

DALLA CUF:

Nuove note elaborate dalla Commissione Unica del Farmaco

Nota 80

Classe A, limitatamente ai pazienti nei quali l'uso degli antidepressivi triciclici è controindicato per una delle seguenti condizioni cliniche:

- *Ipersensibilità già nota a questi farmaci*
- *Glaucoma*
- *Ipertrofia prostatica ed altre alterazioni stenose dell'apparato urinario*
- *Stenosi pilorica ed altre alterazioni stenose del tratto gastroenterico*
- *Cardiopatie con rischio di aritmie ventricolari*
- *Periodo di recupero post-infartuale*

Principio attivo: *CITALOPRAM BROMIDRATO*

Specialità: *Elopram 14 compresse 20 mg, Elopram 28 compresse 20 mg, Elopram 14 compresse 40 mg, Seropram 14 compresse 20 mg, Seropram 28 compresse 20 mg, Seropram 14 compresse 40 mg*

Principio attivo: *FLUOXETINA CLORIDRATO*

Specialità: *Fluoxenase 12 capsule 20 mg, Fluoxenase soluz. 60 ml 20 mg/5 ml, Fluoxeren 12 capsule 20 mg, Fluoxeren soluz. 60 ml 20 mg/5 ml, Fluxetil 12 capsule 20 mg, Fluxetil soluz. 60 ml 20 mg/5 ml, Proxerene 12 capsule 20 mg, Proxerene 60 ml soluzione 20 mg/5 ml, Prozac 12 capsule 20 mg, Prozac "FD" 12 compresse solubili 20 mg, Prozac 60 ml soluzione 20 mg/5 ml*

Principio attivo: *FLUVOXAMINA MALEATO*

Specialità: *Dumirox 30 compresse 50 mg, Dumirox 30 compresse 100 mg, Fevarin 30 compresse 50 mg, Fervarin 30 compresse 100 mg, Maveral 30 compresse 50 mg, Maveral 30 compresse 100 mg*

Specialità: Efexor 28 compresse 25 mg, Efexor 28 compresse 37,5 mg, Efexor 14 compresse 50 mg, Efexor 14 compresse 75 mg, Efexor 14 compresse rilascio modificato 75 mg, Efexor 10 compresse rilascio modificato 150 mg, Faxine 28 compresse 37,5 mg, Faxine 14 compresse 50 mg, Faxine 14 compresse 75 mg

La nota sottolinea e conferma il valore terapeutico sempre attuale degli antidepressivi triciclici, che restano i farmaci di prima scelta nella terapia della depressione unipolare nelle sue diverse forme cliniche. Occorre sottolineare che la tollerabilità a lungo termine sia dei triciclici che degli antidepressivi di più recente introduzione è buona e questo ne consente un uso a lungo termine relativamente sicuro nella maggior parte dei pazienti.

Alcuni autori sottolineano che gli SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors=Inibitori selettivi della ricaptazione della Serotonina) hanno un minor numero di effetti collaterali rispetto ai triciclici (1), ma è più corretto affermare che ciascuna classe di farmaci ha un suo spettro di tossicità (2-6). Un completo studio di meta-analisi ha preso di recente in considerazione un totale di 1.100 pubblicazioni scientifiche su studi che paragonano almeno un triciclico con almeno un SSRI, sia come efficacia che come tossicità (7). Selezionando i lavori sulla base del numero di pazienti utilizzati per ciascun braccio e la correttezza del disegno sperimentale utilizzato, la meta-analisi finale è stata effettuata su 84 trial clinici. Come risultato sono stati messi in evidenza 18 distinti effetti collaterali frequenti nel corso dei diversi trattamenti, così suddivisi: 7 statisticamente più frequenti con SSRI (nausea, anoressia, diarrea, insonnia, irritabilità, agitazione e ansia); 5 più frequenti con triciclici (secchezza delle fauci, stipsi, vertigini, sudorazione e alterazioni della vista); 6 altrettanto frequenti con entrambi i tipi di farmaci (cefalea, tremori, disturbi urinari, affaticamento, palpitazioni e ipotensione arteriosa).

Gli effetti collaterali dei triciclici sono soprattutto connessi all'attività antimuscarinica, pressoché assente negli SSRI, che ne rende problematico l'uso in soggetti con ipertrofia prostatica, glaucoma, o affezioni stenose del tratto gastroenterico o urinario. I triciclici inducono un prolungamento del tratto Q-T, soprattutto in caso di ipopotassiemia (2), per cui sono sicuramente controindicati nei pazienti cardiopatici con elevato rischio di aritmie ventricolari.

Gli SSRI non hanno attività antimuscarinica ma ugualmente possono indurre impotenza (8), soprattutto ai dosaggi richiesti nei disturbi di panico o ossessivo-compulsivi. La somministrazione di un antidepressivo a pazienti con insufficienza epatica o renale va valutata in base al singolo principio attivo. Lo stesso criterio è applicabile ai problemi di interazioni con altri farmaci. Rimanda all'uso di farmaci

pazienti in regime di ricovero sono a favore di una maggiore efficacia dei triciclici (15). Sia per gli SSRI che per la venlafaxina non esistono dati sufficienti che dimostrino una specifica utilità clinica nei depressi resistenti ai più consolidati triciclici.

- 1) Goldstein BJ & Goodnick PJ: Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders-III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J. Psychopharmacol.* 1998, 12 (Suppl. 3-B); S55-87
- 2) Roos JC: Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 15: 439S-445S
- 3) Prescorn SH: Recent pharmacologic advances in antidepressants therapy for the elderly. *Am. J. Med.* 1993;24; 94 (5A): 2S-12S
- 4) Swinkels JA et al.: Safety of antidepressants. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 9 Suppl. 4; 19-25. Review
- 5) Menting JE et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of elderly depressed patients: a qualitative analysis of the literature on their efficacy and side-effects. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 11; 165-175
- 6) Roose SP et al.: Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 28; 279 (4); 287-291
- 7) Trindade E et al.: Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998; 159; 1245-1252
- 8) Montejo-Gonzales AL et al.: SSRI-induced sexual dysfunctions: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter and descriptive clinical study of 344 patients. *J. Sex. Marital Ther.* 1997; 23 (3); 176-194
- 9) Schou M: Treating recurrent affective disorders during and after pregnancy. What can be taken safely? *Drug Saf.* 1998, 18 (2); 143-152
- 10) Cohen LS & Rosenbaum JF: Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59 Suppl. 2; 18-28
- 11) Austin IM & Mitchell PB: Psychotropic medication in pregnant women: treatment dilemmas. *Ed. J. Aust.* 1998; 169 (8); 428-431
- 12) Kulin NA et al.: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 1998; 279 (8); 609-610
- 13) Grush LR; Witlin AG; Koren G; Goldstein DJ; Yonkers KA et al.; De Luca et al.: Lettere di risposta. *JAMA* 1998; 279 (23); 1873-1874
- 14) Tollefson GD & Holman SL: How long to onset of antidepressant action: a meta-analysis of patients treated with fluoxetine or placebo. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 9 (4); 245-250
- 15) Anderson IM: SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress. Anxiety* 1998; 7 Suppl. 1; 11-17
- 16) Montgomery SA et al.: Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 9 Suppl. 4; 33-40

Profilassi: *pazienti con alto rischio di trombosi venosa profonda prossimale e di embolia polmonare.*

Definizione di alto rischio:

Chirurgia ortopedica maggiore del femore o del ginocchio

Chirurgia pelvica o addominale maggiore per tumori

Precedenti trombosi venose profonde o embolia polmonare

Precedente trombocitopenia da eparina non frazionata.

Principio attivo: *DALTEPARINA SODICA*

Specialità: *Fragmin 6 siringhe 0,2 ml 2500 UI anti-Xa; Fragmin 6 siringhe 0,2 ml 5000 UI anti-Xa*

Principio attivo: *ENOXAPARINA SODICA*

Specialità: *Clexane 6 siringhe 0,2 ml 2000 UI anti-Xa; Clexane 6 siringhe 0,4 ml 4000 UI anti-Xa; Clexane T 2 siringhe 0,6 ml 6000 UI anti-Xa; Clexane T 2 siringhe 0,8 ml 8000 UI anti-Xa; Clexane T 2 siringhe 1 ml 10000 UI anti-Xa; Trombenox 6 siringhe 0,2 ml 2000 UI anti-Xa; Trombenox 6 siringhe 0,4 ml 4000 anti-Xa UI; Trombenox T 2 siringhe 0,6 ml 6000 UI anti-Xa; Trombenox T 2 siringhe 0,8 ml 8000 UI anti-Xa; Trombenox T 2 siringhe 1 ml 10000 UI anti-Xa*

Principio attivo: *NADROPARINA CALCICA*

Specialità: *Fraxiparina 6 siringhe 0,3 ml 2850 UI anti-Xa; Fraxiparina 6 siringhe 0,4 ml 3800 UI anti-Xa; Seleparina 6 siringhe 0,3 ml 3075 UI anti-Xa; Seleparina 6 siringhe 0,4 ml 4100 UI anti-Xa; Seleparina 6 siringhe 0,6 ml 6150 UI anti-Xa; Seleparina 6 siringhe 0,8 ml 8200 UI anti-Xa; Seleparina 6 siringhe 1 ml 10250 UI anti-Xa*

Principio attivo: *REVIPARINA SODICA*

Specialità: *Clivarina 5 siringhe 4200 UI anti-Xa; Clivarina 10 siringhe 4200 UI anti-Xa; Eraclit 5 siringhe 4200 UI anti-Xa; Eraclit 10 siringhe 4200 UI anti-Xa*

Principio attivo: *TINZAPARINA SODICA*

Per la prevenzione nei pazienti ad alto rischio è stata generalmente usata l'eparina sottocute (in Italia l'eparina calcica; negli USA e in altri Paesi la comune eparina sodica). Per una profilassi efficace anche l'eparina sottocute è opportuno il monitoraggio, mantenendo il PTT al limite o appena oltre il limite della norma.

Rispetto all'eparina non frazionata, le eparine a basso peso molecolare (EBPM) hanno un effetto anticoagulante uguale ma con minor rischio emorragico; hanno una migliore biodisponibilità dopo iniezione sottocute, un tempo di dimezzamento più lungo e un minor legame alle proteine di reazione. Queste caratteristiche si traducono in un notevole vantaggio clinico: minor numero di iniezioni/die necessarie a mantenere un effetto anticoagulante costante; effetto anticoagulante più prevedibile e riproducibile, indipendente dalle variazioni delle proteine di reazione; monitoraggio del PTT non necessario (3-5).

Numerosi trial randomizzati e alcune meta-analisi hanno dimostrato che le eparine a basso peso molecolare sottocute hanno efficacia pari o superiore a quella dell'eparina non frazionata, per infusione continua o sottocute, nel trattamento (6) e rispettivamente nella prevenzione (7) della TVPP. L'ammissione in fascia di rimborsabilità delle EBPM può consentire il trattamento extraospedaliero (8) della TVPP, senza le complessità dell'infusione venosa continua e senza monitoraggio di laboratorio. Può inoltre consentire una prevenzione più efficace della TVPP nei pazienti ad alto rischio, con un minor numero di iniezioni/die, senza necessità di monitoraggio del PTT e con una maggior sicurezza e riproducibilità di effetto anticoagulante

- (1) Yusuf S & al. Evidence-based Cardiology. London, BMJ Books, 1998: 1009-24.
- (2) Hull RD & al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. N Engl J Med 1990; 322: 1260 – 4
- (3) Koopman MMW. Low-molecular-weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. Ann Intern Med 1998; 128: 1037-9.
- (4) Weitz JI. Drug Therapy. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337: 688-98.
- (5) Litin SC & al. Use of low-molecular-weight heparin in the treatment of venous thromboembolic disease: answers to frequently asked questions. Mayo Clin Proc 1998; 73: 545-50.
- (6) Siragusa S & al. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. Am J Med 1996; 100: 269-77.
- (7) Kakkar VV & al. Efficacy & safety of low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of post-operative venous thromboembolism: European Multicenter Trial. World J Surg 1997; 21: 2-9.
- (8) Koopman MMW & al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin

Classe A, limitatamente alle indicazioni: cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva, colestasi associata alla fibrosi cistica e colestasi intraepatica familiare pediatrica.

Si tratta di epatopatie croniche la cui patogenesi riconosce come fattore centrale un'alterazione qualitativa della funzione biligenetica a cui conseguono alterazioni anatomiche e funzionali del parenchima epatico (epatopatie colestatiche).

Principio attivo: **ACIDO URSODEOSSICOLICO**

Specialità: Audec "225" 20 caps. 225 mg; Audec 20 caps 300 mg; 20 Audec 450 20 caps. 450 mg; Biliepar 20 cps 150 mg; Biliepar 20 cps 300 mg; Coledos 20 caps 300 mg; Coledos 30 caps 300 mg; Desocol 20 cps 300 mg; Desoxil 20 cpr 150 mg; Desoxil 20 cpr 300 mg; Desoxil RC 20 cpr 450 mg; Deursil 20 cps 150 mg; Deursil 20 cps 300 mg; Deursil RR Mite 20 cps 225mg; Deursil RR 20 cps 450 mg; Fraurs 20 cps 150 mg; Fraurs 20 cps 300 mg; Galmax 20 cpr 240 mg; Galmax 20 cpr 480 mg; Lentorsil 20 cps 450 mg; Litoff 20 cpr 300 mg; Litoff 20 cpr 450 mg; Litoff 20 cpr RC 450 mg; Litursol 20 cpr 150 mg; Litursol 20 cpr 300 mg; Litursol Retard 20 cps 450 mg; Urdes 20 cpr 150 mg; Urdes 20 cpr 300 mg; Urdes CD 20 cpr 225 mg; Urdes CD 20 cpr 450 mg; Ursacol 20 cpr 150 mg; Ursacol 40 cpr 150 mg; Ursacol 10 cpr 300 mg; Ursacol 20 cpr 300 mg; Ursacol 30 cpr 300 mg; Ursilon 20 cps 300 mg; Ursilon Retard Mite 20 cps 225 mg; Ursilon Retard 20 cps 450 mg; Ursobil 20 cps 150 mg; Ursobil 20 cps 250 mg; Ursobil gocce 20 ml; Ursobil sciroppo 200 ml; Ursobil HT 20 cps 225 mg; Ursobil HT 20 cps 450 mg; Ursodamor 20 cpr 150 mg; Ursodamor 20 cpr 300 mg; Ursodiol 20 cps 300 mg; Ursodiol Retard 20 cps 225 mg; Ursodiol Retard 20 cps 450 mg; Ursofalk 20 cps 150 mg; Ursofalk 20 cps 300 mg; Ursofalk SR 20 cps 450 mg; Ursoflor 20 cps 150 mg; Ursoflor 20 cps 300 mg; Ursoflor Retard 20 cpr 450 mg; Ursolac "300" 20 cps 300 mg; Ursolac Retard 20 cps 225 mg; Ursolac Retard 20 cps 450 mg; Ursolisin 20 cps 150 mg; Ursolisin 20 cps 300 mg; Urson 20 cpr 240 mg; Urson 20 cpr 480 mg; Ursoproge 20 cps 300 mg

Principio attivo: **ACIDO TAUROURSODEOSSICOLICO**

Specialità: Tauro Mite 20 cps 150 mg; Tauro 20 cps 250 mg; Tudcabil 20 cps 150 mg; Tudcabil 20 cps 250 mg; Taursol 20 cpr 150 mg; Taursol 20 cpr 300 mg.

L'impiego degli acidi urso- e taurourso-desossicolico nelle epatopatie croniche colestatiche è limitato a quelle per le quali si trovano in letteratura evidenze di un effetto terapeutico non limitato a modificazioni favorevoli di indici biochimici, ma anche in termini di miglioramenti anatomici, clinici e di sopravvivenza, significativi (1,2) o – nel caso di malattie prive di altre terapie utili – anche marginali (3).

obesi con sintomatologia modesta (coliche non molto frequenti o severe). Altra indicazione è la presenza in colecisti di frammenti di calcoli post-litotripsia.

Principio attivo: *ACIDO URSODESOSSICOLICO*

Specialità: *Audec "225" 20 caps. 225 mg; Audec 20 caps 300 mg; 20 Audec 450 20 caps. 450 mg; Biliepar 20 cps 150 mg; Biliepar 20 cps 300 mg; Coledos 20 caps 300 mg; Coledos 30 caps 300 mg; Desocol 20 cps 300 mg; Desoxil 20 cpr 150 mg; Desoxil 20 cpr 300 mg; Desoxil RC 20 cpr 450 mg; Deursil 20 cps 150 mg; Deursil 20 cps 300 mg; Deursil RR Mite 20 cps 225mg; Deursil RR 20 cps 450 mg; Fraurs 20 cps 150 mg; Fraurs 20 cps 300 mg; Galmax 20 cpr 240 mg; Galmax 20 cpr 480 mg; Lentorsil 20 cps 450 mg; Litoff 20 cpr 300 mg; Litoff 20 cpr 450 mg; Litoff 20 cpr RC 450 mg; Litursol 20 cpr 150 mg; Litursol 20 cpr 300 mg; Litursol Retard 20 cps 450 mg; Urdes 20 cpr 150 mg; Urdes 20 cpr 300 mg; Urdes CD 20 cpr 225 mg; Urdes CD 20 cpr 450 mg; Ursacol 20 cpr 150 mg; Ursacol 40 cpr 150 mg; Ursacol 10 cpr 300 mg; Ursacol 20 cpr 300 mg; Ursacol 30 cpr 300 mg; Ursilon 20 cps 300 mg; Ursilon Retard Mite 20 cps 225 mg; Ursilon Retard 20 cps 450 mg; Ursobil 20 cps 150 mg; Ursobil 20 cps 250 mg; Ursobil gocce 20 ml; Ursobil sciroppo 200 ml; Ursobil HT 20 cps 225 mg; Ursobil HT 20 cps 450 mg; Ursodamor 20 cpr 150 mg; Ursodamor 20 cpr 300 mg; Ursodiol 20 cps 300 mg; Ursodiol Retard 20 cps 225 mg; Ursodiol Retard 20 cps 450 mg; Ursofalk 20 cps 150 mg; Ursofalk 20 cps 300 mg; Ursofalk SR 20 cps 450 mg; Ursoflor 20 cps 150 mg; Ursoflor 20 cps 300 mg; Ursoflor Retard 20 cpr 450 mg; Ursolac "300" 20 cps 300 mg; Ursolac Retard 20 cps 225 mg; Ursolac Retard 20 cps 450 mg; Ursolisin 20 cps 150 mg; Ursolisin 20 cps 300 mg; Urson 20 cpr 240 mg; Urson 20 cpr 480 mg; Ursoproge 20 cps 300 mg*

Principio attivo: *SALE DI MAGNESIO TRIIDRATO DELL'ACIDO CHENODESOSSICOLICO E URSODESOSSICOLICO*

Specialità: *Bilenor 30 cps 250 mg ; Litobile 30 cps 250 mg*

Nella colelitiasi, la terapia con sali biliari ottiene la dissoluzione dei calcoli solo in una parte dei pazienti, variabile in relazione a fattori diversi (dimensioni dei calcoli, funzionalità della colecisti, etc); è seguita frequentemente dalla formazione di nuovi calcoli (50-60% a 5 anni) (4); non trova indicazione nei pazienti con coliche ravvicinate o severe; infine, l'alternativa chirurgica, laparoscopica o con minilaparotomia, è risolutiva ed a basso rischio.

Per tutte queste ragioni, questa indicazione dei sali biliari è classificata in fascia B.

Si è ritenuto opportuno limitare l'uso dei sali biliari ai pazienti con caratteristiche definite "ottimali" per la dissoluzione dei calcoli, che raggiunge in questi casi percentuali fra il 48% (5) e il 60% (4). Tali caratteristiche, presenti in circa il 15% dei pazienti (4), sono quelle riportate nella nota.

Principio attivo: *MEDROSSIPROGESTERONE*

Specialità: *Depo Provera im 1 ml 150 mg; Depo Provera im 3,4 ml 500 mg; Depo Provera im 6,7 ml 1 g; Farlutal 30 cpr 500 mg; Farlutal sosp orale 30 fl 500 mg; Farlutal sosp orale 15 fl 1000 mg; Farlutal Depot 1000 im 1 flac 5 ml 1 g; Provera 30 cpr 250 mg; Provera 10 bustine granulari os 500 mg Provera 10 bustine granulari os 1000 mg.*

Principio attivo: *MEGESTROLO*

Specialità: *Megace 30 cpr 160 mg; Megestil 30 cpr 160 mg; Megestil 30 bustine 160 mg*

La sindrome anoressia/cachessia è caratterizzata da progressiva perdita di peso (>10% del peso ideale), anoressia, nausea cronica, astenia, cambiamento dell'immagine corporea, impoverimento del Performance Status. Nei pazienti affetti da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS la sindrome si manifesta frequentemente fino a raggiungere valori dell'80% in pazienti oncologici terminali e rappresenta un importante fattore prognostico negativo.

L'etiopatogenesi dell'anoressia/cachessia da cancro è multifattoriale. Nel cancro si riconoscono cause generali (citochine prodotte dalla neoplasia, citochine prodotte dall'ospite, neurotrasmettitori centrali) e cause locali legate alle alterazioni del tubo gastroenterico provocate dalle localizzazioni neoplastiche in tale distretto. Nell'AIDS le cause sono dovute all'attività del virus, a citochine cataboliche e allo stato del tubo digerente.

Nonostante la diversità etiopatogenetica delle due malattie, gli obiettivi maggiori dei trattamenti con progestinici sono gli stessi nella anoressia/cachessia da cancro e da AIDS e riguardano il recupero ponderale, aumento dell'appetito e aumento dell'introito calorico. Obiettivi secondari sono costituiti dal controllo della nausea cronica e del dolore e dal miglioramento del Performance Status della qualità della vita.

Le evidenze che medrossiprogesterone acetato e megestrolo acetato sono in grado di conseguire tali obiettivi terapeutici sono mostrate da studi clinici controllati in doppio cieco e con dimensione del campione adeguata (1-3).

Vi è anche dimostrazione che l'impatto di questi trattamenti sul peso corporeo è dovuto a un aumento reale della massa magra e grassa, più che a ritenzione idrica (4).

Gli studi hanno infine evidenziato che il miglior effetto terapeutico si ottiene con dosaggi di medrossiprogesterone acetato di 500-1000 mg/die e di megestrolo

Nota 40

Classe A limitatamente alle indicazioni: acromegalia, tumori neuroendocrini.
Solo su diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, universitari o delle aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Registro USL

Principio attivo: *LANREOTIDE*

Specialità: *Ipstyl 1 flac 30 mg; Ipstyl 2 flac 30 mg; Lanreoscan 1 flac 30 mg; Lanreoscan 2 flac 30 mg*

Principio attivo: *OCTREOTIDE*

Specialità: *Longastatina 5 fiale 1 ml 0,05 mg/ml; Longastatina 3 fiale 1 ml 0,5 mg/ml; Longastatina 5 fiale 1 ml 0,1 mg/ml; Longastatina 1 flac multidose 1 mg 5 ml; Longastatina LAR 1 flac. 10 mg; Longastatina LAR 1 flac. 20 mg; Longastatina LAR 1 flac. 30 mg; Samilstin 5 fiale 1 ml 0,05 mg/ml; Samilstin 3 fiale 1 ml 0,5 mg/ml; Samilstin 5 fiale 1 ml 0,1 mg/ml; 1 flac multidose 1 mg 5 ml; Salmistin LAR 1 flac. 10 mg; Salmistin LAR 1 flac. 20 mg; Salmistin LAR 1 flac. 30 mg; Sandostatina 5 fiale 1 ml 0,05 mg/ml; Sandostatina 3 fiale 1 ml 0,5 mg/ml; 5 fiale 1 ml 0,1 mg/ml; Sandostatina 1 flac multidose 1 mg 5 ml; Sandostatina LAR 1 flac. 10 mg; Sandostatina LAR 1 flac. 20 mg; Sandostatina LAR 1 flac. 30 mg.*

Nota 78

Classe A, limitatamente ai pazienti che non rispondono ai beta-bloccanti o in cui i beta-bloccanti siano controindicati

Principio attivo: *DORZOIAMIDE*

NOTA 37

La dispensazione dei farmaci elencati nella nota 37 continuerà ad avvenire con duplice via di distribuzione: presso le strutture pubbliche interessate e presso le farmacie aperte al pubblico.

Tale regime di dispensazione infatti non sarà rimesso in discussione annualmente in quanto la stesura della nota 37, riportata nel provvedimento 7 agosto 1998, relativo alla revisione delle note CUF, non prevede più la validità annuale della nota stessa ma la rende permanente.

NOTA 78

La nota 78 prevede che le specialità medicinali a base di Dorzolamide (Trusopt) e Latanoprost (Xalatan) siano in classe A “limitatamente ai pazienti che non rispondono ai beta-bloccanti o in cui i beta-bloccanti sono controindicati”. Ciò non significa che queste specialità siano a carico del Servizio Sanitario Nazionale solo se usate in monoterapia. In altri termini, quanto previsto dalla nota non esclude che Dorzolamide e Latanoprost possano essere utilizzate contemporaneamente a un beta-bloccante. I dati clinici disponibili evidenziano infatti che può risultare utile l'impiego di tali farmaci in associazione a un beta-bloccante, qualora quest'ultimo, da solo, determini una risposta non soddisfacente o poco soddisfacente in termini di controllo adeguato della pressione intraoculare.

In definitiva, è possibile la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale di Dorzolamide o di Latanoprost in associazione a un beta-bloccante.

NOTA 80

Sono pervenuti alla CUF numerosi quesiti sulla NOTA 80 relativamente al significato di “*ipersensibilità già nota*” ai farmaci triciclici, una condozopne che controindica il loro impiego e consente la prescrizione degli SSRI a carico del SSN.

L'ipersensibilità è alla base di alcune reazioni avverse provocate dai farmaci e può sussistere con qualsiasi principio attivo, tant'è vero che, in generale, sul foglietto illustrativo e la scheda tecnica di ogni medicinale, tra le controindicazioni, appare la “*ipersensibilità già nota*” a quel determinato farmaco. Questa formula ovviamente vale anche per i triciclici (così come per gli SSRI).

Attualmente, le reazioni avverse da farmaci sono distinte in due gruppi: tipo A o farmacologiche e tipo B o idiosincrasiche.

La “*ipersensibilità agli antidepressivi triciclici*” indicata nella Nota 80, fa parte delle reazioni di tipo B o idiosincrasiche che un paziente, anche se raramente, può sperimentare: sono soprattutto rappresentate da eritemi cutanei, angioedema, artralgie e mialgie, condizioni che, in quanto severe, controindicano l’impiego dei triciclici.

Nel penultimo capoverso del “commento” alla nota 80, là dove si accenna a “*fenomeni di intolleranza dose indipendenti*”, si devono intendere i “*fenomeni di ipersensibilità o di idiosincrasia*” in precedenza richiamati.



LA NUOVA COMMISSIONE UNICA DEL FARMACO (CUF)

La CUF è nominata con provvedimento del Ministro della Sanità ed è composta da 12 esperti, di cui 5 designati dal Ministro e 7 dalla Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome. Sono inoltre componenti di diritto il Direttore del Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza e il Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità. (o un Direttore di laboratorio da quest'ultimo designato). La CUF è presieduta dal Ministro della Sanità (o dal Vicepresidente da lui designato) e dura in carica due anni. Gli esperti possono essere confermati una sola volta.

Per il biennio 1999-2000 la CUF sarà così composta:

ESPERTI NOMINATI DAL MINISTRO DELLA SANITA'

Prof. Dino Amadori	Direttore Dipartimento di Oncologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì
Dott. Marco Bobbio	Cardiologo Dirigente – Divisione Universitaria di Cardiologia, Ospedale Molinette, Torino
Dott. Franca De Lazzari	Ricercatore - Divisione di Gastroenterologia, Facoltà di Medicina, Università di Padova
Prof. Luigi Pagliaro	Professore Ordinario di Medicina Interna, Facoltà di Medicina, Università di Palermo
Prof. Alessandro Tagliamonte	Professore Ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina, Università di Siena

ESPERTI NOMINATI DALLA CONFERENZA DEI PRESIDENTI DELLE REGIONI E DELLE PROVINCE AUTONOME

Prof. Leontino Battistin	Direttore della Clinica Neurologica, Facoltà di Medicina, Università di Padova
Prof. Francantonio Bertè	Professore Ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina, Università di Pavia
Prof. Riccardo Giorgino	Professore Ordinario di Clinica Medica, Facoltà di Medicina, Università di Bari
Prof. Nicola Montanaro	Professore Ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina, Università di Bologna
Prof. Cosimo Prantera	Primario Gastroenterologo, Ospedale Nuovo Regina Margherita, Roma
Prof. Paolo Preziosi	Professore Ordinario di Farmacologia, Facoltà di Medicina, Università Cattolica in Roma
Prof. Alessandro Rosselli	Primario di Medicina Generale, Ospedale di S.M. Annunziata, Firenze

COMPONENTI DI DIRITTO

Dott. Nello Martini – Direttore Dipartimento Valutazione dei Medicinali e Farmacovigilanza

Dott. Marino Massotti Direttore del Laboratorio di Farmacologia dell'Istituto Superiore di Sanità
(su designazione del Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità)

SOTTOCOMMISSIONI PERMANENTI E TEMPORANEE DELLA CUF

Per lo svolgimento dei compiti assegnati, la CUF può disporre del contributo di sottocommissioni permanenti e temporanee, formate da esperti, scelti sulla base di specifiche e documentate competenze, e coordinate da componenti della CUF stessa.

Le sottocommissioni permanenti svolgono attività istruttoria nelle seguenti materie:

- *farmacovigilanza, farmacoutilizzazione e confezioni ottimali;*
- *revisione programmata dei medicinali e rinnovi delle autorizzazioni all'immissione in commercio;*
- *rimborsabilità secondo la metodologia delle categorie omogenee, riclassificazione dei farmaci, negoziazione dei prodotti registrati secondo procedura centralizzata;*
- *sperimentazioni cliniche ed usi speciali dei medicinali di cui alla legge 648/96;*
- *sorveglianza dell'attività di informazione e di promozione dei farmaci;*
- *procedure europee ed extraeuropee per la registrazione dei farmaci ;*
- *medicinali generici e medicinali omeopatici.*

Le sottocommissioni temporanee svolgono attività istruttoria sia per la prima autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale con particolare riferimento alla predisposizione della relazione di valutazione sui nuovi medicinali secondo quanto stabilito dalla normativa comunitaria, sia per le modifiche delle autorizzazioni stesse.

Sono nominati esperti della Commissione Unica del Farmaco, ai sensi dell'articolo 6 del decreto legislativo 18 febbraio 1997, n° 44, per il biennio 1999 – 2000:

Dr. Vittorio Bertelè Capo Unità degli Assessment dell'EMA,
Istituto Mario Negri Milano

Dr. Luigi Bozzini Dirigente Farmacista,
Responsabile Servizio Farmaceutico ASL 20, Verona

Prof.ssa Luisa Businco Ordinario Cattedra di Allergologia,
Università La Sapienza, Roma

Prof. Carlo Umberto Casciani Professore ordinario, Cattedra Clinica Chirurgica, Università
Tor Vergata Roma

D.ssa Magda Cornacchione Presidente Ordine dei Farmacisti di Potenza



Dr. Mario Cottone	Research Fellow in Medicina Clinica Medica, Ospedale Cervello, Palermo
Prof. Albano Del Favero	Professore associato, Istituto Medicina Interna e Scienze Oncologiche, Università di Perugia
Prof. Davide Festi	Professore associato, Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Invecchiamento, Università di Chieti
Arch. Venanzio Gizzi	Presidente Federazione Italiana Aziende Municipalizzate Farmaceutiche
Dott.ssa Anna Maria Grion	Dirigente Farmacista, Responsabile Servizio Farmaceutico ASL n. 16, Padova
Dr. Giuseppe Impellizzeri	Direttore Generale Federfarma
Prof. Pasquale Lacerra	Dirigente Medico - Pediatria - ASL Caserta 1
Dr. Aldo Lupo	Medico Medicina Generale - ASL 8, Chieri (To)
Dr. Nicola Magrini	Medico Farmacologo, Incaricato dell'Unità Operativa Farmacologia, Epidemiologia - ASL Modena
Dr. Andrea Messori	Farmacista dirigente, Azienda Ospedaliera Careggi, di Firenze
Dr. Mauro Miselli	Servizio Informazione e Documentazione Scientifica Farmacie Comunali Riunite, Reggio Emilia
Prof. Domenico Misiti	Professore ordinario di Chimica Organica - Facoltà Farmacia Università La Sapienza, Roma
Dr. Luigi Naldi	Dirigente Medico, Reparto Dermatologia Azienda Ospedaliera Bergamo
Prof. Pierluigi Navarra	Professore associato in Farmacologia- Servizio Farmacologia Clinica Policlinico Gemelli, Università Cattolica Sacro Cuore Roma
Prof. Bruno Orsini	ex direttore Servizio psichiatrico Azienda USL Genova Quarto
Dott.ssa Marilena Romero	Capo Laboratorio Farmacologia Consorzio Mario Negri Sud
Dott.ssa Giovanna Scroccaro	Dirigente Farmacista, Servizio di Farmacia Azienda Ospedaliera Verona



Prof. Agostino Serra	Professore ordinario Otorinolaringoiatria, Università degli Studi, Catania
Prof. Gino Serra	Professore ordinario Farmacologia e Farmacognosia, Università Sassari
Prof. Alfred Tenore	Professore straordinario, Direttore Clinica pediatrica Policlinico, Udine
Dott.ssa Francesca Tosolini	Dirigente Farmacista, Servizio Territoriale ASL 20, Verona
Dr. Alberto Vaccheri	Ricercatore Dipartimento Farmacologia, Facoltà Medicina e Chirurgia, Università Bologna
Prof. Gaspare Vella	Professore ordinario, Direttore Prima Clinica Psichiatrica Università "La Sapienza", Roma
Prof. Pierluigi Viale	Dirigente Medico Malattie Infettive – II Divisione Spedali Civili - Brescia
Prof. Giuseppe Vicari	Membro del Comitato Specialità Medicinali dell'EMA

Esperti dell'Istituto Superiore di Sanità presso le Sottocommissioni della CUF

Dott.ssa Elena Ciranni	Direttore del Laboratorio di Chimica del Farmaco
Dott.ssa Marina Maggini	Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Dott.ssa Patrizia Popoli	Direttore del Reparto di Neurofarmacologia, Laboratorio di Farmacologia.

ATTUALITA'

Il Multitrattamento Di Bella : risultati della sperimentazione

*A cura del
Gruppo di coordinamento centrale
per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella*

Premessa

Nel corso del 1998 la vicenda legata al multitrattamento antitumorale formulato dal prof. Luigi Di Bella (MDB) ha certamente rappresentato in Italia uno degli argomenti di sanità pubblica sul quale si è maggiormente focalizzata l'attenzione degli operatori sanitari e di vasti strati dell'opinione pubblica. Le ragioni di una così grande risonanza sono da ricercare nell'attrazione che inevitabilmente comporta ogni presunta soluzione terapeutica ad un problema che per la sua estensione (in Italia sono più di 250.000 i pazienti che sperimentano, ogni anno, la terribile esperienza di sentirsi diagnosticare questo tipo di malattia) e per la sua gravità (i tumori rappresentano

tuttora, nel nostro paese, circa il 30% delle cause di morte e la sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi è di circa il 40%) comporta un forte carico emotivo e di sofferenze per la maggior parte delle famiglie.

Non si vuole qui ripercorrere l'intero sviluppo della vicenda che ha visto molti attori (ricercatori, medici, politici, magistrati, giornalisti, associazioni dei consumatori, ecc) ma più semplicemente descrivere come le istituzioni sanitarie centrali hanno affrontato il problema di fornire una risposta a quei pazienti che, nel rivolgersi a questa terapia non convenzionale, avevano il diritto di conoscere la verità sulle potenzialità

terapeutiche di tale trattamento e sul suo eventuale profilo di rischio.

La vicenda Di Bella non è da considerare come uno specifico fenomeno italiano; già in passato, negli anni '70, gli USA avevano vissuto una esperienza (quella del Laetrile, estratto dai noccioli di albicocca) che per la sequenza delle fasi che ne hanno determinato lo sviluppo, la partecipazione dell'opinione pubblica, le deliberazioni adottate in diverse sedi giuridiche e le decisioni assunte dagli organi sanitari centrali può essere considerata assolutamente identica a quella vissuta in Italia nel corso del 1998 (1). D'altra parte l'interesse che suscitano le cosiddette "terapie non convenzionali" sembra coinvolgere sempre più persone se è vero che, come sostenuto da recenti indagini, più del 30% dei pazienti ricorre a questo tipo di trattamenti.

E' interessante a tale proposito citare un passo della sentenza (n.185, 1998) che la Corte Costituzionale ha emesso proprio in merito al multitrattamento Di Bella:

"nei casi in cui ...esista la possibilità di un trattamento già sperimentato e validato la pretesa che lo Stato debba essere comunque tenuto a fornire gratuitamente altre prestazioni mediche, anche solo ipoteticamente efficaci, non sarebbe ragionevole. Non possono ricadere, infatti, sul Servizio Sanitario Nazionale le conseguenze di libere scelte individuali circa il trattamento terapeutico preferito, anche perché ciò disconoscerebbe il ruolo e le responsabilità che competono allo Stato, attraverso gli organi tecnico-scientifici della sanità, con riguardo alla sperimentazione e alla certificazione di efficacia, e di non nocività, delle sostanze farmaceutiche e del loro impiego terapeutico a tutela della salute pubblica."

Nel caso del MDB la scelta operata dagli organi tecnico-scientifici della sanità è stata quella di effettuare una sperimentazione clinica cosiddetta di fase II. Con tale termine si intende generalmente una modalità sperimentale che non prevede il confronto con gruppi di controllo e che

è finalizzata ad acquisire conoscenze sui livelli di "attività" di un farmaco o di un insieme di farmaci. In campo oncologico ciò significa valutare se un determinato trattamento è in grado di ridurre le dimensioni delle masse tumorali in un numero significativo di pazienti. Solo dopo aver eventualmente raggiunto dei risultati positivi in questo tipo di studi vengono pianificate delle sperimentazioni di fase III (i cosiddetti RCTs - Randomised Controlled Trials - nei quali è operato un confronto tra diversi gruppi di pazienti assegnati casualmente a diversi trattamenti) al fine di valutare comparativamente se il trattamento in esame sia più efficace di altri disponibili per esiti quali, ad esempio, la riduzione della mortalità.

La scelta di una sperimentazione di fase II, nel caso del MDB, è stata dettata da importanti motivazioni sia di ordine etico che di ordine pratico. Una sperimentazione di fase III avrebbe, infatti, comportato il coinvolgimento di un grande numero di pazienti. Il sottoporre per un periodo di tempo prevedibilmente lungo migliaia di

pazienti ad un trattamento il cui livello di efficacia era, a priori, non noto avrebbe violato fondamentali vincoli etici. In tal senso si è esplicitamente espressa, e non poteva essere altrimenti, una commissione etica nazionale, nominata ad hoc per la vicenda Di Bella.

Dal punto di vista poi della concreta realizzabilità occorre osservare che, anche non volendo considerare i principi etici già detti, ben difficilmente sarebbe stato possibile attuare un disegno sperimentale nel quale i pazienti che richiedevano l'MDB avrebbero accettato di essere assegnati, in maniera casuale, a gruppi diversi di trattamento.

Introduzione

Il programma di sperimentazioni multicentriche di fase II coordinato a livello nazionale dall'Istituto superiore di sanità (2) si è articolato su dieci studi, relativi a diverse linee tumorali. Tali studi sono stati approvati dalla Commissione Unica del Farmaco, dalla

Commissione oncologica nazionale e da un Comitato etico nazionale appositamente istituito (oltre che dai Comitati etici locali dei centri presso i quali è stata effettuata la sperimentazione). Per tutti i pazienti inclusi nello studio è stato ottenuto, prima dell'inizio del trattamento MDB, il consenso informato scritto.

Gli studi previsti nell'ambito della sperimentazione sono stati i seguenti:

- 1- *malattie linfoproliferative: Linfomi non-Hodgkin ad istologia aggressiva e Leucemia linfoide cronica (coordinatore prof. F. Mandelli);*
- 2- *carcinoma mammario in pazienti con età superiore a 70 anni, in attesa di intervento chirurgico (coordinatore prof. U. Veronesi);*
- 3- *carcinoma mammario metastatico non suscettibile di trattamento ormonoterapico e/o chemioterapico (ECOG PS 0-2) (coordinatore prof. P. Conte);*
- 4 - *carcinoma mammario metastatico non suscettibile di trattamento ormonoterapico o chemioterapico*

(ECOG PS 3-4) (coordinatore prof. F. Cognetti);

- 5- *carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico in pazienti precedentemente trattati e non pretrattati (coordinatore prof. S. Monfardini);*
- 6- *carcinoma coloretale in fase avanzata (coordinatore prof. G. Colucci);*
- 7- *carcinoma del pancreas esocrino (coordinatore prof. S. Iacobelli);*
- 8- *carcinoma del distretto cervico facciale e dell'esofago, metastatico o recidivo dopo una prima linea chemioterapica (coordinatore prof. F. Cognetti);*
- 9- *recidiva di glioblastoma dopo chirurgia e radioterapia (coordinatore prof. G. Sannazzari);*
- 10- *neoplasie solide in fase critica molto avanzata (coordinatore prof. D. Amadori).*

Sono di seguito descritti i principali aspetti metodologici ed i risultati della sperimentazione relativamente a nove degli studi avviati;

il protocollo 2, infatti, è stato interrotto per mancanza di pazienti disponibili a partecipare. Metodi e risultati in forma più estesa sono stati pubblicati come Rapporti dell'Istituto superiore di Sanità (3,4).

Popolazione e metodi

Per essere ammessi negli studi i pazienti dovevano: avere un'età superiore a 18 anni, avere ricevuto una diagnosi istologica o citologica di malattia neoplastica, presentare una malattia misurabile e/o valutabile, presentare uno stadio avanzato di malattia, aver sospeso la terapia antiblastica almeno quattro settimane prima dell'inizio della sperimentazione, non avere ricevuto precedenti trattamenti MDB. Per tutti i pazienti è stato valutato il *Performance Status* (PS) ECOG (Appendice 1). Specifici criteri di eleggibilità erano previsti nei singoli protocolli di studio.

La sperimentazione MDB è stata condotta presso 26 centri di riferimento oncologico, distribuiti su tutto il territorio italiano. Oltre 250

operatori sanitari sono stati complessivamente coinvolti nelle attività sperimentali. L'Istituto Superiore di Sanità ha coordinato i trial e controllato la produzione, l'acquisto e la distribuzione dei farmaci.

Trattamento in studio

Ciascun paziente incluso negli studi ha ricevuto i farmaci del Multitratamento Di Bella consistenti in: soluzione ai retinoidi, melatonina, bromocriptina, octreotide o somatostatina. La somatostatina veniva somministrata in infusione sottocutanea continua mediante siringa temporizzata. Per i pazienti inclusi nei protocolli 1, 3, 5, 7 e 8 era prevista l'aggiunta di un chemioterapico, la ciclofosfamida, secondo modalità specifiche per ogni singolo studio. Per i pazienti inclusi nel protocollo 9 era prevista l'aggiunta di un diverso chemioterapico: l'idrossiurea. Nel corso della sperimentazione è stato raccomandato un uso generalizzato delle vitamine C e D (diidrotachisterolo). Il trattamento con MDB è stato continuato fino al

verificarsi del primo dei seguenti eventi: progressione di malattia, tossicità inaccettabile, ritiro volontario del paziente o decesso. Il trattamento è stato, invece, continuato nei pazienti con malattia stabile o con risposta obiettiva parziale o completa.

Le compresse di melatonina e la soluzione ai retinoidi sono state preparate ad hoc, seguendo le indicazioni del Prof. L. Di Bella, dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze secondo le Buone Pratiche di Preparazione (Good Manufacturing Practices); ogni lotto è stato sottoposto a controlli quantitativi e qualitativi dall'Istituto Superiore di Sanità. Gli altri farmaci inclusi nel trattamento MDB sono in commercio in Italia e sono stati forniti gratuitamente dalle case farmaceutiche.

Raccolta dati

Per tutti i pazienti inclusi nella sperimentazione è stata compilata una scheda di rilevazione dei dati appositamente predisposta. Tale scheda si compone di quattro sezioni.

La prima, di valutazione basale, è stata compilata al momento dell'arruolamento riportando lo stadio della malattia, i siti di lesione (stadiazione), i risultati degli esami ematochimici e dei marker tumorali specifici. La seconda, di valutazione periodica, è stata compilata in occasione di ciascuna visita, e contiene i risultati della rivalutazione dei siti di lesione (ristadiazione) e degli esami ematochimici, nonché informazioni sulla compliance nell'assunzione dei farmaci MDB e sugli eventuali eventi avversi insorti. La terza, di fine trattamento, è compilata al momento della sospensione del trattamento MDB in seguito al verificarsi di uno degli eventi citati al paragrafo precedente. La quarta, di follow-up, è stata utilizzata per registrare la condizione clinica dei pazienti nelle visite successive alla sospensione del trattamento MDB.

Al fine di tutelare la privacy dei soggetti, ciascun paziente è stato identificato tramite un codice individuale. L'abbinamento fra informazioni anagrafiche complete di ciascun paziente e codice individuale

era possibile esclusivamente presso il centro che aveva in cura il paziente ed il centro coordinatore di ciascuno studio.

centri clinici e quella del Comitato indipendente, nell'analisi si è assunto come esito quello del Comitato indipendente.

Valutazione dell'attività

La valutazione dell'attività antitumorale dell'MDB è espressa come proporzione di risposte obiettive complete o parziali, definite secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Appendice 2) (5). La valutazione delle risposte obiettive è avvenuta al momento della ristadiatione dei pazienti (programmata a 4-12 settimane dall'arruolamento). Nel caso di risposta completa o parziale era necessaria una conferma successiva a distanza di 4 settimane.

Un "Comitato indipendente per la revisione degli end point", composto da cinque esperti (radiologi, oncologi ed ematologi) non coinvolti nella sperimentazione, ha riesaminato in cieco il materiale radiologico relativo sia alla stadiatione basale sia alla ristadiatione effettuata nei centri clinici partecipanti. In caso di discordanza fra la valutazione dei

Valutazione della tossicità

La valutazione della tossicità è stata effettuata analizzando i dati riportati nelle schede individuali di rilevazione e in apposite schede di segnalazione degli eventi avversi gravi. Gli eventi sono stati classificati in base a una scala di gravità elaborata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (5). Nell'ambito di ciascun protocollo sono stati considerati solo gli eventi avversi che, indipendentemente dalla gravità, sono stati considerati potenzialmente correlabili al trattamento sperimentale.

Dimensione dello studio e analisi dei dati

Con l'eccezione del trial sui glioblastomi, per il quale è stato usato il disegno a due stadi, secondo Simon (6), per tutti gli altri trial è stato seguito un disegno a uno stadio, basato sull'assunzione che si sarebbero potuti

arruolare un numero sufficiente di pazienti in un breve periodo di tempo.

La dimensione campionaria di ciascun trial è stata stimata per poter discriminare tra un livello, p_0 (definito non rilevante dal punto di vista clinico) ed un livello accettabile, p_1 , (attività tale da giustificare successivi trial clinici) con una probabilità di errore di primo tipo (**a**) di 0,05, ed una probabilità di errore di secondo tipo (**b**) pari a 0,05. I valori di p_0 e di p_1 sono stati stabiliti indipendentemente in ciascun trial. P_0 variava da 5% al 10%, mentre p_1 variava tra il 20% ed il 30%. Sulla base di questi elementi è stato calcolato per ciascun trial il numero minimo di risposte necessarie per considerare l'MDB sufficientemente attivo da giustificare successivi studi; il numero di pazienti da includere in ciascun trial variava da 24 a 69 e il numero minimo di risposte variava da 2 a 12.

Nei casi in cui non è stato raggiunto il numero di pazienti previsto, sono state calcolate le seguenti probabilità: probabilità predittiva di superare il numero minimo di risposte

necessarie per concludere in favore della attività del trattamento, se fosse stato completato l'arruolamento dei soggetti; probabilità, condizionata alle risposte osservate, che la proporzione di risposte parziali o complete sia maggiore (o uguale) della proporzione attesa nel caso di attività di interesse clinico.

Ciascun paziente è stato classificato secondo la migliore risposta osservata durante il periodo di follow-up.

Monitoraggio della sperimentazione

Al fine di assicurare la correttezza nella conduzione della sperimentazione e l'aderenza alle Norme di Buona Pratica Clinica che regolano le attività di sperimentazione a livello internazionale, sono state previste e attuate diverse attività di monitoraggio. Per tutti i protocolli della sperimentazione MDB, è stato individuato un medico responsabile del monitoraggio delle attività svolte nei singoli centri. Nelle due visite effettuate presso ciascun Centro, il monitor ha verificato la correttezza

delle procedure adottate, registrando i risultati su un apposito questionario. Inoltre, a cura dell'Istituto Superiore di Sanità è stata condotta un'attività di audit, ovvero di supervisione sia dell'operato dei centri partecipanti sia dell'attività di monitoraggio attuata dai monitor. Una ulteriore verifica sulla correttezza nella conduzione della sperimentazione è stata effettuata dal Comitato di esperti internazionali e dal Comitato per la revisione degli *end point*. Infine, la registrazione delle schede di rilevazione dei dati è stata effettuata "in doppio" (da parte del Centro coordinatore di ciascun protocollo e da parte dell'ISS) con successiva verifica dei dati discordanti, in modo da ridurre e tendenzialmente eliminare le possibilità di errori nella registrazione dei dati clinici dei pazienti.

Risultati

In totale sono stati arruolati e trattati nei trial 395 pazienti nel periodo marzo - luglio 1998. Nove di questi sono stati esclusi per violazioni

nei criteri maggiori di eleggibilità; quindi in totale sono stati inclusi nell'analisi 386 pazienti. La tabella 1 mostra alcune caratteristiche della popolazione in studio in ciascun trial.

I risultati principali di ciascun trial sono presentati in tabella 2. Nessun paziente ha mostrato una risposta completa. Sono state osservate tre risposte parziali: una in un paziente con linfoma non-Hodgkin, una in una paziente con carcinoma mammario (PS ECOG=0-2), e una in un paziente con carcinoma del pancreas.

Al momento della rivalutazione, 47 pazienti non avevano riportato nessun cambiamento nella malattia, 199 pazienti (52%) erano progrediti e 97 (25%) erano deceduti. Considerando i singoli trial, la proporzione di pazienti con malattia in progressione variava tra il 38 e il 70%, e la proporzione di decessi variava tra 0 e 44%. 32 pazienti (8%) hanno interrotto il trattamento sperimentale per tossicità o per altre ragioni. Lo stato dei pazienti al 31 ottobre 1998 (ultima data di follow-up) è mostrato in tabella 3. Solo 16 pazienti (tre con risposta parziale e

13 pazienti in malattia stabile) stavano ancora ricevendo il trattamento MDB, 219 (57%) erano deceduti mentre 22 pazienti (6%) risultavano persi al follow-up.

La tossicità è stata valutata per tutti i pazienti arruolati (395). Durante il periodo di osservazione, 157 pazienti (40%) hanno riportato in totale 273 eventi avversi (di ogni grado di tossicità) classificati come "potenzialmente associati al trattamento"; 41 pazienti (26%) hanno avuto 64 eventi classificati come "gravi" (grado 3-4 della scala OMS). La maggior parte degli eventi avversi (58%) sono stati di natura gastrointestinale: diarrea, vomito e nausea. La sonnolenza ha rappresentato l'11% degli eventi avversi totali. Nei trial che prevedevano l'uso della ciclofosfamide è stata osservata tossicità ematologica (anemia, trombocitopenia), questi eventi hanno costituito il 10% del totale. Tutti gli eventi avversi osservati erano attesi sulla base delle proprietà farmacologiche dei diversi farmaci e

erano stati descritti nel dossier per gli sperimentatori (investigator brochure).

Discussioni e conclusioni

I risultati di questi trial indicano che il Multitrattamento Di Bella non ha attività clinica sufficiente per giustificare ulteriori indagini. I tre casi di risposta parziale osservati tra i 386 pazienti rappresentano un tasso di risposta dello 0,8%, che è ben al di sotto di ogni soglia ragionevole per dichiarare che un nuovo trattamento mostra un'attività promettente.

Il basso tasso di risposta consente di escludere la possibilità che il trattamento, preso nel suo complesso, abbia alcun effetto oltre la moderata attività che è già stata dimostrata per alcuni dei suoi componenti (7). Inoltre, l'osservazione che l'MDB è stata sospesa dopo pochi mesi nell'85% dei pazienti per progressione, tossicità o decesso, lascia poche speranze su un'efficacia significativa a lungo termine.

Come in molti trial di fase II i criteri di eleggibilità hanno, nella maggior parte dei protocolli, limitato

l'arruolamento a pazienti non rispondenti a terapie standard, poiché non sarebbe stato etico privare i pazienti di trattamenti con efficacia dimostrata. Solo due trial (carcinoma mammario con PS ECOG 3-4 e neoplasia solida in pazienti in condizioni critiche) hanno coinvolto pazienti in condizioni critiche. In tutti gli altri trial il "performance status" della maggior parte dei pazienti era da discreto a buono (tabella 1). L'inclusione di pazienti in condizioni critiche è stato dettato dall'aumento di pazienti in trattamento in base a decreti pretorili che imponevano la somministrazione dell'MDB in pazienti in condizioni terminali: i risultati di questi due trial indicano chiaramente la mancanza di attività anti-tumorale dell'MDB in pazienti con tumori in condizioni terminali. Ottanta pazienti non pretrattati sono stati arruolati in due dei trial: solo una risposta è stata osservata nei pazienti con carcinoma del pancreas, mentre non è stata osservata nessuna risposta tra i pazienti non pretrattati con carcinoma polmonare.

Il confronto tra tali risultati e l'ipotesi "miracolistica" sostenuta dal prof. Di Bella in merito ad una terapia anticancro universale ed in grado di "guarire", per alcuni tipi di tumori, fino al 100% dei casi trattati, mette in luce forse il problema principale sollevato dall'intera vicenda: quello della comunicazione tra comunità medico-scientifica e pazienti. La risposta inizialmente fornita dalla comunità scientifica, in alcuni casi dogmaticamente arroccata su rigide posizioni accademiche, è risultata, infatti, essere "debole" rispetto alla domanda di speranza posta non più solo da alcuni pazienti ma anche da larghi strati dell'opinione pubblica. Certo la responsabilità di chi, anche inconsapevolmente, genera false speranze in soggetti resi deboli ed indifesi dal loro stato di malattia è moralmente molto grave. Ma occorre anche riflettere che, quando le argomentazioni fornite dalla comunità scientifica risultano essere poco comprensibili perché difficilmente traducibili nelle categorie concettuali normalmente utilizzate dai

pazienti/cittadini, allora salta ogni meccanismo comunicativo. In questi casi non è più sufficiente far leva sul peso e sull'ipotetico carisma di "esperti": occorre evidentemente mettere in campo altre strategie di informazione. Su questi temi il nostro paese è indubbiamente carente di iniziative ed è auspicabile che l'esperienza vissuta dal nostro Sistema Sanitario, durante il 1998, possa essere adeguatamente capitalizzata per poter affrontare future, sempre possibili, analoghe emergenze sanitarie.

Gruppo di coordinamento centrale per la sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB).

D. Greco e R. Raschetti (Coordinatori, Istituto Superiore di Sanità, Roma),
B. Caffari, E. Chiarotti, R. Da Cas, B. De Mei, G. Di Giovambattista, M. Maggini, F. Menniti Ippolito, S. Modigliani, P. Popoli, P. Ruggeri, S. Spila Alegiani, C. Tomino, G. Traversa (Istituto Superiore di Sanità, Roma), P. Bruzzi (Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova), T. Gamucci (Istituto Regina Elena, Roma).

Comitato Guida

G. Benagiano (Presidente, Direttore Istituto Superiore di Sanità, Roma), D. D'Amadori (Ospedale Pierantoni, Forlì), P. Bruzzi (Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, Genova), E. Buiati (CDS, Bologna), E. Ciranni (Istituto Superiore di Sanità, Roma), F. Cognetti (Istituto Regina Elena, Roma), G. Colucci (Istituto scientifico oncologico, Bari), P.F. Conte (Ospedale S. Chiara, Pisa), G. Di Bella (Modena), De Greco (Istituto Superiore di Sanità, Roma), S. Iacobelli (Università G. D'Annunzio, Chieti), F. Mandelli (Università La Sapienza, Roma), M. Massotti (Istituto Superiore di Sanità, Roma), S. Monfardini (Fondazione G. Pascale, Napoli), F. Oleari (Ministero della Sanità, Roma), R. Raschetti (Istituto Superiore di Sanità, Roma), G.L. Sannazzari (Università Torino), L. Tomatis (Istituto per l'Infanzia Burlo Garofalo Trieste), U. Veronesi (Istituto Europeo di Oncologia, Milano).

Comitato di Revisione Internazionale

P. Calabresi (New England Cancer Society Providence, Rhode Island Hospital, USA), F. Cavalli (Divisione Oncologia, Ospedale S. Giovanni, Bellinzona, Svizzera), P. Kleihues (Director International Agency Research on Cancer, Lyon Cedex, Francia), J.G. Mc Vie (Cancer Research Campaign, London, UK), H. Pinedo (New Drug Development Office- EORTC Dept. Oncology, Free Univ. Hosp., Amsterdam, Olanda), K. Sikora (International Agency Research on Cancer, Lyon Cedex, Francia), T. Tursz

(Istituto Gustave-Roussy, Villejuif Cedex, Francia).

(Oncologia, Ospedale Riuniti, Bergamo), P.L. Rossi Ferrini (Divisione di Ematologia, Policlinico di Careggi, Firenze), G.Simonetti (Ospedale S.Eugenio, Ist. Radiologia, Univ. Tor Vergata, Roma), A. Sobrero (Policlinico Universitario, Ospedale Civile S.M Misericordia, Udine).

Comitato di Revisione degli end point clinici

A.R. Bianco (Dip. Oncologia ed Endocrinologia Medica, Nuovo Policlinico, Napoli), R. Labianca

Bibliografia

- 1) Moertel CG et al. A clinical trial of amiygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. NEJM, 1982; 306 : 201-6
- 2) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Decreto legge n. 23. 17 febbraio 1998; Serie generale n. 39:4-6.
- 3) Gruppo di Coordinamento Centrale per la Sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB). Protocolli 4, 6, 8, 10. Rapporti ISTISAN 1998;17.
- 4) Gruppo di Coordinamento Centrale per la Sperimentazione del Multitrattamento Di Bella (MDB). Protocolli 1, 3, 5, 7, 9. Rapporti ISTISAN 1998;24.
- 5) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-14.
- 6) Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. Control Clin Trials, 1989; 10:1-10.
- 7) De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S. Cancer, Principles & Practice of Oncology. Lippincott-Raven, 5th Ed. Philadelphia 1997

Tabella 1. Caratteristiche principali dei pazienti inclusi nei trial MDB (n=386)

STUDIO	LNH (n=32)	LLC (n=22)	CM 0-2 (n=33)	CM 3-4 (n=34)	NSCLC t (n=65)	NSCLC nt (n=51)	CM (n=10)
% femmine	40	30	100	100	20	10	
Età mediana (anni)	58	62	54	59	62	67	
Mesi mediani dalla diagnosi	34	62	78	58	12	3	
% intervento chirurgico preced.	25	14	91	91	35	33	
% chemioterapia precedente	100	100	94	94	100	-	
% ormono terapia precedente	-	-	82	85	-	-	
% radioterapia precedente	41	4	70	76	60	23	
PS ECOG (%)							
0	22	68	39	-	12	23	
1	25	18	39	3	52	59	
2	22	9	21	3	35	18	
3	31	4	-	74	-	-	
4	-	-	-	21	-	-	

LNH Linfoma Non-Hodgkin

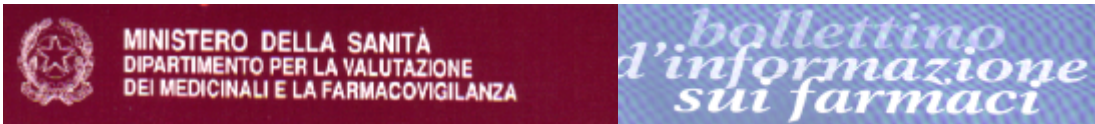
LLC Leucemia linfoid

CM 0-2 Carcinoma mammario PS ECOG =0-2

CM 3-4 Carcinoma

NSCLC t Carcinoma polmonare pazienti precedentemente trattati precedentemente trattati

NSCLC nt Carcinoma



<i>CCR</i>	<i>Carcinoma coloretale</i>	<i>CP</i>	<i>Carcinoma del p</i>
<i>CTC</i>	<i>Carcinoma della testa e del collo</i>	<i>GLIO</i>	<i>Glioblasto</i>
<i>CRIT</i>	<i>Neoplasie solide in fase critica molto avanzata</i>		

Tabella 2. Risultati principali degli studi di fase II sul Multitratamento Di Bella

Studio	Risposta parziale		Malattia stabile		Progressione		Decesso		Interruzione del trattamento
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.
Linfoma non-Hodgkin	1	3.1	8	25.0	17	53.1	6	18.8	0
Leucemia linfoide cronica	0	-	8	36.4	10	45.5	0	-	4
Carcinoma mammario (ECOG PS 0-2)	1	3.0	4	12.1	23	69.7	4	12.1	1
Carcinoma mammario (ECOG PS 3-4)	0	-	4	11.8	14	41.2	10	29.4	6
Carcinoma polmonare in pazienti pretrattati	0	-	1	1.5	28	43.1	29	44.6	4
Carcinoma polmonare in pazienti non pretrattati	0	-	6	11.8	27	52.9	13	25.5	4
Carcinoma coloretale	0	-	3	8.8	21	61.8	2	5.9	7
Carcinoma del pancreas	1	3.4	6	20.7	13	44.8	8	27.6	1
Carcinoma cervico facciale e dell'esofago	0	-	3	9.4	19	59.4	7	21.9	3
Glioblastomi	0	-	2	10.0	14	70.0	4	20.0	0
Neoplasia solida in fase critica	0	-	2	5.9	13	38.2	14	41.2	2
Totale	3	0.8	47	12.2	199	51.6	97	25.1	32

Tabella 3. Stato dei pazienti al 31 Ottobre 1998

Studio	Vivi in trattamento		Vivi non in trattamento		Deceduti	
	N.	%	N.	%	N.	%
Linfoma non-Hodgkin	4	12.5	10	31.3	17	53.
Leucemia linfoide cronica	3	13.6	9	40.9	9	40.
Carcinoma mammario (ECOG PS 0-2)	2	6.1	14	42.4	16	48.
Carcinoma mammario (ECOG PS 3-4)	0	-	12	35.3	20	58.
Carcinoma polmonare in pazienti pretrattati	0	-	19	29.2	40	61.
Carcinoma polmonare in pazienti non pretrattati	4	7.8	24	47.1	20	39.
Carcinoma coloretale	1	2.9	10	29.4	18	52.
Carcinoma del pancreas	1	3.4	9	31.0	17	58.
Carcinoma cervico facciale e dell'esofago	1	3.1	8	25.0	23	71.
Glioblastomi	0	-	7	35.0	13	65.
Neoplasia solida in fase critica	0	-	7	20.6	26	76.
Totale	16	4.1	12	33.4	219	56
			9			

Appendice 1

Performance Status (ECOG)

Descrizione	Grado
<i>in grado di condurre una normale attività senza restrizioni</i>	<i>0</i>
<i>ridotte le attività che richiedono particolare impegno fisico, ma in grado di condurre attività di lavoro leggero e deambulante</i>	<i>1</i>
<i>deambulante ed in grado di provvedere a se stesso, ma non in grado di lavorare; a letto per meno del 50% delle ore diurne</i>	<i>2</i>
<i>solo parzialmente in grado di provvedere a se stesso; a letto per più del 50% delle ore diurne</i>	<i>3</i>
<i>completamente disabile, incapace di provvedere a se stesso; costretto totalmente a letto o su una sedia</i>	<i>4</i>

Appendice 2

Valutazione della risposta secondo i criteri OMS

Risposta completa (RC)	scomparsa di tutti i segni e sintomi della malattia per una durata non inferiore a 1 mese.
Risposta parziale (RP)	riduzione, per una durata non inferiore ad un mese, di almeno il 50% della somma delle misure delle lesioni neoplastiche misurabili, senza comparsa di nuove lesioni né incremento superiore o eguale al 25% della misura di una qualunque lesione. Per misura di ogni singola lesione si intende il prodotto dei suoi diametri trasversi valutati radiologicamente.
Progressione (P)	aumento del 25% o più della misura di almeno una delle lesioni preesistenti e/o comparsa di nuove lesioni.



Malattia stabile (MS)	aumento inferiore al 25% o riduzione inferiore al 50% della somma delle misure delle lesioni preesistenti, senza comparsa di nuove lesioni né incremento superiore od eguale al 25% della misura di una qualunque lesione.
------------------------------	--



Multiterapia Di Bella, il dibattito sul British Medical Journal

Con il titolo "*Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella multitherapy): results of fase II trials in Italy*", una versione (simile nei contenuti) dello studio in precedenza descritto è stata pubblicata sul British Medical Journal del 23 gennaio 1999 (318:224-28). È tradizione editoriale della rivista inglese porre in evidenza, di ogni articolo, i punti principali o messaggi chiave che maggiormente dovrebbero interessare i lettori; ciò che viene sinteticamente evidenziato della sperimentazione Di Bella è quanto segue:

- *Pur in assenza di dimostrazione di efficacia, è stato largamente prescritto in Italia un trattamento noto come multiterapia Di Bella, per curare molti tipi di tumori.*
- *Sono stati condotti 11 studi di fase II, indipendenti, multicentrici, non controllati, relativi a 8 differenti tipi di cancro in fase avanzata.*
- *Nessuno dei 386 pazienti arruolati nello studio ha mostrato una risposta completa; 3 pazienti hanno presentato una risposta parziale.*
- *I risultati dello studio indicano che la multiterapia Di Bella non ha attività clinica nel cancro avanzato per giustificare ulteriori prove cliniche.*

Nello stesso numero del British Medical Journal (1999 318: 208-9) compare anche un Editoriale, a firma di Marcus Müllner, intitolato "*Di Bella's therapy the last word?*" (*Terapia Di Bella: L'ultima parola?*), in cui l'autore, pur ritenendo accettabile i risultati dello studio, ne critica in sostanza il disegno sperimentale, affermando che i risultati sarebbero stati maggiormente attendibili se la ricerca avesse previsto la randomizzazione dei pazienti. In altri termini, si dovevano porre a confronto i risultati evidenziati in gruppi trattati con la terapia Di Bella e quelli derivati da pazienti trattati con placebo.

All'Editoriale di Müllner sono successivamente seguite due lettere di gruppi di studiosi italiani

-una a cura di Liberati, Magrini, Patoia, Pagliaro, l'altra di Raschetti, Greco, Menniti-Ippolito, Spila-Alegiani, Traversa, Benagiano, Bruzzi- che respingono in modo motivato le osservazioni dell'editorialista, il quale a sua volta replica per giustificare le critiche in precedenza ricordate (BMJ 1999 318: 1073).

Ai fini di una informazione esaustiva, il Comitato di Redazione del Bollettino sui Farmaci ha ritenuto opportuno pubblicare nella sua completezza questo dibattito apparso su BMJ.

Editoriale del British Medical Journal



Terapia Di Bella: l'ultima parola?

Titolo originale: Di Bella's therapy: the last word

BMJ 1999; 318: 208-9

Le dimostrazioni sarebbero più forti se i ricercatori avessero previsto nei loro studi la randomizzazione

Regolarmente si assiste al comparire di cure prodigiose per il cancro. L'ultima viene dal fisiologo italiano Luigi Di Bella, il cui "multitrattamento" prevede una miscela di melatonina, bromocriptina, somatostatina, una soluzione di retinoidi e, a seconda del tipo di tumore, ciclofosfamide od idrossiurea. L'intervento di partiti e di mezzi di comunicazione a favore del trattamento Di Bella ha indotto l'autorità giudiziaria a decidere per l'obbligo di fornitura dei farmaci da parte degli ospedali italiani (1).

I risultati della ricerca, pubblicati in questo numero di BMJ (2) ma già resi noti dai mezzi di comunicazione, indicano che il trattamento è inefficace e tossico.

Lo studio, comunque, avrebbe potuto essere disegnato meglio.

I responsabili della ricerca, sovvenzionata dal Governo italiano, hanno condotto 11 sperimentazioni indipendenti, non controllate, multicentriche; il multitrattamento Di Bella è stato attuato in 386 pazienti con differenti tipi di tumore in fase avanzata.

Non è stata evidenziata alcuna risposta clinicamente rilevante e il trattamento fu sospeso nell'86% dei pazienti a causa della progressione della malattia, di tossicità o decesso.

A nostro avviso, la maggioranza dei clinici troverà questo studio convincente, ma non è perfetto. Non sappiamo se i pazienti arruolati (soggetti che hanno tutti richiesto il trattamento Di Bella) erano rappresentativi, così come non sappiamo se i controlli avrebbero portato a risultati migliori o peggiori. I ricercatori avrebbero dovuto condurre sperimentazioni randomizzate e controllate.

Perché queste sperimentazioni non sono state randomizzate? Sebbene alcuni esperti sostengano che gli studi clinici di fase II generalmente non sono comparativi (3) e gli autori affermino che tali studi potevano servire proprio per valutare l'opportunità di indagini randomizzate (2), la migliore soluzione per evitare errori sistematici si ottiene suddividendo a caso i pazienti in gruppi da trattare e in gruppi di controllo (4). Le ragioni per non far ciò sono di solito da ricercarsi in difficoltà di randomizzazione e di reclutamento, nei costi, in considerazioni di ordine etico e nei limiti del tempo a disposizione (5).

Difficoltà di randomizzazione e reclutamento sono motivazioni deboli. La maggior parte dei lettori concorderà che eseguire contemporaneamente 11 studi multicentrici in 10 mesi non è impresa di poco conto. E allora, perché non spingersi un po' oltre?

Gli autori affermano che i pazienti probabilmente non sarebbero stati d'accordo nell'essere assegnati, a caso, a differenti trattamenti (o, in questo caso, a placebo). Ma è proprio vero? Dato che "molte migliaia di pazienti hanno chiesto di sottoporsi al



multitrattamento Di Bella", alcune centinaia avrebbero potuto essere d'accordo di partecipare ad uno studio randomizzato e controllato.

I costi possono aver giocato un ruolo. Si può sostenere che sarebbe stato preferibile valutare il metodo Di Bella in un numero minore di tipi di tumore, ma c'era ovviamente la necessità di testarlo in una vasta gamma di pazienti tumorali.

Gli autori inoltre sostengono che non è stato possibile eseguire studi randomizzati per ragioni etiche, ma queste non sono chiare. In verità, qualcuno potrebbe sostenere che non è stato etico il disegno sperimentale inferiore di questi studi.

Probabilmente il tempo è stato il fattore che maggiormente ha influito, esistendo una crescente pressione dell'opinione pubblica sul Ministro della Sanità italiano perché si arrivasse a un chiarimento di tutta la materia (6).

Il disegno di questi studi è carente; i risultati si conoscono; Di Bella e i suoi seguaci probabilmente non avrebbero accettato i risultati anche se gli studi fossero stati randomizzati, in doppio cieco, controllati contro placebo.

E allora, perché pubblichiamo questo contributo nel BMJ? In primo luogo, anche se i risultati sono apparsi nei media, gli studi e il loro disegno sperimentale non sono ancora stati formalmente pubblicati. Secondariamente, è un dovere far conoscere questo rapido intervento concertato contro una falsa terapia di portata nazionale. In terza istanza, trattare questo argomento con serietà può prevenire il ripetersi di casi futuri sia di esecuzione di trattamenti di cui non si sa nulla in termini di efficacia e di effetti collaterali, sia di studi con disegno debole per rispondere ad importanti questioni.

Marcus Müllner: Editorial Registrar

- 1) Abbasi K. Di Bella's cure declared ineffective. BMJ 1998; 317: 366
- 2) Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella Multitherapy): results of phase II trials in Italy. BMJ 1999; 318: 224-228
- 3) Bellisant E, Benichou J, Chastang C. The group sequential triangular test for phase II cancer trials. Am J Clin Oncol 1996; 19: 422-430
- 4) Chalmers I. Unbiased, relevant, and reliable assessments in health care. BMJ 1998; 317: 1167-1168
- 5) Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? BMJ 1998; 316: 201
- 6) Turone F. Italy starts trials for controversial cancer treatment. BMJ 1998; 316: 327



LETTERA n. 1 di risposta all'Editoriale del BMJ

Gli studi randomizzati e controllati non sempre possono essere del tutto necessari

***Titolo originale: Randomised controlled trials may not always be absolutely needed
BMJ 1999; 318: 1073***

All'Editore - Non siamo d'accordo con l'editoriale di Müllner (1) in quanto si pone in una prospettiva particolarmente angusta a fronte di un caso in cui l'attenzione avrebbe dovuto essere quella di saldare i rapporti tra i principi generali metodologici della sperimentazione oncologica ed il contesto sociale in cui si è svolta la vicenda Di Bella (2).

L'editoriale potrebbe dare la (falsa) impressione che la sperimentazione sia stata attuata in modo non adeguato (3) e non fosse in grado di dimostrare la possibile attività antitumorale della multitrattamento Di Bella. Nel 1982 un editoriale del New England Journal of Medicine commentava la pubblicazione della fase II dello studio dell'US National Cancer Institute su un altro "miracoloso" trattamento anticancro denominato laetrile. L'editoriale dichiarava che lo studio "chiudeva la storia del laetrile" (4). E' interessante sottolineare che lo studio adottava lo stesso disegno non randomizzato (e gli stessi risultati negativi) dello studio Italiano.

I principi generali della ricerca oncologica sono così radicalmente cambiati da allora? Personalmente riteniamo di no e sospettiamo che l'editoriale dimostri scarsa dimestichezza con la fase II della sperimentazione oncologica. Un'eccessiva familiarità con un determinato campo della ricerca può portare a perdere di vista le sue insite limitazioni (5), ed è pienamente legittima l'opinione che i comuni standard degli studi oncologici di fase II debbano essere abbandonati. Ma per quale motivo questo non è l'argomento principale dell'editoriale di Müllner? Perché le critiche sono tutte rivolte allo studio Di Bella?

Per illustrare i possibili approcci a futuri casi analoghi potrebbe essere utile una discussione maggiormente generalizzata sui pro e contro degli studi randomizzati versus quelli non randomizzati in situazioni simili (in termini di possibilità di bias, costi, tempo necessario per fornire una risposta, probabilità di quanto una risposta possa essere accettata, accettabilità, randomizzazione in situazioni di forte pressione sociale e politica, ecc.). Una stretta adesione al dogma della randomizzazione è sempre la soluzione migliore della ricerca in fase II? Anche quando l'obiettivo è di determinare se un nuovo farmaco o un nuovo regime terapeutico presentano un'attività biologica sufficiente da giustificare studi più estensivi, costosi, e prolungati?



Forse un commento a tali argomentazione sarebbe stato più utile allo scopo. Ma siamo veramente sicuri che gli studi randomizzati e controllati siano assolutamente necessari per una perfetta ricerca clinica? O tutto ciò non potrebbe creare, a lungo andare, più danno che utilità al futuro della sanità basata su prove documentali? Ci auguriamo che il BMJ si faccia promotore di una ampia discussione su questi argomenti.

Alessandro Liberati, Professore di biostatistica. Università di Modena, Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria (CeVEAS) - Modena

Nicola Magrini, Capo Unità. Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria (CeVEAS) - Modena

Lucio Patoia, Capo Unità. (CeVEAS) – Modena; Unità di Medicina Interna e Scienze Oncologiche, Perugia

Luigi Pagliaro, Professore di medicina interna. Divisione di Medicina Interna, Università di Palermo.

LETTERA n. 2 di risposta all'Editoriale del BMJ

La critica ignora la metodologia standard dei trattamenti oncologici

**Titolo originale: Criticism, ignores standard methodology of cancer treatments
BMJ 1999; 318:1073**

All'Editore – Nel suo editoriale sugli studi condotti per la valutazione del trattamento antitumorale conosciuto come la multiterapia Di Bella (1), Müllner asserisce che “il disegno dello studio è carente” e che “i ricercatori avrebbero dovuto condurre una sperimentazione randomizzata controllata” (2). La critica di Müllner sembra ignorare la metodologia standard seguita nello sviluppo dei trattamenti oncologici (3). Essa richiede che l'attività di un trattamento sia valutata mediante studi di fase II, prima che sia presa in considerazione l'opportunità di studi randomizzati di fase III. L'obiettivo degli studi di fase II è di discernere tra farmaci con promettente attività, per i quali sono giustificati ulteriori studi, e farmaci per i quali non sono giustificate ulteriori indagini su soggetti umani. La loro metodologia risponde all'imperativo etico di limitare il più possibile il numero di pazienti esposti a trattamenti inefficaci e potenzialmente dannosi così come il tempo necessario per identificare trattamenti potenzialmente utili.

Negli studi oncologici di fase II, il gruppo di controllo randomizzato di norma non è necessario in quanto l'*end point* spesso è rappresentato da una “risposta obiettiva” (definita sulla base della riduzione osservata della massa tumorale), che raramente si



verifica in modo spontaneo. La cecità non è mai utilizzata negli studi oncologici, a causa della manifesta tossicità della maggior parte dei trattamenti antitumorali. Ma è anche vero che in Italia sarebbe stato impossibile condurre uno studio randomizzato sulla multiterapia Di Bella. Considerate la grande enfasi dei media e le forti aspettative della gente sull'elevata efficacia di questo trattamento, e avendo presente che per circa 2000 pazienti i tribunali avevano autorizzato l'erogazione gratuita della terapia, era impensabile l'arruolamento di centinaia di pazienti disposti ad essere assegnati, per random, ad un trattamento che escludesse la multiterapia Di Bella. Per tutte queste motivazioni scientifiche, etiche e contingenti, dopo un'approfondita discussione, la Commissione Oncologica Nazionale Italiana raccomandò un immediato inizio degli studi di fase II.

Nel processo di valutazione dei trattamenti anticancro, gli studi "non controllati" di fase II (comunque condotti in condizioni controllate) sono lontani dall'essere "studi dal disegno debole", e forniscono risposte dirette, obiettive, verificabili e rapide. Tutto ciò rappresenta il vero interesse dei pazienti. Nei decenni trascorsi molti trattamenti antitumorali con evidenze precliniche di attività o razionale terapeutico più robusti rispetto a quelli della multiterapia Di Bella non ebbero accesso a studi successivi (e alla pratica clinica) solamente sulla base dei risultati di studi di fase II "non controllati" che avevano evidenziato una insufficiente attività. In ogni caso, l'affermazione che negli studi sulla multiterapia Di Bella "non sappiamo se i controlli avrebbero portato a risultati migliori o peggiori" contrasta con la percentuale di risposte osservate (<1%) e la scarsa sopravvivenza. La nostra valutazione è che questi risultati siano sufficientemente fondati da preservare i malati di cancro così vulnerabili e i loro parenti disperati da proposte di trattamenti che non offrono alcuna speranza.

R Raschetti, Capo dell'unità di farmacoepidemiologia

D Greco, Capo del dipartimento di epidemiologia

F Menniti Ippolito, Biostatistico

S Spila Alegiani, Biostatistico

G Traversa, Epidemiologo

G Benagiano, Direttore

Istituto Superiore di Sanità, I-00161 Roma

P Bruzzi, capo dell'unità di epidemiologia clinica

Istituto Nazionale Ricerca sul Cancro, I-16132 Genova

- 1) Italian Study Group for the Di Bella Multitherapy Trials. Evaluation of an unconventional cancer treatment (the Di Bella Multitherapy): results of phase II trials in Italy. *BMJ* 1999; 318: 224-228
- 2) Müllner M. Di Bella's therapy: the last word? *BMJ* 1999 318: 208-209
- 3) De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. In: New York: Lippincott-Raven, 1997.



Replica dell'autore dell'editoriale e del consulente statistico

BMJ 1999; 318:1073

All'Editore – E' un peccato che il mio editoriale sia stato erroneamente interpretato come se dichiarasse che la sperimentazione della terapia Di Bella fosse stata "inutile". Il BMJ non pubblica un articolo se i risultati sono ritenuti privi di validità. Pubblica invece contributi in cui, anche se l'evidenza non ha raggiunto gli standard desiderabili, è la migliore disponibile in quel contesto di interesse. La maggior parte dei lettori è certamente in grado di decidere autonomamente se i risultati presentati consentano o meno di disporre di una dimostrazione sufficientemente forte in merito alle affermazioni attribuite alla multiterapia Di Bella.

Dal mio punto di vista, la ricerca fornisce una chiara dimostrazione che la terapia Di Bella non risponde alle irrazionali rivendicazioni di efficacia che le si attribuiscono (Liberati e al. (1) citano Di Bella come colui che vanta di poter curare il 100% delle forme tumorali). Ritengo, tuttavia, che questo studio, sul piano della qualità scientifica, non presenti il livello più alto possibile, anche se alcuni lettori hanno nel merito un punto di vista molto più drastico (2). E' oggetto di opinabilità se lo studio fosse di fase II nel significato usuale del termine, oppure no. Può essere sottolineato che questa terapia non era in una fase precoce di un processo di screening, ma in una fase in cui è richiesto uno studio di conferma della cura.

Certamente vi sono studi randomizzati e controllati di fase II, anche in oncologia, sebbene concordiamo sul fatto che, in questa area della clinica frequentemente non sono controllati. E' comprensibile che, in una determinata situazione emotiva e politica come quella creatasi in Italia, uno studio non controllato fosse la migliore o l'unica opzione disponibile per testare la terapia Di Bella. Ciò non significa comunque che in termini scientifici uno studio non controllato possa sempre fornire la migliore risposta. La risposta di Raschetti (3) suggerisce che la pratica corrente degli studi non controllati di fase II non possa essere messa in discussione. Liberati et al presentano una posizione più aperta e affermano che sia legittimo mettere in discussione l'attuale metodologia, ma l'editoriale non rappresenta una formulazione di carattere generale.

Si è persa l'occasione di un più ampio dibattito sui vantaggi e svantaggi degli studi randomizzati controllati in simili situazioni? Non lo crediamo: queste questioni erano in parte sollevate come parte dell'editoriale, e la discussione attuale è il miglior esempio di un dibattito in evoluzione. Il sito web del BMJ, assicurando risposte rapide e facilitando le interazioni, è quanto di meglio per ospitare il forum, e la discussione è stata appena aperta. E' il momento di riflettere: l'ultima parola pubblicata se ne è già andata.

Marcus Müllner, Editorial registrar.

Stephen JWEvans, Statistical adviser.



BMJ, London WC1H 9JR

- 1) *Liberati A., Magrini N., Patoia L., Pagliaro L., Missing the forest while looking at the tree 16-2-99*
- 2) *Reyes JL., Compared to what? 22-1-99*
- 3) *Raschetti R., Bruzzi P., Greco O., Maggini M., Menniti-Ippolito F., Spila-Alegiani S., et al. We totally disagree with Müllner's view 8-22-99.*



AGGIORNAMENTI

Ticlopidina nel trattamento di pazienti con impianto di stent coronarico

La ristenosi è il problema che più frequentemente limita il successo dell'angioplastica coronarica transluminale (PTCA secondo la sigla anglosassone). Essa infatti si manifesta nel 20-30% dei casi nell'arco dei primi tre mesi dopo la procedura.

Per limitare il pericolo della ristenosi, da una decina di anni, dopo l'angioplastica, viene inserito un supporto metallico espansibile (stent) in grado di tenere aperto il tratto di arteria coronaria dilatato con il palloncino. Il beneficio degli stent è stato però limitato, nei primi mesi, da occlusioni trombotiche precoci o da complicazioni emorragiche dovute al tentativo di ridurre le trombosi con un'intensa terapia anticoagulante.

Prevenzione dell'occlusione degli stent: ticlopidina + aspirina

Numerose ricerche hanno dimostrato che un'effettiva inibizione della funzione delle piastrine potrebbe essere più efficace della terapia anticoagulante nella prevenzione dell'occlusione acuta degli stent, per cui da anni in molti Centri di emodinamica sono stati avviati diversi protocolli di trattamento antiaggregante. Una ricerca controllata e randomizzata (1) ha dimostrato che il trattamento per 4 settimane con ticlopidina (250 mg x 2) ed aspirina (100 mg x 2) rispetto alla terapia anticoagulante (eparina per via endovenosa ed aspirina) ha ridotto l'incidenza di eventi cardiaci (morte, infarto, reintervento di angioplastica o bypass d'urgenza) dal 6,2% all'1,6% (RR 0,25; 95% CI 0,06-0,77) e, contemporaneamente, l'incidenza di eventi emorragici dal 6,5% allo 0%. L'occlusione dello stent si verificò nel 5% dei pazienti anticoagulati ed in nessuno di quelli antiaggregati. Ancora recentemente (2), in un confronto tra aspirina da sola, aspirina ed eparina, aspirina e ticlopidina su 1653 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent, l'incidenza di eventi maggiori (morte, rivascolarizzazione, trombosi acuta, infarto miocardico) è stata rispettivamente del 3,6%, 2,7% e 0,5% e l'incidenza di complicazioni emorragiche nell'1,8%, 6,2% e 5,5%.



Dai risultati dello studio all'impiego clinico

In accordo con i risultati di tali ricerche e per venire incontro a tutti quei pazienti che, dopo aver avuto un impianto di stent coronarico, sono dimessi con l'indicazione a proseguire la terapia con ticlopidina per un mese, la CUF ha deciso di inserire nella fascia di totale rimborsabilità la ticlopidina anche per pazienti a cui sia stato impiantato uno stent coronarico (per la durata di un mese); alla scadenza del mese dall'angioplastica i pazienti potranno proseguire la terapia, su consiglio del medico curante, con la sola aspirina.

Il controllo della crasi ematica

Sono state segnalate trombo-leucocitopenie da ticlopidina, alcune delle quali mortali (3). In particolare, da una analisi retrospettiva di 43.322 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent nell'ambito di una ricerca clinica randomizzata (4), si sono verificati 9 casi di porpora trombotica trombocitopenica (una malattia caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, alterazioni dello stato mentale e disfunzione renale), pari a 1 caso ogni 4.814 pazienti trattati (incidenza dello 0,02%). Altri 10 casi sono stati segnalati da altri centri. Dei 19 casi di cui si ha documentazione, 4 (21%) avevano ricevuto ticlopidina per meno di 2 settimane, 14 (74%) per un periodo tra 2 e 4 settimane e 1 (5%) per più di 8 settimane.

E' pertanto necessario, come indicato nella scheda tecnica, effettuare un controllo della crasi ematica, con particolare riguardo alla conta dei globuli bianchi e delle piastrine, 15 giorni dopo l'inizio del trattamento e preferibilmente anche a 1 mese. In caso di sospetto di trombocitopenia è consigliato iniziare prontamente un trattamento con plasmaferesi.

Bibliografia:

- 1) Schomig A et al: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084-89
- 2) Martin BL A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71
- 3) Kupfer Y Ticlopidine and thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1997; 337:1245
- 4) Steinhubl SR Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting, *JAMA* 1999; 281:806-810



AGGIORNAMENTI

Acido ursodesossicolico: non indicato nelle epatiti croniche virali

Una *review* del tutto recente [dicembre 1998; (1)] riporta gli impieghi di acido ursodesossicolico (UDCA) nelle epatopatie colestatiche:

- di provata efficacia: **cirrosi bilare primitiva**;
- giustificabili per indizi (non prove) di efficacia: **colangite cronica sclerosante, colestasi intraepatica della gravidanza, danno epatico nella fibrosi cistica**;
- di discutibile efficacia: **rigetto acuto post-trapianto, steato-epatite alcolica o non alcolica, epatopatie da farmaci**;
- ed infine, sotto la precisa etichetta: ADMINISTRATION NOT RECOMMENDED: **epatite cronica virale**.

La stessa *review* riporta, in bibliografia, gli studi consultati dalla Commissione Unica del Farmaco quando escluse l'indicazione "epatite croniche virali" dalla classe di rimborsabilità dell'UDCA: nessuna influenza di tale farmaco sulla eliminazione dell'RNA virale in due sperimentazioni controllate e randomizzate (2,3); nessun miglioramento delle lesioni istologiche in due sperimentazioni controllate e randomizzate (3,4).

Bibliografia:

- 1) Beuers U et al: Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanism of action and therapeutic applications. *Hepatology* 1998; 28: 1449-53
- 2) Boucher et al: Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis: results from a controlled clinical trial in 8 patients. *Hepatology* 1995; 21: 322-27
- 3) Angelico M et al: Recombinant interferon and ursodeoxycholic acid versus interferon alpha alone in the treatment of chronic hepatitis C: a randomized clinical trial with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 263-9
- 4) Bellentani et al: Ursodiol in the long-term treatment of chronic hepatitis: a double-blind multicenter trial. *J Hepatol* 1993; 19: 459-64



AGGIORNAMENTI

Classificazione in classe H degli antitumorali iniettabili

Le motivazioni che stanno alla base della norma che colloca in fascia H* i farmaci antitumorali iniettabili sono molteplici e riguardano aspetti medico-scientifici e aspetti organizzativi.

Dal punto di vista medico-scientifico va rilevato quanto segue:

- *la maggioranza dei protocolli terapeutici antitumorali prevede la somministrazione di farmaci in combinazioni polichemioterapiche, secondo precisi criteri di somministrazione, di sequenze di erogazione, di rispetto dei dosaggi e dei tempi di riciclo;*
- *i protocolli di terapia antitumorale sono stabiliti secondo piani terapeutici complessi diversi da patologia a patologia spesso multidisciplinari, elaborati da competenze specialistiche di appartenenza ospedaliera (oncologia medica, oncoematologia, specialità oncologiche d'organo) che assumono la responsabilità e di conseguenza anche il controllo della corretta applicazione degli stessi protocolli;*
- *i singoli farmaci antitumorali ed i diversi regimi di combinazione sono gravati da importanti e spesso pericolosi effetti collaterali talora immediati, più frequentemente dilazionati nel tempo, che debbono essere tempestivamente riconosciuti e che richiedono appropriate misure preventive e adeguati trattamenti di supporto, possibili solo in particolari condizioni di assistenza quali il regime di ricovero ordinario, il day hospital, l'ambulatorio divisionale e l'ospedalizzazione domiciliare**;*
- *sono anche frequenti i rischi di lesioni necrotico-ulcerative dei tessuti molli nella sede di iniezione in seguito a stravasamento del farmaco;*
- *durante tutto il programma terapeutico possono rendersi necessarie modifiche dei dosaggi e delle modalità di somministrazioni dei chemioterapici conseguenti sia alla comparsa di effetti collaterali sfavorevoli, sia alla valutazione del grado di sensibilità della neoplasia al trattamento in atto, modifiche che sono di stretta competenza specialistica e quindi gestibili solo nell'ambito di un adeguato programma terapeutico.*



Le motivazioni di ordine organizzativo riguardano soprattutto il problema della protezionistica degli operatori sanitari addetti alla preparazione dei chemioterapici antitumorali e quello del loro smaltimento.

A questo proposito l'ISPE, l'Istituto Superiore di Sanità e la Commissione Oncologica Nazionale hanno stabilito precise **direttive secondo le quali la preparazione dei farmaci antitumorali deve essere effettuata in ambiente protetto, possibilmente centralizzato**, sotto cappa a flusso laminare verticale e con tutte le necessarie misure di protezione individuale (camice a perdere, mascherine, guanti, ecc.).

Da tutta questa serie di motivazioni dovrebbe apparire del tutto evidente che la norma che disciplina il regime di dispensazione dei farmaci chemioterapici antitumorali iniettabili non solo non determina alcun arretramento dei livelli di assistenza al paziente neoplastico, ma si traduce anche e soprattutto in una maggiore tutela degli stessi pazienti e della salute degli operatori sanitari. In definitiva, il legislatore ha preteso che siano le stesse strutture pubbliche, o altre strutture accreditate ove si eseguono le terapie, a fornire direttamente ai pazienti i farmaci di cui abbisognano, senza doversi rivolgere alle farmacie aperte al pubblico.

Nell'ambito dei prodotti medicinali iniettabili con esclusiva indicazione antitumorale, secondo la norma citata, ve ne sono alcuni per i quali è prevista l'erogazione tramite le farmacie aperte al pubblico per una somministrazione domiciliare occasionale, e comunque al di fuori dei programmi sopra menzionati, assicurando sufficienti garanzie di sicurezza per il paziente e per gli operatori sanitari. A questo fine, la valutazione del livello di sicurezza si è basata sui seguenti elementi:

- via di somministrazione;
- modalità di somministrazione;
- tossicità acuta;
- effetti collaterali a medio-lungo termine;
- modalità di preparazione e di smaltimento.

In base a tali criteri e tenendo conto della pratica clinica, si ritiene che possano essere considerati sufficientemente sicuri i trattamenti con farmaci di semplice preparazione, somministrabili per via intramuscolare, sottocutanea ed endovescicale, mentre i trattamenti per via endovenosa rapida e per via infusione, soprattutto se con più farmaci, possano rappresentare crescenti livelli di rischio. Ne deriva che possono essere ammessi all'erogazione presso le farmacie aperte al pubblico, per il tramite delle farmacie ospedaliere, gli antitumorali per i quali è prevista esplicitamente l'indicazione alla somministrazione intramuscolare, sottocutanea ed endovescicale, vale a dire:

1. per uso endovescicale:



Adriamicina	Adriblastina 1 flac liof 10 mg
	Adriblastina 1 flac liof 50 mg
	Adriblastina 1 flac soluz. pronta 50 mg/25 ml
	Adriblastina 1 flac soluz. pronta 10 mg/5 ml
Epirubicina	Farmorubicina 1 flac 10 mg
	Farmorubicina 1 flac 50 mg
Mitomicina	Mitomycin C 3 flac 2 mg
	Mitomycin C 1 flac 10 mg

2. per uso intramuscolare:

Bleomicina	Bleomicina Nippon Kayaku 1 flac liof 15 mg
------------	--

3. per uso sottocutaneo:

Citarabina	Aracytin 1 flac 100 mg
	Aracytin 1 flac 500 mg

*Dal 1° gennaio 1999 i medicinali antiblastici iniettabili sono erogati a carico del SSN esclusivamente attraverso le strutture ospedaliere o le altre strutture accreditate in regime di ricovero, *day-hospital* o assistenza domiciliare. Nei casi in cui l'azienda unità sanitaria locale non abbia predisposto e resa operativa l'assistenza domiciliare ai pazienti oncologici, i medicinali indicati dal presente comma sono dispensati dalle farmacie ospedaliere per il tramite delle farmacie territoriali secondo modalità predisposte con decreto emanato dal Ministro della Sanità di intesa con la Conferenza permanente per i rapporti con lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, sentite le organizzazioni più rappresentative delle farmacie pubbliche e private e le organizzazioni delle imprese distributrici (Art. 68, comma 6, Legge 23 dicembre 1998, n. 448).

**Per ospedalizzazione domiciliare si intende la forma di assistenza ospedaliera così definita nello Schema generale di riferimento della "Carta dei servizi pubblici sanitari", approvato con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 19 maggio 1995, pubblicato nel supplemento ordinario della GU n. 125 del 31 maggio 1995.



COMUNICAZIONI DEL DIPARTIMENTO

Conversione dei flaconi di insulina contenenti 40 UI/ml a flaconi contenenti 100 UI/ml il 1° marzo 2000

Nella maggior parte degli Stati della Comunità Europea e negli Stati Uniti l'insulina in flaconi è commercializzata in specialità medicinali contenenti 100 UI/ml. L'*International Diabetes Federation*, che rappresenta le Associazioni dei diabetici e dei diabetologi di oltre cento di nazioni, coinvolgendo la Commissione Europea, l'OMS ed i produttori di insulina, ha invitato tutti gli Stati a standardizzare la concentrazione di insulina a 100 UI/ml, al fine di evitare i rischi derivanti dalla presenza in commercio di due differenti concentrazioni. Il processo di conversione è in fase di completamento nei Paesi della Comunità Europea. Il Ministero della Sanità, in accordo alle richieste delle Associazioni nazionali dei diabetici e dei diabetologi, ha programmato di standardizzare a 100 UI/ml tutte le confezioni di insulina in commercio in Italia.

Il giorno 1° marzo 2000 avverrà la conversione dai flaconi di insulina contenenti 40 UI/ml, da iniettarsi esclusivamente con le siringhe tarate a 40 UI/ml, ai flaconi di insulina contenenti 100 UI/ml, da iniettarsi esclusivamente con le siringhe tarate a 100 UI/ml.

A partire da tale data, nelle farmacie saranno disponibili esclusivamente i flaconi contenenti 100 UI/ml di insulina e le siringhe tarate a 100 UI/ml.

Si anticipano le linee guida preliminari ed essenziali da trasmettere ai pazienti.

- 1) Il passaggio dai flaconi di insulina contenenti 40 UI/ml a quelli contenenti 100 UI/ml non modifica in alcun modo la dose, il numero delle somministrazioni, il tipo e la marca di insulina da iniettare né il controllo della glicemia. *Una unità di insulina resta una unità di insulina qualunque sia la concentrazione utilizzata.***
- 2) *E' indispensabile che per somministrare insulina contenuta nei flaconi da 100 UI/ml vengano utilizzate esclusivamente siringhe tarate a 100 UI/ml onde evitare il rischio di gravi ipoglicemie***



- 3) *Anche se il volume da iniettare con insulina 100 UI/ml è minore di quello iniettato con l'insulina 40 UI/ml, **si deve tenere conto esclusivamente delle unità da iniettare e non del volume iniettato.***
- 4) *Il cambiamento avverrà il 1° marzo 2000: da quel giorno in farmacia saranno disponibili esclusivamente i flaconi di insulina da 100 UI/ml e le siringhe tarate a 100 UI/ml.*
- 5) *Conviene ridurre progressivamente, prima del 1° marzo 2000, la scorta di insulina e di siringhe 40 UI/ml, per ridurre lo spreco di prodotti da 40UI/ml (flaconi di insulina e siringhe).*
- 6) *Le farmacie, gli ospedali ed i centri antidiabetici saranno forniti, a partire da giugno 1999, di materiali utili per rendere semplice e sicuro il passaggio ai flaconi ed alle siringhe da 100 UI/ml.*
- 7) *I diabetici che utilizzano i sistemi di somministrazione a penna, e vi inseriscono già oggi cartucce contenenti insulina a 100 UI/ml, e quelli in trattamento con microinfusori non devono modificare nulla.*

Per ulteriori informazioni, contattare la dr.ssa E. Di Fava tramite fax del Ministero della Sanità 06/59944256.



COMUNICAZIONI DEL DIPARTIMENTO

Regime di fornitura delle specialità medicinali a base di eritropoietina

Il regime di fornitura delle specialità medicinali a base di eritropoietina (EPREX, EPOXITIN, GLOBUREN, ERITROGEN) è stato modificato con il Decreto Ministeriale 22.12.1998 (G.U. n.15 del 20.1. 1999) e successiva integrazione (Decreto Ministeriale 4.2.1999, G.U. n.33 del 10.2.1999). Tale provvedimenti, emanati al fine di rendere possibile un più efficace controllo della prescrizione e di vietarne un eventuale uso improprio, prevedono che i medicinali contenenti eritropoietina siano soggetti a prescrizione medica da rinnovare volta per volta.

Va innanzitutto ricordato che medicinali EPREX, EPOXITIN, GLOBUREN, ERITROGEN sono a carico del SSN limitatamente alle indicazioni riportate dalla "nota 12 CUF" e solo su diagnosi e piano terapeutico (posologia e durata del trattamento) di centri specializzati, Universitari e delle Aziende sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. E' prevista l'attivazione del Registro ULS.

Il medico di medicina generale, sulla base del piano terapeutico sopraindicato, può prescrivere i medicinali contenenti eritropoietina a carico del SSN, e la ricetta ha una validità limitata a dieci giorni, escludendo dal computo il giorno della sua emissione .

Qualora EPREX, EPOXITIN, GLOBUREN, ERITROGEN siano prescritte a carico dell'utente, gli specialisti autorizzati alla prescrizione sono i seguenti: nefrologo, ematologo, internista, chirurgo, anestesioologo, pediatra, emotrasfusionista, oncologo. Per specialista chirurgo deve intendersi il medico con laurea in medicina e chirurgia e diploma di specialità in chirurgia generale.

La ricetta medica deve essere rinnovata volta per volta, presentando una validità limitata non superiore a dieci giorni, con esclusione dal computo del giorno di emissione.



FARMACOVIGILANZA

PRINCIPALI AZIONI ADOTTATE IN FARMACOVIGILANZA NEL 1998

Dear Doctor Letters

INIBITORI PROTEASI

A livello mondiale la farmacovigilanza post-marketing ha messo in luce 100 casi di iperglicemia in pazienti affetti da AIDS che avevano assunto farmaci di questa classe (indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir). Sull'argomento è stata predisposta, con la collaborazione degli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità una "Dear Doctor Letter" pubblicata nel Bollettino di Informazione sui Farmaci (n.3/98).

LAMOTRIGINA

Le Autorità di farmacovigilanza europee hanno evidenziato il rischio di Sindrome di Stevens-Johnson o di necrolisi epidermica tossica (Sindrome di Lyell) connessi all'uso di lamotrigina, farmaco antiepilettico riservato alla terapia aggiuntiva dell'epilessia farmaco-resistente dell'adulto. Per sensibilizzare i medici italiani e per favorire la diagnosi precoce di tali gravi patologie cutanee è stata pubblicata nel Bollettino di Informazione sui Farmaci (n.2/97) una "Dear Doctor Letter" che riporta le precauzioni da osservare nell'uso del farmaco nonché i criteri clinici per l'individuazione dei casi.

TICLOPIDINA

Il Ministero della Sanità ha ricevuto, negli ultimi 8 anni (1990-1997) una media di 8 segnalazioni all'anno relative a reazioni ematologiche indotte da ticlopidina. Tale numero di segnalazioni era di gran lunga inferiore alle incidenze stimate dalla letteratura. Dopo la pubblicazione nel Bollettino di Informazione sui Farmaci (n.1/98) una "Dear Doctor Letter", a metà del 1998, che raccomandava puntualità nei controlli ematologici ed epatici, sono giunte 44 segnalazioni di reazioni ematologiche, per la maggior parte gravi. Si sottolinea di nuovo l'importanza del monitoraggio



	<i>ematologico e della funzionalità epatica.</i>
TRAMADOLO	<i>Il Gruppo di Lavoro sulla Farmacovigilanza dell'Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali (EMA) ha evidenziato il rischio di abuso, convulsioni e reazioni allergiche connesso all'uso di questo farmaco analgesico ad azione centrale. Su tali problematiche è stata pubblicata sul Bollettino di Informazione sui Farmaci (n.1/98) una "Dear Doctor Letter". Sono stati variati gli stampati delle specialità medicinali contenenti tramadolo.</i>
VIGABATRINA	<i>A seguito di un'analisi delle segnalazioni e della Letteratura condotta in sede Europea, sono stati evidenziati difetti del campo visivo, anche asintomatici, associati con l'uso di questo farmaco antiepilettico utilizzato per la terapia dell'epilessia farmaco-resistente. E' stata pubblicata sul Bollettino di Informazione sui Farmaci (n.2/97) una prima "Dear Doctor Letter" per mettere in luce la necessità di eseguire periodici esami campimetrici. Successivamente, si è concordata con l'Azienda produttrice la diffusione di una seconda "Dear Doctor Letter" più aggiornata rispetto all'incidenza delle reazioni avverse oculari, da pubblicare sul Bollettino della L.I.C.E. (Lega Italiana Contro l'Epilessia).</i>

Aggiornamento stampati o altre azioni limitative

AMINEPTINA	<i>In accordo con l'Azienda si è deciso di revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di tale farmaco, a causa del suo potenziale di abuso. E' stato concordato con l'Azienda il testo di una "Dear Doctor Letter" recante le modalità della sospensione del trattamento, che è stata inviata ai neurologi a cura della Ditta.</i>
ANTIDEPRESSIVI INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA	<i>Sono stati variati gli stampati delle specialità contenenti farmaci antidepressivi con azione inibitoria della ricaptazione della serotonina, inserendo la precauzione di interrompere gradualmente il trattamento per evitare l'insorgenza di sintomi da astinenza.</i>
APROTININE DI ORIGINE BOVINA	<i>Revoca dell'autorizzazione delle specialità medicinali "Antagosan", "Trasylol", "Multilase", "Kir Richter",</i>



	<p><i>"Fase" e "Midran" per sfavorevole rapporto rischio/beneficio in quanto di dubbia efficacia ed a rischio di trasmissione di BSE.</i></p>
BENZETONIO CLORURO	<p><i>Sospensione dell'autorizzazione delle specialità medicinali "Herpes Gel" e "Ketalar" in attesa dell'eliminazione del benzetonio cloruro per effetti teratogeni (malformazioni delle vertebre nei ratti).</i></p>
FENOBARBITALE IN ASSOCIAZIONE	<p><i>E' stata avviata la procedura di revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le specialità medicinali contenenti fenobarbital in associazione con altri principi attivi non antiepilettici, il cui uso come tranquillanti è da ritenersi ormai obsoleto.</i></p>
FLURITROMICINA	<p><i>A seguito di una serie di segnalazioni spontanee di reazioni avverse alla fluritromicina, un antibiotico macrolidico in commercio solo in Italia, si è reso necessario modificare gli stampati con l'inserimento di reazioni avverse non previste fino ad allora, tra cui un caso di subittero ed uno di insufficienza renale.</i></p>
KETOPROFENE AD USO TOPICO	<p><i>Nel periodo gennaio-ottobre 1998 sono pervenute 17 segnalazioni di reazioni avverse a carico della cute (prevalentemente dermatiti, eczemi da contatto, reazioni da fotosensibilizzazione) e 3 segnalazioni di orticaria dopo somministrazione di ketoprofene ad uso topico. Analoghe reazioni sono state riportate recentemente anche in letteratura: "Reaction Weekly" 11 aprile 1998 n° 6 e "SADRAC" Bulletin from Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee ottobre 1998 n°67. Poiché le suddette reazioni risultavano non previste nelle schede tecniche di molti prodotti è stato effettuato un aggiornamento degli stampati alle voci "Avvertenze" ed "Effetti Indesiderati" (modifica in corso).</i></p>
NAFAZOLINA	<p><i>A seguito di una segnalazione di reazione avversa grave, infarto miocardico acuto verificatosi in un uomo di 46 anni dopo assunzione ripetuta ed elevata di un prodotto a base di nafazolina in gocce nasali (paziente con anamnesi negativa per cardiopatia ischemica ed assenza di lesioni coronariche alla coronarografia), si</i></p>



	<p>è ritenuto opportuno modificare gli stampati dei prodotti contenenti nafazolina inserendo un'avvertenza relativa alla necessità di attenersi alle dosi consigliate per il rischio di effetti sistemici gravi e, contestualmente, è stata aggiornata la voce "Controindicazioni" per quanto riguarda l'età pediatrica (modifica in corso).</p>
NIMESULIDE	<p>Quattro casi di danno epatico, 2 epatiti acute, 1 epatopatia tossica, 1 ittero epatocellulare sono stati segnalati nel periodo febbraio-ottobre 1998. Tali reazioni, tutte gravi, risultavano non previste negli stampati dei prodotti. Sei case-reports di epatite acuta durante trattamento con nimesulide sono stati pubblicati su "Reactions Weekly" del 22 agosto 1998 n°75. E' stata, quindi, effettuata una rivalutazione del profilo di sicurezza della nimesulide, in particolare per quanto riguarda le reazioni avverse a carico del fegato e del rene e sono stati aggiornati gli stampati dei prodotti alle voci "Avvertenze" ed "Effetti Indesiderati" (modifica in corso).</p>
PEMOLINA	<p>Dati i casi di epatite segnalati in Italia, e la concreta possibilità che esistesse un abuso del farmaco, si è vietata la commercializzazione di medicinali contenenti pemolina da sola od in associazione.</p>
SURFACTANTI POLMONARI DI ORIGINE BOVINA	<p>Revoca dell'autorizzazione delle specialità medicinali "Alveofact" e "SF RI IDA" per rischio di encefalopatia spongiforme bovina, considerata la categoria di pazienti, neonati pretermine, e la disponibilità di alternative terapeutiche non a rischio di trasmissione di BSE.</p>
TRAMADOLO	<p>Controindicato nei bambini finché non saranno disponibili studi rigorosi in merito. Inserimento negli stampati del rischio di abuso, reazioni allergiche e convulsioni.</p>
TRIETANOLAMINA	<p>Sospensione dell'autorizzazione della specialità medicinale "Chemicetina sciroppo" in attesa dell'eliminazione dell'eccipiente trietanolamina considerato il rischio di cangerogenicità dovuto alla possibile formazione di nitrosamine a livello gastrico.</p>



VIGABATRINA

Negli stampati è stato inserito il rischio di insorgenza di difetti del campo visivo e la raccomandazione di eseguire periodici esami campimetrici.

WARFARIN

E' stata compiuta una totale revisione degli stampati, con l'inserimento di nuove avvertenze e precauzioni, in particolare ponendo enfasi sulla necessità del controllo dell'INR.



ABC DEGLI STUDI CLINICI

Le sperimentazioni non controllate

Introduzione.

A partire dal secondo dopoguerra si è sviluppata ed è oggi generale la convinzione che il modello di sperimentazione clinica meno soggetto ad errori è il *trial* controllato e randomizzato (RCT) (1). Questa convinzione è uno dei fondamenti della medicina basata sull'evidenza (*Evidence-Based Medicine*, EBM), che ammette come "evidenza" su cui basare le prescrizioni terapeutiche solo gli RCTs e le meta-analisi di più RCTs di uno stesso trattamento (2). Tuttavia questi sviluppi concettuali, del tutto ovi fra metodologi di formazione biometrica, hanno avuto diffusione limitata e in termini spesso non familiari per i medici di medicina generale. Questa miniserie di articoli nel Bollettino, strumento di larghissima diffusione fra i medici, è finalizzata a illustrare le caratteristiche e i limiti dei principali modelli di sperimentazione terapeutica, che sono presentati nella tabella.

Tabella.

Modello di sperimentazione	Osservazioni
1. Non controllata	<i>Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti i pazienti eligibili consecutivamente osservati. Non c'è un confronto diretto con un gruppo di pazienti trattati in altro modo. Gli effetti del trattamento sperimentale sono valutati in base al confronto con il decorso della malattia trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto.</i>
2. Controllata, non randomizzata 2.1. Con controlli paralleli 2.2. Con controlli storici 2.3. Con controlli da banche dati	<i>Il trattamento sperimentale viene assegnato a tutti o a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati. C'è un gruppo di pazienti trattati in altro modo, arruolati con procedure diverse (v.2.1, 2.2 e 2.3), che servono come controlli. Rimane incerta la comparabilità fra i pazienti che ricevono il trattamento sperimentale e i controlli.</i>



<p>3. <i>Controllata e randomizzata</i> <i>(RCT)</i></p>	<p><i>Il trattamento sperimentale viene assegnato a una parte dei pazienti eligibili consecutivamente osservati (di solito attorno al 50%). Gli altri vengono trattati in altro modo e servono come controlli. L'assegnazione dei trattamenti è fatta mediante un sistema di sorteggio che favorisce la comparabilità fra i gruppi.</i></p>
<p>4. <i>Meta-analisi</i></p>	<p><i>E' una tecnica clinico-statistica di assemblaggio di sperimentazioni multiple di uno stesso trattamento (quasi sempre di RCTs) che consente una valutazione quantitativa cumulativa dei loro risultati.</i></p>

1. Sperimentazioni non controllate.

Si tratta di studi in cui un nuovo trattamento viene applicato a tutti i pazienti consecutivi, eligibili in base ad alcuni criteri (di solito la diagnosi e la necessità di un trattamento); i pazienti di questa serie vengono seguiti nel tempo, ed i risultati del nuovo trattamento valutati in base al confronto con l'andamento della malattia non trattata o trattata con terapia standard, che si ritiene ben noto (3). Un classico esempio di sperimentazione non controllata è il lavoro di J Snow, che dimostrò la fattibilità dell'anestesia con etere (1847) in 75 interventi chirurgici (citato in (3)). Negli anni '70, gli articoli che riportavano studi su serie di pazienti pubblicati su Lancet e sul N Engl J Med erano il 15% di tutti gli studi "strutturati"; le sperimentazioni controllate erano il 16% (4). Infine, in una revisione dei primi numeri del 1996 di sei riviste di chirurgia generale, il 46% degli articoli originali erano studi osservazionali su serie di pazienti, contro il 7% di RCTs (5)

Il limite principale delle sperimentazioni non controllate è appunto la mancanza di un gruppo di pazienti trattati con una terapia standard diversa da quella sperimentale che serva come termine di confronto per valutare l'efficacia di quest'ultima. Le malattie hanno infatti una variabilità prognostica e di decorso che rende i modelli nosografici generali fortemente imprecisi. Ad esempio, la polmonite di comunità ha una mortalità che in 5 classi di rischio varia da 0.4 a 31% (6); nella infezione da HIV, il rischio di progressione a 9 anni in AIDS clinicamente manifesta varia da 3.6% al 100% , a seconda del numero di CD4+circolanti e della concentrazione plasmatica di HIV RNA iniziali (7).

In ragione di tale variabilità, i parametri scelti per valutare l'efficacia del trattamento possono migliorare spontaneamente, anche se in coincidenza cronologica con il trattamento; questo si può verificare in malattie a risoluzione spontanea (p.es, epatite da virus) o in malattie croniche. Queste ultime sono spesso caratterizzate da un decorso punteggiato da riesacerbazioni dei sintomi (per esempio: più frequenti attacchi



nell'asma, accentuazioni delle artralgie nell'artrite reumatoide), seguite da un ritorno spontaneo verso la più modesta sintomatologia abituale. Questo andamento espone all'errore di attribuire a un trattamento da poco iniziato il miglioramento spontaneo dovuto invece alle fluttuazioni di malattia. I pazienti infatti tendono a presentarsi alla struttura sanitaria (e ricevono il trattamento in sperimentazione) durante le fasi di transitorio peggioramento della malattia, generalmente seguite dallo spontaneo ritorno alla più modesta sintomatologia iniziale. La tendenza dei valori estremi degli indici di malattia di un paziente a riassetarsi su quelli medi per lui abituali rispecchia un fenomeno generale in biologia, definito "regressione verso la media". Il termine fu introdotto inizialmente da Galton, che osservò una eccellente correlazione fra la statura dei padri e quella dei figli per i valori medi, mentre i padri molto alti tendevano ad avere figli meno alti, e i padri molto bassi tendevano ad avere figli meno bassi (citato in 8). Il fenomeno è più o meno evidente in quasi tutte le malattie croniche: per esempio l'artrite reumatoide, le epatiti croniche virali, l'asma, l'angina, l'ipertensione arteriosa, il diabete (9,10). La regressione verso la media di un indice clinico o di laboratorio può essere evidente in una parte soltanto dei pazienti che ricevono un trattamento sperimentale, e non negli altri. Questo risultato potrà essere riportato nell'articolo come una riduzione media del valore dell'indice sull'intero gruppo dei pazienti trattati, o classificando i pazienti in "responder" e "non responder".

L'effetto *placebo* e il "*bias* ottimistico del medico" sono altri due fattori che tendono a distorcere i risultati delle sperimentazioni non controllate, generalmente in senso favorevole al trattamento sperimentale. L'effetto *placebo* è un fenomeno pressochè universale che accompagna la prescrizione e la condotta della terapia (11) e che può migliorare sintomi e anche parametri apparentemente obiettivi di malattia; per esempio: il dolore e l'impotenza funzionale nell'artrite reumatoide; le crisi di angina e le corrispondenti modificazioni elettrocardiografiche nell'insufficienza coronarica; i sintomi dell'ulcera peptica; il broncospasmo da esercizio negli asmatici; la pressione arteriosa negli ipertesi (12). L'effetto placebo può essere maggiore se il paziente ha fiducia nel medico o nella struttura sanitaria a cui si rivolge, o se ha grande speranza che il nuovo trattamento sia efficace. Il *bias* ottimistico del medico deriva dalla sua fiducia nel trattamento che sta sperimentando, che lo induce a interpretare ottimisticamente i risultati terapeutici, accentuando l'effetto *placebo* (13).

L'illustrazione dei limiti delle sperimentazioni non controllate chiarisce anche in quali condizioni esse possono essere impiegate per valutare l'efficacia dei trattamenti. Tali condizioni sono esemplificate –in epoche non recenti–, dall'impiego dell'insulina nel coma diabetico, della penicillina nell'endocardite batterica (*), della vitamina B12 nell'anemia perniciosa. In epoca recente, l'esempio più chiaro è rappresentato dai trapianti d'organo: non ci sono riserve sui vantaggi del trapianto di rene rispetto alla dialisi, e una proposta di RCT del trapianto di fegato *versus* terapia medica nell'insufficienza epatica acuta (14) fu rigettata da tutti i centri che si occupano di questa situazione clinica (15).

Si tratta come si vede di malattie che in una definita epoca storica erano o sono ad esito invariabilmente fatale, e di trattamenti di drammatica efficacia. La eccezionalità di queste due condizioni associate spiega perchè quasi mai le sperimentazioni non



controllate sono adeguate a valutare l'efficacia dei trattamenti. Una sintesi più analitica delle condizioni che possono giustificare o consentire una sperimentazione non controllata può essere espressa nei seguenti termini.

Le sperimentazioni non controllate possono avere un ruolo nella ricerca di trattamenti per malattie così rare da non consentire un *trial* controllato e randomizzato, neppure multicentrico; oppure se sussistono tutte le seguenti condizioni:

- malattia a decorso prevedibile ed esito invariabilmente fatale;
- efficacia terapeutica del nuovo trattamento drammaticamente evidente;
- effetti sfavorevoli accettabili se commisurati al beneficio terapeutico;
- assenza di trattamenti alternativi impiegabili per confronto
in una sperimentazione controllata;
- presupposti fisiopatologici e farmacologici sufficientemente forti, tali da rendere credibili i risultati favorevoli della sperimentazione (da 16, modif.).

(* Nelle parole del Prof Frugoni: "Finchè io viva, mai scorderò l'emozione con la quale ho licenziato dalla mia Clinica i primi malati guariti da endocardite lenta, dalla terribile malattia che fino a poco tempo fa ci obbligava a preannunciare come inevitabile e fatale la morte."

Bibliografia.

- 1) Liberati A. *Evaluation of medical interventions: What is the role of observational and experimental studies.* In *Clinical Trials and Pharmaco-epidemiology. Proc. 23rd European Symposium on Clinical Pharmacy, Agrigento 1994. Publ of the European Society of Clinical Pharmacy; 1994: 41-45*
- 2) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine. How to practice & teach EBM.* New York: Churchill Livingstone; 1997
- 3) Moses LE. *The series of consecutive cases as a device for assessing outcomes of interventions.* *N Engl J Med* 1984; 311: 705-10
- 4) Feinstein AR. *Clinical Biostatistics. XLIV. A survey of the research architecture used for publications in general medical journals.* *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 117-25
- 5) Horton R. *Surgical research or comic opera: questions, but few answers.* *Lancet* 1996; 347: 984-5
- 6) Fine MJ & al. *A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia.* *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50
- 7) Mellors JW & al. *Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV infection.* *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54
- 8) Feinstein AR. *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research.* Philadelphia: WB Saunders Co; 1985: 679-809
- 9) Ingelfinger JA, Mosteller F, Thibodeau LA, Ware JH. *Biostatistics in Clinical Medicine.* New York: MacMillan Publ Co., Inc; 1983: 198-202
- 10) Sox HC & al. *Medical Decision Making.* Boston: Butterworths; 1988: 45-47
- 11) Kaptchuk TJ. *Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial.* *Lancet* 1998; 351: 1722-5
- 12) Spilker B. *Guide to Clinical Trials.* New York: Raven; 1991: 713-19
- 13) Silverman WA. *The optimistic bias favoring medical action.* *Controlled Clinical Trials* 1991; 12: 557-9
- 14) Chapman RW & al. *Liver transplantation for acute hepatic failure.* *Lancet* 1990; 335: 32-5
- 15) Bernuau J & al; O'Grady J & al; Elias E & Neuberger J; Bismuth H & Samuel D. *Transplantation for fulminant hepatic failure (letters).* *Lancet* 1990; 335: 407-9
- 16) Byar DP & al. *Design considerations for AIDS trials.* *N Engl J Med* 1990; 323: 1343-8.



MINISTERO DELLA SANITÀ
DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE
DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

*bollettino
d'informazione
sui farmaci*



COME PRESCRIVERE

Prescrizione di farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate

Sono pervenuti al Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza numerosi quesiti relativi alla prescrivibilità di medicinali per indicazioni diverse rispetto a quelle autorizzate. Di seguito è riportata la risposta di esperti.

Invitiamo i lettori a prestare particolare attenzione vista la delicatezza del problema dibattuto e avendo presenti i risvolti clinici e le responsabilità medico-legali sollevati.

Le indicazioni terapeutiche di un farmaco, così come le controindicazioni, le interazioni, le avvertenze, la posologia, le modalità di somministrazione ed altri elementi necessari per assicurarne un impiego efficace e sicuro, sono fissati da enti regolatori dopo adeguata valutazione dei risultati di studi clinici in precedenza attuati. Tali elementi sono riportati nella scheda tecnica di un farmaco, approvata con decreto di registrazione ministeriale.

E' possibile l'utilizzo di un farmaco al di fuori delle indicazioni autorizzate? Questa materia costituisce uno degli argomenti sui quali più frequentemente medici e legali confrontano le loro doti dialettiche; obiettivamente, non è facile individuare una soluzione valida per qualsiasi caso, anche perché gli articoli di legge sulla materia sono contraddetti da una procedura corrente talvolta non rispettosa degli stessi.

La normativa vigente: obbligo di attenersi alle indicazioni autorizzate

La necessità che la prescrizione di un farmaco sia correlata alle indicazioni terapeutiche, riconosciute ufficialmente all'atto della registrazione e autorizzazione alla commerciabilità, è stata più volte ribadita da leggi, decreti e circolari.

Il Decreto Ministeriale 26 febbraio 1985 – oltre a sottolineare che l'informazione scientifica deve proporsi di far conoscere periodicamente agli operatori sanitari le caratteristiche e le proprietà dei medicinali, al fine di assicurare il loro impiego in modo scientifico nelle indicazioni e patologie appropriate – stabilisce che tale informazione *“non deve dare un peculiare risalto ad una indicazione terapeutica secondaria del farmaco, la cui evidenziazione possa indurre il medico a prescrivere le specialità al di fuori dell'ambito delle indicazioni terapeutiche approvate dal Ministero della Sanità”*.

Una circolare del Ministero della Sanità – Direzione Generale del Servizio Farmaceutico – del 23 maggio 1988 (n. 800.4.MON/115) riporta, tra l'altro: *“Risulta allo scrivente che, talora, i medici (anche al di fuori degli ambienti ospedalieri) prescrivono specialità medicinali per il trattamento di patologie non comprese nelle indicazioni terapeutiche per le quali i prodotti sono stati valutati sotto il profilo tecnico e, quindi, registrati da questo*



Ministero. E' del tutto evidente che comportamenti di tal genere possono costituire un serio pericolo per la salute pubblica, minando alla base le norme che affidano all'autorità sanitaria il compito di verificare preventivamente l'efficacia e la sicurezza dell'impiego terapeutico di ogni farmaco".

L'articolo 3 del Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, coordinato con la Legge di conversione 8 aprile 1998, n. 94, afferma al comma 1: *"Il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità".*

L'ampliamento delle indicazioni

Può tuttavia verificarsi che farmaci ufficialmente autorizzati per determinate indicazioni si dimostrino, successivamente, efficaci nel trattamento di altre condizioni patologiche. Esempi di questo tipo sono piuttosto frequenti in medicina. Di norma, compete all'azienda farmaceutica titolare della specialità medicinale richiedere all'autorità sanitaria competente l'ampliamento delle indicazioni, allegando la documentazione scientifica probatoria. Talvolta, per svariati motivi, tale estensione non interessa o non è ritenuta opportuna. Talora, all'interno di classi omogenee di farmaci (ad esempio, ACE-inibitori, statine, ecc.), si evidenzia che un determinato principio attivo presenta una specifica efficacia in una particolare patologia, e ciò in seguito a studi clinici correttamente condotti. Di conseguenza, per tale medicinale potrà essere richiesta e concessa un'indicazione aggiuntiva, che peraltro, nonostante un'indubbia affinità di classe, sarebbe scorretto estendere automaticamente, in base ad una proprietà transitiva, all'intera categoria omogenea (Vedi tabella 1).

Possibilità e modalità di prescrizione per indicazioni non autorizzate

L'utilizzo di un farmaco per indicazioni non autorizzate è tuttavia possibile nel rispetto di alcune norme, che di seguito si riportano.

Secondo il comma 2 dell'articolo 3 del Decreto Legge 17 febbraio 1998, n. 23, coordinato con la Legge di conversione 8 aprile 1998, n. 94, *"in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purchè tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale"* (vedi pagina 39). In nessun caso, tuttavia, il ricorso del medico alla modalità prescrittiva prevista da questo comma 2 dell'art. 3 appena citato, può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione di medicinali a carico del SSN.



Una seconda modalità per poter utilizzare un medicinale per un'indicazione non autorizzata è quella prevista dal D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648. L'articolo 1 comma 4 di tale Legge prevede che *"qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN, a partire dal 1° gennaio 1997,*

- *i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri stati ma non sul territorio nazionale;*
- *i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;*
- *i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata", purchè inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla CUF conformemente alle procedure e ai criteri adottati dalla stessa.*

In pratica, l'autorizzazione è concessa dopo attenta valutazione della documentazione a supporto della richiesta, che deve riportare *"informazioni concernenti:*

- *il tipo e la gravità della patologia da trattare;*
- *l'inesistenza di valide alternative terapeutiche;*
- *il numero di soggetti interessati al trattamento;*
- *il follow-up;*
- *il completamento favorevole di studi clinici di fase 1 e 2;*
- *l'ammontare previsto della spesa derivante dall'impiego proposto;*
- *lo stato autorizzativo del medicinale in Italia ed in altri Paesi, con indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice (Provvedimento Ministero Sanità 17.1.1997, art. 2, in GU 30.1.1997).*

Una volta che i medicinali appartenenti ad una delle tre categorie sopracitate abbiano ricevuto l'approvazione all'impiego da parte della CUF, restano iscritti nell'apposito elenco per un periodo di tempo che non può eccedere i dodici mesi, salvo eventuali proroghe stabilite dalla CUF stessa sulla base del permanere delle esigenze che ne motivarono l'inserimento nell'elenco stesso. Il medico li deve prescrivere nel rispetto delle condizioni per ciascuno di essi indicate nel relativo provvedimento di inserimento nell'elenco, dichiarando sulla ricetta l'assunzione di responsabilità del trattamento; deve inoltre disporre del *"consenso informato del paziente, dal quale risulti che il paziente stesso è consapevole degli aspetti relativi alla mancata valutazione del medicinale da parte del Ministero della Sanità ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia"* (Provvedimento Ministero Sanità 17.1.1997, art. 5, in GU 30.1.1997).

Difficoltà burocratiche o tutela del prescrittore (e del paziente)?

I due percorsi descritti per la prescrizione di medicinali la cui indicazione non sia stata preventivamente autorizzata dall'autorità sanitaria centrale possono apparire piuttosto complessi, ma sono gli unici in grado di garantire il medico in caso di utilizzo di prodotti per condizioni non comprese all'atto della registrazione e non riportate nella scheda tecnica. Diversamente, qualsiasi conseguenza indesiderata derivasse al paziente da un impiego non autorizzato di un medicinale ricadrebbe esclusivamente sotto la responsabilità del medico



prescrittore, anche agli effetti penali. Con ciò si vuole sottolineare che le responsabilità sono ben maggiori rispetto a quelle cui il medico è esposto quando utilizza un farmaco in conformità alle indicazioni terapeutiche contenute in un decreto ministeriale. E' vero che il provvedimento di immissione in commercio di un medicinale non esclude per esso altre proprietà ed altre possibili finalità terapeutiche, ma è altrettanto vero che è sul medico che lo prescrive al di fuori delle indicazioni approvate che incombe la prova della terapeuticità e della sicurezza d'impiego.

Inoltre, si deve sempre tener presente che non si possono riversare sulla casa produttrice responsabilità civili o penali qualora un farmaco non sia utilizzato secondo le direttive contenute nella scheda tecnica.

Un ulteriore vincolo

Quanto è stato riportato vale per tutti i medicinali autorizzati al commercio. Per i farmaci inclusi nelle fasce A o B del Prontuario Terapeutico del SSN, per quanto concerne la loro rimborsabilità, va ricordato un ulteriore vincolo. Infatti, essa può attuarsi a condizione che tali farmaci siano prescritti conformemente alle condizioni e alle limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco, *indicazioni comprese*.

Non possono pertanto ricadere sul SSN le conseguenze di libere scelte individuali circa il trattamento terapeutico preferito, anche perché ciò disconoscerebbe il ruolo e le responsabilità che competono allo Stato, attraverso gli organi tecnico-scientifici della sanità, con riguardo alla sperimentazione e alla certificazione di efficacia e di non nocività, delle sostanze farmaceutiche e del loro impiego terapeutico a tutela della salute pubblica (Sentenza Corte Costituzionale n. 185, 1998). Ne consegue che, qualora risulti che un medico abbia ricettato un medicinale senza osservare tali condizioni e limitazioni, è tenuto a rimborsarlo alla Azienda sanitaria di competenza (art. 1, comma 4, D.L. 17 febbraio 1998, n. 23, coordinato con la legge di conversione 8 aprile 1998). Ovviamente, il medico non può rivalersi nei confronti dell'assistito a cui ha prescritto il farmaco richiedendogli il rimborso.

Tabella 1 - Indicazioni autorizzate degli ACE-inibitori in Italia al 31 dicembre 1998

Farmaco	Numero di confezioni	Ipertensione	Scompenso	Post-infarto	Nefropatia diabetica
<i>Benazepril</i>	8	✓	✓		
<i>Captopril</i>	8	✓	✓	✓	✓
<i>Cilazapril</i>	4	✓			
<i>Delapril</i>	5	✓	✓		
<i>Enalapril</i>	12	✓	✓		
<i>Fosinopril</i>	6	✓	✓		
<i>Lisinopril</i>	9	✓	✓	✓	



Moexipril	2	✓			
Perindopril	2	✓			
Quinapril	11	✓	✓		
Ramipril	11	✓	✓	✓	
Spirapril	1	✓			
Trandolapril	6	✓			
Totale	85	13	8	3	1

Si osservi la situazione dei 13 ACE-inibitori in commercio in Italia. Tutti sono autorizzati per il trattamento dell'ipertensione, otto per il trattamento dello scompenso, tre per il trattamento dopo infarto miocardico e solo uno per il trattamento della nefropatia diabetica.

Questo disomogeneo ventaglio di indicazioni non è ovviamente una peculiarità della situazione autorizzativa italiana, in quanto, ovunque, l'approvazione dell'indicazione al trattamento di una determinata patologia non viene concessa per meriti di classe secondo la proprietà transitiva (siccome A è indicato per il trattamento della patologia X, anche B, che appartiene alla stessa classe terapeutica, è in grado di curare la patologia X), ma in seguito alla dimostrazione che quella singola molecola è in grado di curare la patologia per cui si chiede l'indicazione.

Nel Regno Unito, per esempio, la situazione è del tutto sovrapponibile a quella italiana; sono infatti autorizzati dieci ACE-inibitori, di cui tutti e dieci possono essere prescritti per il trattamento dell'ipertensione, otto anche per il trattamento dello scompenso, quattro anche per il trattamento dopo infarto miocardico e due nella nefropatia diabetica.

Quelli di seguito riportati sono alcuni esempi di farmaci di cui è noto l'impiego per indicazioni cliniche non contenute nella loro scheda tecnica, e ciò non solo in Italia, ma in tutti i paesi che ne costituiscono il mercato.

CLONIDINA. L'indicazione clinica di questo principio attivo nelle varie formulazioni approvate è "tutte le forme di ipertensione arteriosa". Ma la clonidina è anche il farmaco più utilizzato in Italia e nel mondo per ridurre intensità e durata dei sintomi d'astinenza da oppiacei e da oppioidi, il tutto sostenuto da una letteratura scientifica vastissima e obiettivamente inoppugnabile. Oggi esistono altre molecole con meccanismo di azione simile a quello della clonidina, come la lofexidina; ma, verosimilmente, in attesa dell'approvazione di un farmaco più specifico, non si è voluta modificare l'immagine originale della clonidina come ipotensivo, nonostante sia utilizzata in tutto il mondo negli eroinomani da oltre 25 anni. Il medico che somministra la clonidina per una disassuefazione dall'eroina ha sicuramente ottenuto preventivamente dal paziente un dettagliato consenso informato – nella stragrande



maggioranza dei casi non scritto - su effetti e rischi connessi all'intervento terapeutico; ma solo casualmente al paziente verrà riferito che la disassuefazione da oppiacei è un'indicazione non inclusa nella scheda tecnica della clonidina.

ANTIPILETTICI. Gli antiepilettici utilizzati come stabilizzanti del tono dell'umore. Anche in questo caso la letteratura sull'argomento è ricchissima e le evidenze di efficacia di diversi principi attivi sono tali da soddisfare il clinico e il biostatistico più esigenti. Ma soltanto la carbamazepina comprende la "mania" fra le sue indicazioni. Poiché la mania come entità nosologica separata dal disturbo bipolare grave non è conosciuta, per estrapolazione si può considerare la carbamazepina come uno stabilizzante del tono dell'umore. Altri antiepilettici largamente utilizzati da diversi anni nella pratica clinica come stabilizzanti del tono dell'umore, quali l'acido valproico e la gabapentina, non prevedono indicazioni cliniche al di fuori dell'epilessia. Di recente anche la lamotrigina è stata utilizzata nei pazienti bipolari.

Ciò premesso, va sottolineato che se per alcuni antiepilettici esiste una letteratura basata su studi clinici controllati, altri sono utilizzati dallo psichiatra solo per analogia con l'azione stabilizzante della carbamazepina o dell'acido valproico. Anche nel caso degli antiepilettici sono immaginabili frequenti omissioni non dolose nell'informazione data al paziente riguardo alla scheda tecnica del farmaco. Esiste comunque sempre il problema che riguarda le responsabilità civili, amministrative e penali del medico che prescrive un farmaco per un'indicazione non approvata dal ministero.

CLOZAPINA. Un caso particolare si configura se l'impiego di un farmaco è regolato, ai fini della rimborsabilità, da una nota ministeriale limitativa; infatti in questo caso non è (o non dovrebbe essere...) possibile la prescrizione a carico del SSN, ma risulta anche più problematica la prescrizione al di fuori delle indicazioni cliniche approvate. E' il caso della clozapina, un antipsicotico praticamente privo di effetti collaterali di tipo extrapiramidale, il cui impiego clinico è limitato alla schizofrenia sia dal decreto ministeriale che dalla nota limitativa. Ma si tratta anche dell'unico farmaco per il quale esistono evidenze obbiettive di efficacia nelle psicosi in pazienti parkinsoniani, sia spontanee che connesse all'uso di levodopa o altri dopamino-mimetici. Questa peculiarità è connessa con la mancanza di effetti extrapiramidali della clozapina. Il farmaco ha un prezzo non indifferente; ma, al di là del prezzo, ha una sua tossicità, soprattutto a carico del sistema emopoietico, che di per sé ne limita l'uso ai casi di schizofrenia resistenti ai neurolettici classici. Quanti medici lo prescriveranno ad un parkinsoniano sapendo che il prezzo sarà a carico del paziente e che, verosimilmente, potrebbe dover rispondere in prima persona dell'agranulocitosi del paziente stesso in termini di "danno grave"? Perché la casa produttrice non richiede l'estensione delle indicazioni cliniche?



FARMACOECONOMIA

Dati di spesa e consumi farmaceutici

Tab. 1 – Spesa farmaceutica in Italia 1997-1998: dati di vendita (in miliardi di lire)

Classe	1997 Spesa lorda	Incidenza %	1998 Spesa lorda	Incidenza %	Variazione % 98vs97
A	13.949	58,9	15.487	60,3	+11,0
B	1.430	6,0	1.543	6,0	+7,9
<u>A+B</u>	<u>15.379</u>	<u>65,0</u>	<u>17.030</u>	<u>66,4</u>	<u>+10,7</u>
C: obbligo di prescrizione	4.975	21,0	5.269	20,5	+5,9
C: senza obbligo di prescrizione	1.397	5,9	1.371	5,3	-1,9
C: farmaci da banco	1.922	8,1	1.994	7,8	+3,7
<u>Totale C</u>	<u>8.294</u>	<u>35,0</u>	<u>8.634</u>	<u>33,6</u>	<u>+4,1</u>
Totale generale	23.673	100,0	25.664	100,0	+8,4

In Italia, la spesa farmaceutica complessiva (pubblica + privata) è ammontata, nel 1997, a 23.673 miliardi di lire e, nel 1998, a 25.664 miliardi, con un incremento dell'8,4%.

In base ai dati rilevati nel biennio in esame, la distribuzione del mercato farmaceutico è la seguente:

- per farmaci identificati come essenziali e per malattie croniche, inclusi in classe A del Prontuario terapeutico del SSN, la spesa, nel 1997, è stata di 13.949 miliardi, nel 1998, di 15.487 miliardi, con un incremento dell'11%;
- per farmaci diversi dai precedenti ma di rilevante interesse terapeutico, classificati in classe B, la spesa nel 1997 è stata di 1.430 miliardi, nel 1998 di 1.543 miliardi, con una variazione del + 7,9%;
- la spesa per farmaci aventi le caratteristiche definite precedentemente (A e B) è stata complessivamente di 15.379 miliardi nel 1997, rappresentando il 65% del mercato farmaceutico, e di 17.030 miliardi nel 1998 pari al 66,4% del mercato farmaceutico;
- i farmaci identificati come di fascia C hanno determinato, nel 1997, una spesa lorda totale di 8.294 miliardi, pari al 35% della spesa farmaceutica totale, e, nel 1998, di 8.634 miliardi, pari al 33,6% della spesa totale.



- tra i farmaci di classe C, quelli che necessitano di prescrizione medica determinano una spesa di circa 5.000 miliardi/anno, i farmaci da banco quasi 2.000 miliardi/anno, i prodotti senza obbligo di prescrizione circa 1.300 miliardi/anno.

Tab. 2 - Spesa farmaceutica a carico del SSN 1997-1998 (in miliardi di lire)

	1997	1998	Variazione % 98 vs 97
Spesa lorda	14.104	15.375	+9,0
Ticket	1.460	1.570	+7,5
Sconto farmacie	538	602	+11,9
Spesa netta	12.106	13.203	+9,1
Numero di ricette	296 milioni	310 milioni	+4,7

Nel 1998, la spesa farmaceutica netta a carico del SSN è ammontata a 13.203 miliardi, con un incremento percentuale del 9,1% rispetto al 1997. La spesa pubblica netta deriva da quella lorda* decurtata degli importi del ticket (1.570 miliardi nel 1998) e della quota di sconto che le farmacie praticano al SSN (602 miliardi nel 1998).

Il numero di ricette è aumentato di 14 milioni, passando da 296 milioni del 1997 a 310 milioni nel 1998, con un aumento percentuale del 4,7%.

Per l'assistenza farmaceutica, la Legge Finanziaria 1998 aveva fissato un tetto di spesa di 12.200 miliardi, che pertanto è stato superato di circa 1.000 miliardi.

*La spesa lorda per farmaci a carico del SSN appare inferiore di circa il 10% rispetto a quella per farmaci delle classi A e B riportata in Tabella 1; il valore è plausibile e corrisponde alla quota di farmaci che, pur a carico totale o parziale dello Stato, sono acquistati direttamente dai cittadini.

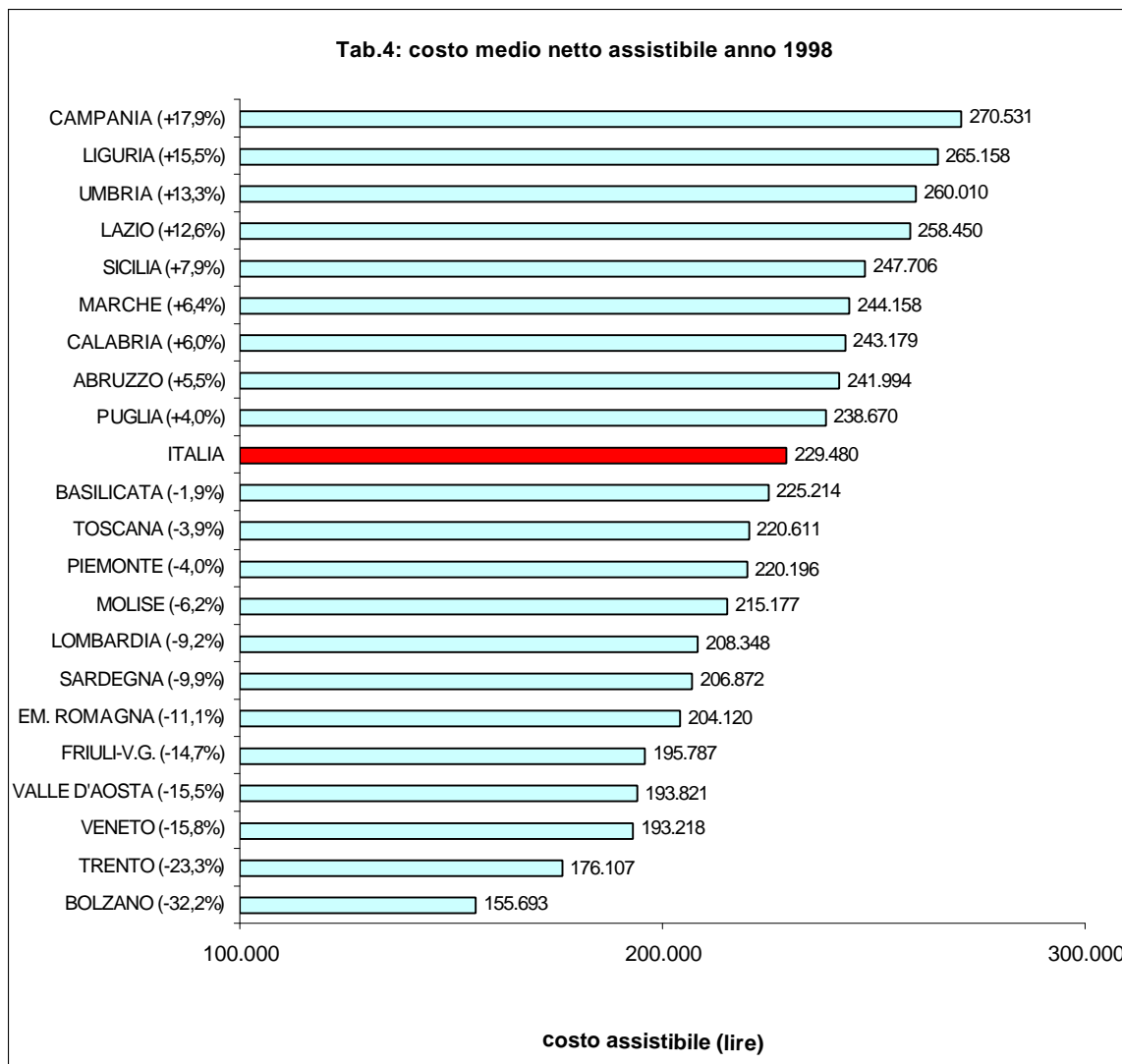
Tab. 3 - Spesa farmaceutica netta 1998 distribuita per Regioni e Province autonome (in miliardi di lire).

Regioni	Popolazione residente	Spesa 1998	Incidenza %
LOMBARDIA	8.974.178	1.870	14,2
CAMPANIA	5.804.574	1.570	11,9
LAZIO	5.231.934	1.352	10,2
SICILIA	5.106.740	1.265	9,6
PUGLIA	4.091.594	977	7,4
PIEMONTE	4.291.783	945	7,2
VENETO	4.463.166	862	6,5
EMILIA ROMAGNA	3.943.105	805	6,1
TOSCANA	3.525.470	778	5,9



CALABRIA	2.072.739	504	3,8
LIGURIA	1.645.272	436	3,3
MARCHE	1.449.123	354	2,7
SARDEGNA	1.662.294	344	2,6
ABRUZZO	1.274.520	308	2,3
FRIULI V. G.	1.184.614	232	1,8
UMBRIA	830.693	216	1,6
BASILICATA	609.884	137	1,0
TRENTO	465.945	82	0,6
MOLISE	330.169	71	0,5
BOLZANO	456.264	71	0,5
VALLE D'AOSTA	119.455	23	0,2
ITALIA	57.533.516	13.203	100,0

La Tabella evidenzia la spesa farmaceutica netta nazionale distribuita nella spesa di fatto registrata nelle singole Regioni e nelle Province autonome di Trento e di Bolzano. Oltre che in valore assoluto, tale spesa è riportata in valore percentuale di ogni unità territoriale sulla spesa totale.



Tab. 4 - Costo medio netto assistibile anno 1998

Nella Tabella 4 è riportato il costo medio netto assistibile per farmaci a carico del SSN, registrato nel 1998 in Italia, nelle Regioni e nelle Province autonome di Trento e Bolzano. Tale indice si ottiene dividendo la spesa netta nazionale e quella in ogni entità territoriale per il numero dei residenti, senza entrare nel merito di possibili variabili (socio-economiche, demografiche o di altro tipo) all'origine delle differenze.

Rispetto al costo medio assistibile nazionale (lire 229.480), Veneto, Valle d'Aosta e Friuli-Venezia Giulia presentano valori minori di circa il 15%; Emilia-Romagna, Sardegna e Lombardia, del 9-11%; i valori più bassi si registrano nelle Province di Trento (-23,3%) e di Bolzano (-32,2%). Viceversa, sempre rispetto al costo medio assistibile nazionale, Lazio (+12,6%), Umbria (+13,3%), Liguria (+15,5%) e Campania (+17,9%) presentano valori superiori e progressivamente crescenti.



Tab. 5 - Confronto tra spesa presunta e spesa reale nelle Regioni e Province autonome (in miliardi di lire).

Regioni	Popolazione residente	Spesa netta SSN 1998		Differenza	
		Presunta rispetto al tetto (*)	Reale	Assoluta	%
BOLZANO	456.264	97	71	-26	-26,6
TRENTO	465.945	99	82	-17	-17,0
VENETO	4.463.166	946	862	-84	-8,9
VALLE D'AOSTA	119.455	25	23	-2	-8,6
FRIULI V. G.	1.184.614	251	232	-19	-7,7
EMILIA ROMAGNA	3.943.105	836	805	-31	-3,7
SARDEGNA	1.662.294	352	344	-9	-2,4
LOMBARDIA	8.974.178	1.903	1.870	-33	-1,7
MOLISE	330.169	70	71	+1	+1,5
PIEMONTE	4.291.783	910	945	+35	+3,8
TOSCANA	3.525.470	748	778	+30	+4,0
BASILICATA	609.884	129	137	+8	+6,2
PUGLIA	4.091.594	868	977	+109	+12,6
ABRUZZO	1.274.520	270	308	+38	+14,1
CALABRIA	2.072.739	440	504	+65	+14,7
MARCHE	1.449.123	307	354	+47	+15,1
SICILIA	5.106.740	1.083	1.265	+182	+16,8
LAZIO	5.231.934	1.109	1.352	+243	+21,9
UMBRIA	830.693	176	216	+40	+22,6
LIGURIA	1.645.272	349	436	+87	+25,0
CAMPANIA	5.804.574	1.231	1.570	+339	+27,6
ITALIA	57.533.516	12.200	13.203	1.003	+8,2

(*) costo per residente utilizzato per calcolare il tetto: £ 212.050 (12.200 MLD/57.533.516)

Per l'assistenza farmaceutica, era stato fissato dalla Legge Finanziaria 1998 un tetto di spesa di 12.200 miliardi, per cui il costo medio netto per assistibile avrebbe dovuto essere lire 212.050 (12.200 miliardi/ 57.533.516 ab.). Moltiplicando questo valore per il numero dei residenti delle singole Regioni e delle Province di Trento e Bolzano, si ottiene la spesa presunta di ogni Regione, confrontabile con la spesa che di fatto si è registrata. Si osserva così che, mentre in alcune Regioni (Veneto, Lombardia, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-



Romagna, Sardegna) e nelle due Province la spesa farmaceutica è inferiore rispetto al tetto prefissato, in tutte le altre risulta superiore, con valori percentualmente crescenti da +5% del Molise, ... a +15% delle Marche, ... fino a + 21,9%, + 22,6%, +25% e +27,6% rispettivamente di Lazio, Umbria, Liguria e Campania.

Tab. 6 - Simulazione della spesa netta a carico del SSN nel 1998 sulla base del costo netto per assistibile registrato in ogni singola Regione e Provincia autonoma

Regioni	Popolazione residente	Costo assistibile	Spesa in miliardi simulata a carico del SSN		
			Assoluta nazionale	Differenza rispetto al tetto di spesa	
				Assoluta	%
BOLZANO	456.264	155.693	8.958	-3.242	-26,6
TRENTO	465.945	176.107	10.132	-2.068	-17,0
VENETO	4.463.166	193.218	11.117	-1.083	-8,9
VALLE D'AOSTA	119.455	193.821	11.151	-1.049	-8,6
FRIULI V. G.	1.184.614	195.787	11.264	-936	-7,7
EMILIA ROMAGNA	3.943.105	204.120	11.744	-456	-3,7
SARDEGNA	1.662.294	206.872	11.902	-298	-2,4
LOMBARDIA	8.974.178	208.348	11.987	-213	-1,7
MOLISE	330.169	215.177	12.380	+180	+1,5
PIEMONTE	4.291.783	220.196	12.669	+469	+3,8
TOSCANA	3.525.470	220.611	12.693	+493	+4,0
BASILICATA	609.884	225.214	12.957	+757	+6,2
PUGLIA	4.091.594	238.670	13.732	+1.532	+12,6
ABRUZZO	1.274.520	241.994	13.923	+1.723	+14,1
CALABRIA	2.072.739	243.179	13.991	+1.791	+14,7
MARCHE	1.449.123	244.158	14.047	+1.847	+15,1
SICILIA	5.106.740	247.706	14.251	+2.051	+16,8
LAZIO	5.231.934	258.450	14.870	+2.670	+21,9
UMBRIA	830.693	260.010	14.959	+2.759	+22,6
LIGURIA	1.645.272	265.158	15.255	+3.055	+25,0
CAMPANIA	5.804.574	270.531	15.565	+3.365	+27,6
ITALIA	57.533.516	229.480	13.203	+1.003	+8,2



Ipotesizzando che il costo medio netto per assistibile di ogni Regione o Provincia autonoma sia assunto ed esteso a livello nazionale (in altri termini, che ogni specifico valore territoriale sia applicato a tutta la popolazione italiana), si ottengono stime di spesa farmaceutica a carico del SSN che, pur non essendo realistiche, sono esemplificative e quantificano in modo immediato la ricaduta a livello nazionale delle differenze tra indici di spesa osservati nelle Regioni e Province autonome.

Se, ad esempio, su tutto il territorio nazionale si fosse registrato il costo medio netto per assistibile di Bolzano o di Trento o del Veneto o del ... si sarebbe registrata in Italia nel 1998 una spesa farmaceutica inferiore al tetto prefissato (12.200 miliardi) rispettivamente di 3.242 miliardi, 2.068 miliardi, 1.083 miliardi ...

Viceversa, se a livello nazionale il costo medio netto assistibile fosse stato quello di Campania o Liguria o Umbria o Lazio o Sicilia, la spesa farmaceutica avrebbe superato il tetto prefissato rispettivamente di 3.365, 3.055, 2.759, 2.670, 2.051 miliardi.

Tab. 7 - Primi 15 gruppi terapeutici in ordine decrescente di spesa nel 1998 (in miliardi di lire)

	Gruppi terapeutici	Spesa 1998	Incidenza	
			%	Cumulativa
1	Antibatterici beta-lattamici: cefalosporine, monobattami, carbapenemi	1.159	6,82	6,82
2	Calcio-antagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare (derivati diidropiridinici)	1.076	6,33	13,14
3	Antiulcera peptica	1.066	6,27	19,41
4	ACE-inibitori, non in associazione	1.027	6,04	25,44
5	Farmaci antiinfiammatori ed antireumatici, non steroidei	809	4,75	30,20
6	ACE-inibitori in associazione con diuretici	797	4,69	34,88
7	Macrolidi e lincosamidi	654	3,84	38,73
8	Sostanze ad azione immunostimolante (interferoni, fattori di stimolazione delle colonie)	559	3,28	42,01
9	Ipocholesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti	515	3,03	45,04
10	Antibatterici beta-lattamici: penicilline	499	2,94	47,97
11	Vasodilatatori usati nelle malattie cardiache (nitrati)	428	2,52	50,49
12	Altri antiasmatici per aerosol (glicocorticoidi, anticolinergici, sostanze antiallergiche)	417	2,45	52,94
13	Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna	375	2,21	55,15
14	Adrenergici per aerosol	356	2,09	57,24



15	Ormoni e sostanze correlate (relina, progestinici)	345	2,03	59,27
	Totale primi 15 gruppi terapeutici	10.083	59,27	

La Tabella evidenzia i primi 15 gruppi terapeutici che hanno determinato, negli anni 1997 e 1998, il maggiore fatturato. La spesa lorda riportata corrisponde ai dati di vendita (quota a carico del SSN + quota per acquisto diretto).

Gli Antibatterici beta-lattamici (escluse le penicilline) occupano il primo posto della graduatoria, con una spesa lorda di oltre 1.100 miliardi (6,8% della spesa lorda totale), seguiti dai gruppi dei Calcio-antagonisti diidropiridinici, Antiulcera peptica, ACE-inibitori non in associazione, ciascuno con una spesa lorda di oltre 1.000 miliardi (6% circa della spesa totale), dagli Antinfiammatori non steroidei e dagli ACE-inibitori associati a diuretici, ciascuno con una spesa indotta di circa 800 miliardi (4,7% della spesa totale), e così via.

Tab. 8 - Primi 15 gruppi terapeutici in ordine di aumento assoluto di spesa nel 1998 vs 1997

	Descrizione	Spesa 1997	Spesa 1998	Differenza	
				Assoluta	%
1	<i>Ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti</i>	378	515	+ 137	+ 36,2
2	<i>Antagonisti dell'angiotensina II</i>	115	242	+ 127	+ 110,7
3	<i>Antiasmatici per aerosol (glucocorticoidi, anticolinergici, antiallergici)</i>	311	417	+ 106	+ 34,1
4	<i>Adrenergici per aerosol</i>	277	356	+ 79	+ 28,7
5	<i>Macrolidi e lincosamidi</i>	583	654	+ 71	+ 12,2
6	<i>Antagonisti dell'angiotensina II in associazione con diuretici</i>	9	67	+ 58	+ 663,7
7	<i>Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna</i>	320	375	+ 55	+ 17,3
8	<i>Calcio antagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare</i>	1.024	1.076	+ 53	+ 5,1
9	<i>Antitrombotici</i>	254	306	+ 52	+ 20,5
10	<i>Antipsicotici</i>	155	204	+ 49	+ 31,8
11	<i>Farmaci antiinfiammatori ed antireumatici, non steroidei</i>	762	809	+ 46	+ 6,1
12	<i>ACE-inibitori in associazione con diuretici</i>	753	797	+ 45	+ 5,9



13	ACE-inibitori, non in associazione	984	1.027	+ 42	+ 4,3
14	Ormoni ipotalamici (octreotide/lanreotide)	88	126	+ 39	+ 43,9
15	Eritropoietina	181	219	+ 38	+ 21,0

Nella tabella sono riportati i primi 15 gruppi terapeutici in ordine decrescente di aumento assoluto di spesa lorda nel 1998 rispetto all'anno precedente. Tale spesa corrisponde ai dati di vendita (quota a carico del SSN + quota per eventuali acquisti diretti). La Tabella riporta inoltre l'aumento percentuale di spesa di ogni singolo gruppo terapeutico nel 1998 vs il 1997. Dall'analisi comparativa dei dati si osserva che l'incremento maggiore di spesa si verifica nei gruppi: Ipocolesterolemizzanti ed Ipotrigliceridemizzanti e Antagonisti dell'angiotensina II (sartani), aumentati rispettivamente di 137 e di 127 miliardi rispetto all'anno precedente; aumenti significativi si osservano anche nei gruppi Antiasmatici per aerosol (106 miliardi), Adrenergici per aerosol (79 miliardi), ecc.

Tab. 9 - Primi 50 principi attivi di classe A e B in ordine decrescente di spesa nel 1998 (in miliardi di lire)

	Principio attivo	spesa 1997	Incidenza %	spesa 1998	Incidenza		Differenza 98 vs97	
					%	Cumulativa	Assoluta	%
1	Ranitidina	434	2,83	402	2,36	2,36	-32	-7,4
2	Amlodipina	369	2,41	388	2,28	4,65	19	+5,2
3	Enalapril	348	2,27	366	2,15	6,80	18	+5,2
4	Omeprazolo	367	2,39	365	2,14	8,94	-2	-0,5
5	Nitroglicerina	311	2,03	325	1,91	10,85	15	+4,7
6	Nimesulide	291	1,90	319	1,87	12,73	28	+9,6
7	Claritromicina	213	1,39	290	1,70	14,43	77	+35,9
8	Ceftriaxone	294	1,92	286	1,68	16,11	-8	-2,6
9	Amoxicillina + Acido Clavulanico	207	1,35	238	1,40	17,51	30	+14,7
10	Enalapril + I droclorotiazide	231	1,51	237	1,39	18,90	6	+2,5
11	Simvastatina	187	1,22	219	1,29	20,19	32	+17,2
12	Eritropoietina	181	1,18	208	1,22	21,41	27	+14,8
13	Nifedipina	213	1,39	206	1,21	22,62	-7	-3,5
14	Somatropina	167	1,09	190	1,12	23,74	23	+13,9



15	Ciclosporina	169	1,10	183	1,08	24,82	15	+8,7
16	Finasteride	183	1,19	179	1,05	25,87	-4	-1,9
17	Cisapride	160	1,04	174	1,02	26,89	14	+9,0
18	Doxazosin	144	0,94	174	1,02	27,91	30	+20,9
19	Azitromicina	182	1,19	171	1,00	28,92	-12	-6,3
20	Losartan	115	0,75	162	0,95	29,87	47	+41,1
21	Fluticasone	86	0,56	160	0,94	30,81	74	+85,1
22	Ceftazidima	167	1,09	149	0,88	31,69	-19	-11,1
23	Captoprile + Idroclorotiazide	167	1,09	148	0,87	32,55	-20	-11,8
24	Ciprofloxacina	136	0,89	146	0,86	33,41	10	+7,7
25	Lacidipina	128	0,84	145	0,85	34,27	17	+13,3
26	Salmeterolo	92	0,60	145	0,85	35,12	53	+57,6
27	Leuprorelina	137	0,89	144	0,85	35,97	7	+5,4
28	Fosinopriole	148	0,97	141	0,83	36,79	-7	-4,9
29	Aciclovir	120	0,78	138	0,81	37,61	18	+15,3
30	Cefonicid	126	0,82	131	0,77	38,38	5	+4,2
31	Fosinopriole + Idroclorotiazide	115	0,75	129	0,76	39,13	13	+11,6
32	Beclometasone	103	0,67	126	0,74	39,87	23	+22,6
33	Gestodene + Ethinilestradiolo	136	0,89	124	0,73	40,60	-12	--8,9
34	Ticlopidina	100	0,65	124	0,73	41,33	24	+23,9
35	Diltiazem	111	0,73	123	0,72	42,05	12	+10,5
36	Acido Ursodesossicolico	116	0,76	120	0,70	42,75	4	+3,4
37	Interferon Alfa-2B Ricombinante	116	0,76	118	0,69	43,45	2	+1,8
38	Cefixima	109	0,71	118	0,69	44,14	9	+8,0
39	Amoxicillina	110	0,72	117	0,69	44,83	7	+6,3
40	Lisinopriole	110	0,72	116	0,68	45,51	6	+5,8
41	Triptorelina	106	0,69	113	0,66	46,17	6	+5,8
42	Perindopriole	100	0,65	111	0,65	46,82	11	+10,9
43	Fluconazolo	107	0,70	110	0,64	47,47	3	+2,5
44	Felodipina	99	0,64	107	0,63	48,10	9	+8,7
45	Eparina Calcica	96	0,63	107	0,63	48,73	11	+11,0
46	Atorvastatina	0	0,00	107	0,63	49,35	107	non val.



47	Formoterolo	93	0,61	106	0,62	49,98	13	+14,3
48	Urofollitropina	99	0,65	105	0,62	50,59	6	+5,9
49	Quinalaprile + Idroclorotiazide	97	0,63	101	0,59	51,19	4	+3,8
50	Isoosorbide Mononitrato	92	0,60	99	0,58	51,77	8	+8,5
	Totale primi 50	8.087	52,40	8.808	51,77	51,77	721	5,1

La Tabella evidenzia i primi 50 principi attivi che hanno determinato il maggiore fatturato in Italia nel 1998, il fatturato degli stessi nel 1997, e la differenza, assoluta (in miliardi di lire) e percentuale, tra i due valori nel biennio (ultima colonna a destra). La spesa lorda riportata corrisponde ai dati di vendita (quota a carico del SSN + quota per acquisto diretto). I principi attivi della Tabella corrispondono a specialità medicinali tutte classificate in classe A e B.

La Tabella inoltre riporta l'incidenza percentuale della spesa dei singoli principi attivi sulla spesa totale nel 1997 e 1998 e l'incidenza percentuale progressivamente cumulativa sulla spesa totale del 1998. Si sottolinea che i 50 principi attivi riportati in Tabella (su oltre 700 presenti in classe A e B) determinano quasi il 50% della spesa lorda totale.