acido zoledronico.

La maggior parte delle pazienti ha espresso una preferenza per la somministrazione annuale ev rispetto alla somministrazione monosettimanale orale: 66,4% vs 19,7% delle pazienti, rispettivamente.

- 3) Un RCT multicentrico, in doppio cieco, durato 12 mesi, ha confrontato efficacia e sicurezza di un'infusione singola ev di acido zoledronico 5 mg rispetto alla terapia orale con alendronato, 70 mg in monosomministrazione settimanale, in **donne in post-menopausa con bassa densità minerale ossea** (BMD; T score misurato alla colonna lombare o al collo del femore $\leq -2,0$), precedentemente trattate per almeno un 1 anno con alendronato (durata media del trattamento prima dello switch: 4 anni); l'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la **non inferiorità** di una singola somministrazione annuale di acido zoledronico ev rispetto alla monosomministrazione settimanale orale di alendronato nel

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

mantenere i risultati raggiunti in termini di BMD con la precedente somministrazione orale di alendronato.¹⁴

Un totale di 225 pazienti è stato randomizzato a ricevere:

- acido zoledronico 5 mg in singola infusione ev della durata di 15 minuti + placebo per os una volta alla settimana per 52 settimane
- una singola infusione ev di placebo + alendronato 70 mg per os una volta alla settimana per 52 settimane.

Le pazienti hanno ricevuto in aggiunta una integrazione di calcio (1.000 mg/die) e vitamina D (400 UI/die) per tutta la durata dello studio.

L'**esito primario** era rappresentato dalla variazione percentuale a 12 mesi della BMD, misurata alla colonna lombare, rispetto al baseline. Il margine di non inferiorità per la differenza nella variazione della BMD misurata alla colonna lombare tra i 2 trattamenti era fissato a -1,5%.

Gli **esiti secondari** erano rappresentati dalla variazione a 3, 6, 9 e 12 mesi dei livelli dei marker di turnover osseo [N-telopeptide del collagene di tipo I (NTX), C-telopeptide (CTX), pro peptidi amino-terminali del collagene di tipo I (PINP) e della fosfatasi alcalina ossea (ALP ossea)] e dalla preferenza delle pazienti per il regime terapeutico a cui erano state sottoposte.

L'incremento nella BMD rispetto al baseline dopo 12 mesi di trattamento (**esito primario**) è stato di $0,167\% \pm 0,258\%$ con acido zoledronico vs $0,813\% \pm 0,283$ con alendronato, con una differenza tra i 2 trattamenti di $-0,646\%$. L'estremità inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la differenza è risultato pari a $-1,40\%$, di conseguenza acido zoledronico è risultato non inferiore ad alendronato.

I livelli dei biomarker si sono mantenuti simili al baseline per tutta la durata dello studio con alendronato monosettimanale per os, mentre con acido zoledronico ev si sono ridotti significativamente dopo 3 mesi, per poi tornare ai valori presenti al baseline dopo 6 mesi e quindi aumentare significativamente. A 12 mesi l'incremento di NTX e β -CTX è stato, rispettivamente pari al 16% e al 15% vs una riduzione con alendronato, rispettivamente del 3% e del 18%. I livelli dei marker PINP e ALP ossea sono aumentati del 39% e del 15%, rispettivamente vs una riduzione del 14% e dell'1%, rispettivamente, con alendronato. Tuttavia con entrambi i trattamenti, tali valori si sono mantenuti ampiamente entro i range di normalità per le donne in menopausa.

La tollerabilità è risultata simile con i 2 trattamenti: l'86,7% delle pazienti trattate con acido zoledronico e l'80,4% delle pazienti trattate con alendronato ha segnalato la comparsa di eventi avversi. Gli eventi avversi più frequenti nei 3 giorni successivi all'infusione di acido zoledronico sono stati mal di testa (12,4%), artralgia (5,3%) e spossatezza (5,3%).

Nove pazienti (di cui 7 trattate con acido zoledronico e 2 con alendronato) hanno interrotto il trattamento prima del termine dello studio; di queste 5 (rispettivamente 4 con acido zoledronico e 1 con alendronato) a causa degli eventi avversi.

Delle 221 pazienti che hanno risposto al questionario relativo al gradimento del trattamento, il 78,7% ha preferito l'infusione annuale; il 9% la somministrazione orale monosettimanale e l'11,8% ha considerato uguali i 2 trattamenti.

Studi in pazienti (uomini e donne in post-menopausa) con fratture d'anca da trauma lieve.

- 1) Un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, durato 5 anni, condotto su 2.127 pazienti (uomini e donne; età media 75 anni circa) sottoposti a chirurgia per frattura d'anca da trauma lieve, ha valutato l'efficacia di acido zoledronico 5 mg ev nel ridurre il rischio di ri-frattura e la sua sicurezza.¹⁵

L'indisponibilità o la presenza di controindicazioni ad assumere un bifosfonato orale erano criteri di inclusione. La prima infusione di acido zoledronico è stata effettuata a 90 giorni dall'intervento di riduzione della frattura, le successive ad un anno di distanza l'una dall'altra.

I pazienti hanno ricevuto un'integrazione di calcio (1.000-1.500 mg/die) e vitamina D (800-1.200 UI) per tutta la durata dello studio; inoltre, i pazienti con livelli sierici di 25-idrossi vitamina D ≤ 15 ng/ml o per i quali non era disponibile questo dato, hanno ricevuto una dose di carico di vitamina D3 o D2 (50.000-125.000 IU per via orale o im) 14 giorni prima dell'infusione del bifosfonato o del placebo.

L'**esito primario** era rappresentato dalla frequenza di nuove fratture cliniche (escluse le facciali, le digitali e le fratture patologiche); poi riportato in termini di tempo medio alla ri-frattura in quanto il numero complessivo di nuove fratture è risultato complessivamente basso. Gli **esiti secondari** erano rappresentati dalla densità minerale ossea (BMD) nell'anca non fratturata; dalla frequenza di nuove fratture vertebrali, non vertebrali e d'anca e dagli eventi avversi.

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

La frequenza di nuove fratture cliniche (**esito primario**) è stata significativamente inferiore con acido zoledronico ev rispetto a placebo: rispettivamente hanno avuto una ri-frattura l'8,6% dei pazienti vs il 13,9% con placebo con una riduzione assoluta del rischio (ARR) del 5,3%. Il **tempo medio intercorso** prima del verificarsi di una nuova frattura clinica è stato significativamente più lungo nei pazienti trattati con acido zoledronico: 39,8 mesi vs 36,4 mesi con placebo.

Nei pazienti trattati con acido zoledronico ev è risultata significativamente inferiore la frequenza di nuove fratture cliniche vertebrali (1,7% vs 3,8% con placebo) e non vertebrali (7,6% vs 10,7% con placebo), mentre non si è ridotto in modo significativo il rischio di nuove fratture d'anca (frequenza di ri-frattura: 2,0% vs 3,5% con placebo).

Durante lo studio sono morti complessivamente l'11,5% dei pazienti, il 9,6% di quelli randomizzati ad acido zoledronico ed il 13,3% di quelli randomizzati a placebo, una differenza statisticamente significativa.

Complessivamente, gli eventi avversi hanno avuto una frequenza simile nei 2 gruppi (82,3% con acido zoledronico vs 80,6% con placebo).

Gli eventi avversi più frequenti nei pazienti trattati con acido zoledronico ev rispetto a placebo sono stati febbre (8,7% dei pazienti vs 3,0% con placebo), mialgia (4,9% vs 2,7%), artralgie (3,2% vs 1,0%) e dolori muscolo-scheletrici (3,1% vs 1,2%).

Le segnalazioni di cadute sono state maggiori per i pazienti a cui è stato somministrato placebo (11,4% vs 9,7% con acido zoledronico).

La frequenza di eventi avversi cardiovascolari e renali non è stata significativamente diversa nei 2 gruppi.

Studi in pazienti (uomini e donne) ad aumentato rischio di fratture, con osteoporosi associata ad un trattamento sistemico con glucocorticoidi a lungo termine.

- 1) Un RCT multicentrico, in doppio cieco, di **non inferiorità**, della durata di 1 anno, ha confrontato l'efficacia di acido zoledronico 5 mg in singola infusione ev annuale e risedronato 5 mg/die per os per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.¹⁶ Il protocollo dello studio specificava che qualora fosse stata dimostrata la non inferiorità di acido zoledronico vs risedronato, sarebbe stata condotta una ulteriore analisi statistica per verificarne la superiorità. Sono stati randomizzati un totale di 833 pazienti, di cui 416 al trattamento con acido zoledronico e 417 con risedronato. I criteri di inclusione erano rappresentati da un'età compresa tra 18 e 85 anni e dal trattamento con dosi $\geq 7,5$ mg/die di prednisolone o dosaggi equivalenti di altri glucocorticoidi, con una prospettiva di proseguire la terapia per almeno altri 12 mesi. I pazienti sono stati allocati ai sottogruppi "profilassi" o "trattamento" a seconda della durata della terapia con glucocorticoidi prima dell'ingresso nello studio (rispettivamente, inferiore o superiore a 3 mesi). Tutti hanno ricevuto una supplementazione giornaliera di vitamina D (400-1.200 UI/die) e calcio (1 g/die) L'**esito primario** di efficacia era rappresentato dalla variazione percentuale rispetto al baseline della densità minerale ossea (BMD) della colonna lombare a 12 mesi. Il margine di non inferiorità per la differenza tra i 2 trattamenti nella variazione percentuale media della BMD a 12 mesi rispetto al baseline era fissato a -0,70% per il sottogruppo "trattamento" e a -1,12% per il sottogruppo "profilassi".

Gli **esiti secondari** erano rappresentati:

- dalla variazione percentuale rispetto al baseline della BMD totale dell'anca, del collo del femore, del trocantere, e del radio distale;
- dalla frequenza di fratture vertebrali toraciche e lombari a 12 mesi
- dalla variazione dei livelli dei marker di turnover osseo

Sono stati, inoltre, valutati gli eventi avversi e la loro frequenza; la qualità di vita e la preferenza dei pazienti per i 2 regimi di somministrazione.

Acido zoledronico 5 mg ev è risultato sia non inferiore che superiore a risedronato relativamente all'esito primario di efficacia, sia nel sottogruppo dei pazienti in cui i 2 farmaci sono stati utilizzati "in profilassi" che nel sottogruppo di pazienti dove i 2 farmaci sono stati utilizzati per il "trattamento" dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi:

- nel sottogruppo "profilassi" l'incremento percentuale medio della BMD a 12 mesi è stato del 2,60% \pm 0,45% con acido zoledronico vs 0,64% \pm 0,46% con risedronato con una differenza dell'1,96% (95% CI 1,04-2,88)

- nel sottogruppo "trattamento" l'incremento percentuale medio della BMD a 12 mesi è stato di 4,06% \pm 0,28% con acido zoledronico vs 2,71% \pm 0,28% con risedronato, con una differenza dell'1,36% (95% CI 0,67-2,05)

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

L'incremento della BMD del collo del femore è stata significativamente maggiore con acido zoledronico vs risedronato sia nel sottogruppo "trattamento" ($1,45\% \pm 0,31\%$ vs $0,39\% \pm 0,30\%$, rispettivamente), che nel sottogruppo "prevenzione" ($1,30\% \pm 0,45\%$ vs $-0,03\% \pm 0,46\%$, rispettivamente). Un analogo risultato è emerso relativamente alla BMD del trocantere (rispettivamente, $1,97\% \pm 0,31\%$ vs $0,63\% \pm 0,31\%$ nel gruppo "trattamento" e $2,75\% \pm 0,55\%$ vs $0,48\% \pm 0,56\%$ nel gruppo "prevenzione") e dell'anca (rispettivamente, $1,65\% \pm 0,21\%$ vs $0,45\% \pm 0,20\%$ nel gruppo "trattamento" e $1,54\% \pm 0,36\%$ vs $0,03\% \pm 0,36\%$ nel gruppo "prevenzione").

L'incremento della BMD del radio distale è stato significativamente maggiore con acido zoledronico vs risedronato solo nel sottogruppo "trattamento" ($0,85\% \pm 0,27\%$ vs $0,09\% \pm 0,26\%$), ma non nel sottogruppo "profilassi".

Complessivamente la frequenza di nuove fratture vertebrali è stata bassa in entrambi i gruppi di trattamento: 5 pazienti con acido zoledronico e 3 con risedronato (la differenza non era statisticamente significativa).

I livelli dei marker di turnover osseo si sono ridotti con entrambi i trattamenti, la riduzione è stata significativamente maggiore con acido zoledronico.

Gli eventi avversi sono stati complessivamente più frequenti con acido zoledronico ev rispetto a risedronato per os, principalmente a causa della frequenza più elevata di sintomi legati all'infusione (sintomi similinfluenzali, febbre).

La monosomministrazione ev è risultata preferita rispetto alla somministrazione orale dai 785/833 pazienti che hanno espresso un parere.

Studi nel morbo di Paget osseo.

- 1) Due RCT multicentrici, in doppio cieco, di **non inferiorità**, con disegno analogo, durati 6 mesi, hanno valutato l'efficacia di acido zoledronico 5 mg ev rispetto a risedronato 30 mg/die nel trattamento del morbo di Paget.¹⁷ Complessivamente, sono stati arruolati 357 pazienti (uomini e donne) di età ≥ 30 anni con morbo di Paget confermato radiograficamente. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:
 - una singola infusione di acido zoledronico 5 mg ev della durata di 15 minuti, seguita da compresse di placebo
 - una infusione di durata analoga di fisiologica seguita dall'assunzione di risedronato 30 mg/die per via orale per 60 giorni

Tutti i pazienti hanno ricevuto una supplementazione giornaliera di calcio (1 g/die) e vitamina D (come calciferolo, 400-1.000 UI/die).

L'**esito primario** era rappresentato dalla percentuale di pazienti che aveva risposto al trattamento a 6 mesi (la risposta terapeutica era definita come una normalizzazione dei livelli di fosfatasi alcalina o una riduzione di almeno il 75% dell'eccesso di enzima rispetto alla media del range di riferimento).

Gli **esiti secondari** erano rappresentati dai livelli dei marker di riassorbimento osseo (β C-telopeptide e α C-telopeptide del collagene di tipo I); dei marker di formazione ossea (pro peptide N-terminale del collagene di tipo I) e dalla qualità di vita.

Acido zoledronico 5 mg ev si è dimostrato non inferiore a risedronato: a 6 mesi, una percentuale significativamente maggiore di pazienti aveva risposto al trattamento (**esito primario**) rispetto a risedronato (complessivamente il 96,0% vs il 74,3%, rispettivamente). Il tempo medio alla prima risposta terapeutica è stato di 64 giorni con acido zoledronico e di 89 giorni con risedronato.

L'andamento dei livelli dei biomarker del turnover osseo è stato speculare a quello della fosfatasi alcalina ed entrambi sono risultati indipendenti dai livelli iniziali, dall'età e sesso dei pazienti e dal fatto che questi avessero o meno assunto in precedenza altri farmaci per il Paget.

Nei pazienti trattati con acido zoledronico il punteggio medio relativo a tutte le componenti del questionario SF36, utilizzato per valutare la qualità di vita, è risultato aumentato a 3 e 6 mesi, mentre si sono ottenute risposte variabili con risedronato. In particolare, si è ottenuto un risultato significativamente migliore con acido zoledronico relativamente alla funzionalità fisica a 3 mesi e alla "salute generale" a 6 mesi.

La frequenza degli eventi avversi è stata simile nei 2 gruppi (146 pazienti hanno segnalato la comparsa di eventi avversi con acido zoledronico vs 133 con risedronato; gravi, rispettivamente, in 9 e 11 pazienti). La frequenza maggiore di eventi con acido zoledronico si è verificata nei primi 3 giorni successivi all'infusione del farmaco e si è trattato perlopiù di sintomi simil-influenzali di intensità lieve/moderata.

Otto pazienti nel gruppo trattato con acido zoledronico hanno sviluppato ipocalcemia, che in un caso ha richiesto l'ospedalizzazione. In entrambi i gruppi i livelli di calcio risultavano ridotti al giorno 10; la riduzione è stata significativamente maggiore con acido zoledronico rispetto a risedronato ($-0,80 \pm 0,50$

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

mg/dl vs $-0,32 \pm 0,50$ mg/dl). Tuttavia, a 6 mesi i livelli di calcio erano tornati ai valori misurati al baseline.

I pazienti che hanno raggiunto una risposta terapeutica con i 2 trattamenti (in totale 195, di cui 113 trattati con acido zoledronico 5 mg ev e 82 con risedronato 30 mg/die per via orale) sono stati arruolati nell'**estensione in aperto** dello studio, in cui i livelli di fosfatasi alcalina sono stati misurati ogni 6 mesi.

Dopo una mediana di 190 giorni 21/82 pazienti (25,6%) trattati con risedronato non avevano mantenuto la risposta terapeutica vs 1/113 pazienti (0,9%) trattati con acido zoledronico; la differenza è risultata statisticamente significativa.

A 24 mesi il 57% dei pazienti trattati con risedronato avevano mantenuto la risposta terapeutica vs il 98% con acido zoledronico; la differenza è risultata statisticamente significativa.²⁰

Sicurezza

Aritmie cardiache.

Nell'RCT di maggiori dimensioni che ha valutato l'efficacia di acido zoledronico 5 mg ev nel ridurre il rischio di fratture in donne con osteoporosi post-menopausale,¹² si è evidenziato un aumento significativo del rischio di aritmie rispetto al placebo: la frequenza complessiva di aritmie nel gruppo trattato con acido zoledronico è, infatti, risultata del 6,9% vs 5,3% con placebo. In particolare, le fibrillazioni atriali gravi hanno avuto una frequenza dell'1,3% con acido zoledronico vs lo 0,5% con placebo (la differenza è risultata statisticamente significativa).

Uno studio caso controllo, condotto sui database medici di 5 regioni della Danimarca aveva l'obiettivo di valutare se l'uso di bifosfonati in pazienti di sesso femminile con osteoporosi si associasse ad un aumento del rischio di fibrillazione atriale (FA) o flutter.¹⁸

I casi erano rappresentati dalle pazienti che avevano avuto una prima diagnosi di FA/flutter nel periodo 1999-2005 (in tutto 13.586 pazienti); per ogni caso sono stati inclusi 5 controlli (68.054 pazienti), simili per sesso, età e zona di provenienza. L'uso di bifosfonati era simile nei 2 gruppi: il 3,2% dei casi li stava assumendo al momento dell'inclusione nello studio e il 2,1% ne aveva fatto uso vs, rispettivamente, il 2,9% e l'1,7% dei controlli. Etidronato e alendronato rappresentavano i farmaci della classe maggiormente utilizzati sia dai casi che dai controlli (rispettivamente 1,2% e 1,9% in entrambi i gruppi).

Lo studio non ha evidenziato un aumento del rischio di FA/flutter con l'uso di bifosfonati (attuale o passato): il rischio relativo aggiustato per l'utilizzo verso il non utilizzo è risultato pari a 0,95 (95% CI 0,84-1,07).

Il rischio relativo nelle nuove utilizzatrici è risultato pari a 0,75 (95% CI 0,49-1,16), simile a quello delle pazienti già in trattamento da tempo (RR 0,96, 95% CI 0,85-1,09).

Tali risultati erano indipendenti da una precedente diagnosi di malattia cardiovascolare e dal fatto che le pazienti fossero o meno istituzionalizzate.

Una revisione sistematica ha incluso 9 RCT e 2 studi caso-controllo in cui è stata valutata la frequenza di fibrillazione atriale associata al trattamento con bifosfonati dell'osteoporosi post-menopausale.¹⁹ La revisione sistematica ha incluso solo 2 RCT^{12,15} che riguardavano acido zoledronico in cui frequenza e tipologia degli eventi avversi associati all'infusione ev di acido zoledronico sono stati valutati come esiti secondari. Come già ricordato sopra, il primo¹² dei 2 RCT aveva evidenziato un aumento significativo del rischio di FA rispetto al placebo mentre il secondo¹⁵ non aveva evidenziato un aumento degli eventi avversi cardiovascolari che erano risultati simili al placebo. In base ai risultati della revisione, i bifosfonati si sono associati ad un aumento significativo del rischio di episodi di fibrillazione atriale grave rispetto al placebo (OR 1,47; 95% CI 1,01-2,14) mentre il rischio complessivo di episodi di FA (gravi e non gravi) non è risultato nel complesso aumentato in modo significativo (OR 1,14; 95% CI 0,96-1,36).

L'utilizzo di bifosfonati non si è associato ad un aumento del rischio di ictus (RR 1,00; 95% CI 0,82-1,22) o di mortalità cardiovascolare (OR 0,86; 95% CI 0,66-1,13).

Tossicità renale.

Durante la fase di sorveglianza post-marketing sono stati segnalati casi di compromissione della funzionalità renale/insufficienza renale, raramente fatali, associati all'uso di acido zoledronico in pazienti con nefropatia associata ad altri fattori di rischio quali età avanzata, uso concomitante di diuretici/farmaci nefrotossici e disidratazione.²¹ La scheda tecnica di Aclasta® è stata, di conseguenza, aggiornata per includere alcune avvertenze per minimizzare il rischio di tale evento avverso.

Fratture atipiche.

Dati post-marketing sembrano indicare un aumento del rischio di fratture atipiche sub-trocanteriche e diafisali del femore associato all'uso a lungo termine dei bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi. La FDA ha, di

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

conseguenza, chiesto nel 2010 che le schede tecniche dei bifosfonati impiegati per tale indicazione fossero aggiornate per recepire quanto emerso.^{22,23}

Discussione:

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

- a. relativamente al trattamento del **morbo di Paget**, in base ai dati disponibili acido zoledronico 5 mg ev è risultato non inferiore a risedronato nel controllo della malattia (in termini di riduzione dei livelli di fosfatasi alcalina ossea). La monosomministrazione ev di acido zoledronico sembra associarsi a una normalizzazione dei livelli di fosfatasi alcalina nel lungo termine (dati a 18 mesi dalla somministrazione). Nessun endpoint hard è stato valutato
- b. per quanto riguarda il trattamento dell'**osteoporosi**:
 - acido zoledronico 5 mg in monosomministrazione ev annuale si è dimostrato più efficace del placebo nel ridurre il rischio di fratture vertebrali in pazienti con **osteoporosi post-menopausale** e il rischio di una nuova frattura in pazienti (**uomini e donne in post-menopausa**) con **pregressa frattura d'anca da trauma lieve**;
 - nell'unico studio in cui acido zoledronico 5 mg ev è stato confrontato con alendronato 70 mg in monosomministrazione settimanale in donne in post-menopausa con densità minerale ossea bassa (T score $\leq -2,0$) già trattate con alendronato per via orale per almeno 1 anno, si è dimostrato non inferiore nell'aumentare la densità minerale ossea (un endpoint surrogato);
 - nei pazienti (uomini e donne) con osteoporosi associata al trattamento a lungo termine con glucocorticoidi a dosi equivalenti a $\geq 7,5$ mg/die di prednisolone, acido zoledronico si è dimostrato non inferiore a risedronato in termini di aumento della densità minerale ossea mentre la frequenza di fratture vertebrali, che rappresentava un esito secondario valutato nello studio è risultata bassa e non significativamente diversa per i 2 trattamenti
 - gli studi di confronto verso altri bifosfonati, quindi, sono esclusivamente studi di non inferiorità su endpoint surrogati; gli endpoint clinicamente rilevanti sono stati valutati solo come esiti secondari
 - non sono disponibili studi che abbiano valutato l'efficacia di acido zoledronico ev sulla riduzione del rischio di nuove fratture in pazienti in cui si è verificata una ri-frattura in corso di terapia con un bifosfonato orale
 - tutti gli studi che hanno valutato l'efficacia dei bifosfonati nell'osteoporosi hanno previsto l'assunzione da parte dei pazienti di una supplementazione quotidiana di calcio (in genere 1-1,5 g/die) e vitamina D (in genere 400-800 UI/die) e non è nota l'efficacia dei bifosfonati somministrati da soli.
 - il trattamento con bifosfonati orali è gravato da eventi avversi, in particolare a carico del tratto gastrointestinale (es. esofagite), che sono non di rado responsabili di scarsa compliance da parte del paziente. Il ranelato di stronzio e il raloxifene per via orale rappresentano possibili alternative alla terapia con bifosfonati, anche se non sono disponibili studi di confronto testa a testa che ne abbiano valutato l'efficacia relativa. Non è noto come l'acido zoledronico ev si ponga rispetto a queste ulteriori opzioni terapeutiche poiché non sono disponibili studi di confronto diretto.
 - il trattamento con acido zoledronico ev sembra-essere gravato da un'aumentata frequenza di fibrillazioni atriali gravi
 - poiché la patogenesi dell'aumentato rischio di frattura da glucocorticoidi riconosce una prima fase di eccessivo riassorbimento (circa 3 mesi), seguita da una fase in cui predomina la riduzione di osteosintesi, su un piano (puramente) teorico, in attesa di verifiche cliniche adeguate, si potrebbe ottimizzare la strategia preventiva impiegando un trattamento anti-risassorbitivo nella prima fase, seguito da un agente in grado di stimolare la formazione di nuovo osso come la teriparatide.

Bibliografia

1. Aclasta®. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati. (accesso: dicembre 2010)
2. Zometa®. Scheda tecnica. Fonte: FarmaDati (accesso: dicembre 2010)
3. Aclasta®. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000595/WC500020935.pdf (accesso: dicembre 2010)
4. Acido zoledronico. Documento CRF n. 113. Settembre 2010. <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/113-acido-zoledronico/view> (ultimo accesso: gennaio 2011)

Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord

5. Nota AIFA 79. <http://www.saluter.it/documentazione/leggi/nazionali/determine/determine-aifa/determina-16-luglio-2009/view> (ultimo accesso: gennaio 2011)
6. Acide zolédronique (Aclasta®). Ostéoporose post-ménopausique : pas de progrès. Rev Prescr 2008; 28:89.
7. Acide zolédronique (Aclasta®). Chez les hommes: pas d'intérêt clinique démontré. Rev Prescr 2009; 29:173.
8. Acide zolédronique annuel (Aclasta®). Ostéoporose cortico-induite: pas de progrès. Rev Prescr 2009; 29:893.
9. Acide zolédronique (Aclasta®). Maladie de Paget : pas mieux que l'acide pamidronique. Rev Prescr 2006; 26 :329-1 – 329-4.
10. Pioli G. I bisfosfonati nel trattamento del morbo di Paget. IsF 2008. <http://www.informazionisuifarmaci.it/database/fcr/sids.nsf/pagine/94DA8C595355B578C1257456005671DD?OpenDocument>
11. Acido zoledronico (Aclasta®). Scheda di valutazione UVEF (settembre 2007) <http://www.uvef.it/web/index.php?pag=risultati-ricerche-farmaci&searchinput=acido%20zoledronico> (ultimo accesso: gennaio 2011)
12. Black DM et al. Once-yearly Zoledronic Acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356:1809-22.
13. Saag K et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. Bone 2007; 40:1238-43.
14. McClung M et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 41:122-8.
15. Lyles KW et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007; 357:1-11.
16. Reid DM et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373:1253-63.
17. Reid IR et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J Med 2005;353:898-908.
18. Sørensen HT et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. BMJ 2008; 336 : 813 doi: 10.1136/bmj.39507.551644.BE
19. Bisphosphonates and atrial fibrillation. Systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2009; 32:219-28.
20. Hosking D et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. J Bone Miner Res 2007;22:142-148.
21. Aggiornamento delle informazioni di sicurezza riguardanti segnalazioni di compromissione renale e insufficienza renale con Aclasta (acido zoledronico, 5 mg soluzione per infusione). http://www.agenziafarmaco.it/sites/default/files/Nota_Informativa_Importante_su_ACLASTA.pdf
22. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. 10 marzo 2010.
23. FDA Drug Safety Communication: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures. 13 ottobre 2010.

- topotecan orale

Data l'ora tarda, la discussione viene rimandata alla prossima riunione della CF AVEN.

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

Non sono stati pubblicati nuovi documenti della CRF rispetto a quelli presentati nella riunione della CF AVEN del 30 novembre us.

La riunione si è conclusa alle ore 18:15.