



“COSI' E' SE VI PARE”

NOTA INFORMATIVA SUI FARMACI A CURA DELL'A.S.S. N. 1 “TRIESTINA”

FARMACI ME-TOO: quali sono realmente vantaggiosi?

Il termine me-too è ormai entrato nell'uso comune e si riferisce ad un medicinale che è strutturalmente molto simile ad un altro già noto.

L'eccessiva proliferazione di alcuni farmaci me-too che apportano solo minimi vantaggi o nessuno, in termini di innovazioni terapeutiche, potrebbe disorientare il medico stesso nella selezione della scelta terapeutica più adatta per il paziente.

Le considerazioni sul reale beneficio per la collettività dell'introduzione di farmaci me-too sono molto importanti. A questo scopo l'Osservatorio Nazionale del Consumo dei Medicinali (OsMed) ha monitorato alcuni principi attivi che non derivano da una modificazione strutturale, bensì dalla semplice selezione dell'enantiomero dalla soluzione racemica.

Semplificando, in una miscela racemica è presente una quantità analoga dei due enantiomeri (destrogiro e levogiro), che analogamente alla mano destra e sinistra, pur essendo strutturalmente uguali, sono l'uno l'immagine speculare dell'altro. Come abbiamo già evidenziato nel numero 7 l'esomeprazolo è per il 100% costituito dall'enantiomero levogiro dell'omeprazolo (S-omeprazolo); mentre l'omeprazolo è una miscela al 50% di S-omeprazolo e 50% di R-omeprazolo. Altri esempi sono costituiti dall'escitalopram, enantiomero della miscela racemica citalopram, dalla levocetirizina, enantiomero della miscela racemica cetirizina e dalla levofloxacina enantiomero della miscela racemica ofloxacina.

All'interno:

pag.3	ESCITALOPRAM: apporta vantaggi rilevanti rispetto al citalopram?
pag 5	LEVOCETIRIZINA: esistono vantaggi rilevanti rispetto alla cetirizina?
pag.7	LEVOFLOXACINA: un'opzione terapeutica di maggiore efficacia rispetto all'ofloxacina.
pag.8	PILLOLE SUI FARMACI - FARMACOVIGILANZA

Sono dette **enantiomeri**, due [molecole](#) identiche in tutto, salvo l'essere una l'immagine speculare dell'altra, non sovrapponibili tra loro.

Negli ultimi 20 anni le innovazioni tecnologiche e le procedure di sintesi chimica hanno reso più praticabile la sintesi degli enantiomeri singoli; le autorità regolatorie hanno via via richiesto che, quando i farmaci in via di sviluppo sono costituiti da una miscela racemica, l'industria produttrice valuti l'efficacia dei singoli enantiomeri e scelga, motivandolo quale commercializzare. Molti farmaci sono disponibili come miscele racemiche (atenololo, warfarin, atropina, fluoxetina, ketoprofene), altri come singoli enantiomeri (atorvastatina, salmeterolo, clopidogrel).

In alcuni casi gli enantiomeri recentemente messi in commercio non sono delle reali novità: sono semplicemente l'enantiomero attivo di miscele racemiche di provata efficacia clinica, il cui brevetto in scadenza ne riduce il valore commerciale.

In altri casi l'enantiomero rappresenta un reale miglioramento rispetto alla miscela racemica in termini di migliore efficacia, minore tossicità o profilo farmacocinetico più vantaggioso.

Va considerato infine che la commercializzazione di un singolo enantiomero, la cui miscela racemica è stata autorizzata, può essere approvata su una base di evidenze relativamente limitata, con pochi nuovi studi clinici.

Il problema è identificare quali siano le novità realmente utili.

L'OsMed ha analizzato i consumi dei farmaci: i risultati di questa analisi evidenziano come l'introduzione di un farmaco me-too possa determinare una espansione dei consumi, nella maggior parte dei casi non giustificata dalla produzione di un reale valore aggiunto al miglioramento della condizione patologica del paziente.

A maggior ragione nei casi in cui, la semplice selezione dell'enantiomero non equivale allo sviluppo di un farmaco in grado di agire su un nuovo target terapeutico di una malattia in precedenza scarsamente curabile.

I risultati dell'analisi evidenziano come l'introduzione dell'enantiomero in commercio abbia portato ad una crescita notevole dei consumi e che la somma dei consumi enantiomero e miscela racemica sia superiore al trend atteso della sola miscela racemica.

Il "Bollettino d'informazione sui farmaci" nel numero 5-6 del 2005 conclude:

Nella prospettiva di salvaguardare la sostenibilità economica del sistema sarebbe opportuno chiedersi se sia ragionevole utilizzare risorse per farmaci che non apportano avanzamenti tangibili per il paziente, invece di impiegarle a vantaggio di molecole concretamente innovative.

ESCITALOPRAM: apporta vantaggi rilevanti rispetto al citalopram?

Escitalopram e citalopram vs placebo

L'escitalopram, antidepressivo che appartiene alla classe degli inibitori selettivi del recupero di serotonina (SSRI) è l'enantiomero della miscela racemica citalopram, farmaco d'origine che ricopre dal '89 un ruolo di primo piano nella terapia antidepressiva come farmaco di prima scelta per la depressione maggiore in 75 paesi. A livello territoriale nel 2006 sono gli antidepressivi SSRI i farmaci SNC più diffusi.

L'efficacia del principio attivo escitalopram è stata inizialmente dimostrata nel trattamento della depressione maggiore, degli attacchi di panico e dell'ansia negli adulti contro placebo al pari del citalopram.

Quindi sia l'escitalopram che il citalopram hanno evidenziato di essere efficaci contro placebo.

Escitalopram vs citalopram

Depressione maggiore: 4 RCT hanno confrontato escitalopram (10-20 mg /die) contro citalopram (20-40 mg /die). Tre studi hanno avuto breve durata (2 mesi) arruolando un numero ristretto di pazienti (280, 469, 491), solo uno studio su 357 pazienti ha avuto una durata maggiore (8 mesi).

Tre di questi RCT non hanno dimostrato differenze nel punteggio medio della scala di depressione MADRS (indicatore principale). Un RCT della durata di soli 2 mesi ha rilevato una differenza statisticamente significativa della scala MADRS in favore dell'escitalopram, ma come riportato nei Pacchetti Informativi sui Farmaci (3/2006) l'entità di tale differenza è tuttavia trascurabile dal punto di vista clinico (2 punti su una scala di 60).

In tre RCT l'escitalopram ha mostrato un miglioramento di alcuni indicatori secondari (es. percentuali di pazienti in remissione e pazienti che rispondono al trattamento) rispetto alla miscela racemica; questi risultati richiedono tuttavia conferme, considerando la breve durata degli studi ed i limiti alle analisi statistiche utilizzate.

Attacchi di panico: Un RCT della durata di 10 settimane (366 pazienti) ha confrontato escitalopram vs citalopram e non ha rilevato differenze.

Dagli studi disponibili non sembrano evidenti differenze nella tollerabilità tra i due principi attivi. Tuttavia l'escitalopram presenta nuove indicazioni terapeutiche rispetto al citalopram.

Allo stato non ci sono sufficienti evidenze che l'escitalopram rappresenti una reale novità terapeutica rispetto al citalopram.

Cosa dicono altre riviste scientifiche?

Nei Pacchetti Informativi sui Farmaci 3/2006 si conclude:- “L’impiego dell’enantiomero puro non trova giustificazione quando esistono in commercio miscele racemiche di pari efficacia e tollerabilità, dimostrate dagli studi e dal prolungato utilizzo clinico”. A proposito del principio attivo escitalopram dichiara: “La sua introduzione sul mercato sembra legata a ragioni commerciali.”

L’Avvenire Medico, rivista ufficiale della FIMMG, nel numero 5/2007 riporta:” Sono rimborsabili gli isomeri (escitalopram, levocetirizina, esomeprazolo fra gli altri) che comportano differenze marginali rispetto alle molecole più datate. L’acquisizione di fette di mercato ottenuta da farmaci non realmente innovativi fa lievitare i costi, senza che migliori il livello di salute della popolazione. La prescrizione di molecole di seconda scelta -più costose- è infatti da preferire solo in caso di scarsa tollerabilità dei farmaci di comprovata efficacia.

Il Rapporto OsMed 2006: “Il fenomeno dei farmaci racemici rappresenta una operazione commerciale al fine di mantenere quote di mercato allo scadere del brevetto della miscela racemica”.

L’escitalopram è entrato in commercio nel 2003, un anno prima della scadenza brevettuale del citalopram, di cui è disponibile anche il prodotto equivalente.

Qual’è la pratica prescrittiva dei SSRI nell’ASS n.1?

ASS 1

ANNO 2006

Inibitori selettivi della serotonina

PRINCIPIO ATTIVO	DDD	% sul totale	N. PEZZI	N. ASSISTITI	COSTO SSN	Costo /DDD
N06AB05 - Paroxetina	772.158	37,8%	28.068	4.889	497.168	0,64
N06AB06 - Sertralina	483.150	23,6%	18.368	3.071	180.906	0,37
N06AB04 - Citalopram	348.762	17,1%	12.044	2.330	166.497	0,48
N06AB10 - Escitalopram	228.116	11,2%	7.165	1.442	201.144	0,88
N06AB03 - Fluoxetina	181.624	8,9%	7.122	1.102	71.038	0,39
N06AB08 - Fluvoxamina	30.855	1,5%	1.256	173	20.895	0,68

In neretto i principi attivi di cui è disponibile il farmaco equivalente.

LEVOCETIRIZINA: esistono vantaggi rilevanti rispetto alla cetirizina?

La levocetirizina è un antistaminico, enantiomero della cetirizina.

La levocetirizina è stata confrontata con la cetirizina in volontari sani per valutarne la dose efficace: 2,5 mg e 5 mg di enantiomero puro sono risultati efficaci quanto rispettivamente 5 e 10 mg della miscela racemica nel ridurre la risposta alla somministrazione endonasale e cutanea di istamina.

L'efficacia clinica della levocetirizina sulla rinite allergica stagionale o perenne è stata valutata in 20 studi RCT; la maggior parte contro placebo, alcuni verso altri antistaminici e nessuno verso cetirizina.

La levocetirizina è risultata più efficace del placebo e sostanzialmente efficace quanto gli altri antistaminici di confronto (loratadina 10 mg, desloratadina 5 mg, fexofenamina 180 mg) nel ridurre la sintomatologia della rinite, misurata con varie scale. Lo studio (RCT) di maggiori dimensioni verso un altro antistaminico (desloratadina 5 mg/die) riguarda 373 pazienti trattati per 2 giorni: in pratica entrambi gli antistaminici si sono dimostrati più efficaci del placebo nel ridurre i sintomi quali rinorrea, irritazione oculare, ecc...

In letteratura sono presenti sette RCT che valutano la levocetirizina sull'orticaria cronica, di cui cinque su volontari sani e solo due su pazienti. La somma dei pazienti di questi RCT (200 soggetti) è esigua; la levocetirizina (5mg/die) si è dimostrata più efficace del placebo nel ridurre la sintomatologia dell'orticaria.

I dati relativi alla tollerabilità della levocetirizina non si differenziano da quelli della cetirizina, tenendo in considerazione il minore tempo di osservazione e l'inferiore numero di pazienti trattati con l'enantiomero che è in commercio in Italia dal 2003.

In pratica in base agli studi disponibili la levocetirizina non sembra fornire vantaggi in termini di efficacia e sicurezza rispetto alla cetirizina, il cui brevetto è scaduto in aprile del 2007. Le indicazioni registrate sono analoghe.



Qual'è la pratica prescrittiva degli antistaminici nell'ASS1?

ASS1

ANNO 2006

Antistaminici

PRINCIPIO ATTIVO	DDD	% sul totale	N. PEZZI	N. ASSISTITI	COSTO SSN
R06AE07 - Cetirizina	167.460	25,3%	8.373	2.497	76457
R06AX27 - Desloratadina	138.434	20,9%	6.923	2.272	61716
<i>R06AE09 - Levocetirizina</i>	<i>100.300</i>	<i>15,2%</i>	<i>5.015</i>	<i>1.615</i>	<i>43613</i>
R06AX26 - Fexofenadina	72.630	11,0%	2.862	838	26671
R06AX13 - Loratadina	72.140	10,9%	3.687	1.266	32158
R06AX22 - Ebastina	65.800	10,0%	2.198	875	30616
R06AX25 - Mizolastina	22.720	3,4%	1.287	366	9986
R06AX17 - Ketotifene	8.295	1,3%	538	78	2072
R06AD02 - Prometazina	7.040	1,1%	360	41	538
R06AE06 - Oxatomide	6.063	0,9%	432	191	2332
R06AX18 - Acrivastina	252	0,0%	18	7	88
R06AB02 - Desclorfeniramina	40	0,0%	2	1	15

In neretto i principi attivi di cui è disponibile il farmaco equivalente.

ESOMEPRAZOLO: non sembra presentare reali vantaggi rispetto al farmaco d'origine (omeprazolo)

Nel caso della levocetirizina a 10 mg della miscela racemica corrispondono 5 mg dell'enantiomero; nel caso dell'esomeprazolo gli studi clinici sono stati condotti utilizzando principalmente 40 mg di esomeprazolo (enantiomero) vs 20 mg di omeprazolo (miscela racemica); in pratica si è scelto di confrontare dosi di esomeprazolo relativamente più elevate rispetto alle dosi equivalenti. Per approfondimenti e punti di vista di autorevoli riviste scientifiche si rimanda al numero sette del "Così è se vi pare".

Nel Rapporto Osmed 2006 si sottolinea come "l'Italia abbia il primato di prescrizione dell'esomeprazolo e la spesa ospedaliera per questo farmaco non risulta fra le più elevate, ...si configura così una strategia di marketing tesa ad indurre la prescrizione territoriale dell'esomeprazolo che non sembra presentare reali vantaggi né in termini di efficacia né in termini di sicurezza rispetto alla miscela racemica originale (omeprazolo)."

LEVOFLOXACINA: un'opzione terapeutica di maggiore efficacia rispetto all'ofloxacina?

L'ofloxacina è un chinolone fluorurato, che è in commercio dal 1987 come miscela racemica; la sua attività antibatterica è dovuta al suo enantiomero levogiro (levofloxacina) che agisce sulla DNA girasi e topoisomerasi IV.

In saggi microbiologici la levofloxacina si è dimostrata fino a 128 volte più efficace dell'enantiomero destrogiro e in accordo con tali risultati fino a due volte più efficace della miscela racemica a seconda dei batteri Gram positivi e Gram negativi utilizzati nel saggio.

La farmacocinetica della levofloxacina è simile alla miscela racemica, ma la sua maggiore efficacia microbiologica e la maggiore solubilità (fino a 10 volte) porta al raggiungimento di concentrazioni tissutali efficaci e permette la mono-somministrazione giornaliera.

Si sottolinea come con la levofloxacina lo spettro si modifica; in particolare di grande interesse è l'attività nei confronti dello pneumococco che fa della levofloxacina uno tra i chinoloni da utilizzare nel trattamento della polmonite di origine extraospedaliera.

E' disponibile un numero limitato di RCT che confrontano l'efficacia di ofloxacina e levofloxacina nelle infezioni oculari.

In uno studio randomizzato a due gruppi paralleli è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di una soluzione oftalmica di levofloxacina 0,5% comparata a ofloxacina 0,3% e placebo (con somministrazione ogni 2 ore per i primi 2 giorni e ogni 4 ore dal 3° al 5° giorno) in 167 pazienti pediatrici (1-16 anni, di cui solo 118 valutabili) affetti da congiuntivite batterica non precedentemente trattati.

La levofloxacina si è dimostrata significativamente più efficace dell'ofloxacina nell'eradicazione batterica solo nella popolazione compresa tra 2 e 11 anni (rispettivamente 87% vs 62%).

In un altro RCT su 423 pazienti di età maggiore di 1 anno (di cui solo 388 hanno completato lo studio) è stata valutata l'efficacia di levofloxacina 0,5% vs ofloxacina 0,3% (entrambe somministrate sotto forma di gocce oculari, 1-2 gocce ogni 2 ore per i primi 2 giorni e ogni 4 ore dal 3° al 5° giorno). I risultati sembrano mostrare una maggiore efficacia di levofloxacina rispetto alla ofloxacina nell'eradicazione dell'infezione alla visita finale (rispettivamente 89% vs 80%) e nella risoluzione della fotofobia (94% vs 73%).

Per quanto concerne la tollerabilità non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti fra la miscela racemica e l'enantiomero puro.

La levofloxacina sembra rappresentare un'opzione terapeutica di maggiore efficacia rispetto all'ofloxacina, mentre la tollerabilità risulta sostanzialmente sovrapponibile.

PILLOLE...SUI FARMACI

COXIB

Si informa che recentemente (agosto 2007) è stato ritirato dal commercio in Australia e Nuova Zelanda un altro inibitore selettivo della COX₂, il lumiracoxib in seguito ad 8 segnalazioni di seri eventi avversi epatici tra cui due decessi e due trapianti di fegato. Tale principio attivo non è in commercio in Italia.

In Italia sono stati rinegoziati i prezzi delle specialità medicinali contenenti i due principi attivi della classe inseriti nella nota AIFA 66 (celecoxib e etoricoxib) con un ribasso del 25% sul prezzo originario.

Il tema dei coxib è stato trattato nel precedente numero del "Così è se vi pare", dal titolo: "Anti COX₂, il reale rapporto rischio/beneficio rimane a tutt'oggi incerto", sottolineando come lo stesso lumiracoxib non presentasse dati sufficienti sulla sicurezza e come i farmaci dell'intera classe (sia COXIB che FANS) vadano usati alla più bassa dose efficace per il più breve tempo possibile per il controllo dei sintomi.

STATINE

Riguardo all'intervento farmacologico con statine, che deve comunque aggiungersi e non sostituirsi all'impegno prioritario di modificare lo stile di vita, che ha un grande effetto potenziale sul rischio CCV, la simvastatina è una delle meglio studiate, con solide prove di riduzione CCV in soggetti a rischio. A tal proposito l'autorevole rapporto OsMed 2006 scrive: "Se si analizza la prescrizione rispetto alle evidenze disponibili si può osservare che nella pratica vengono preferite le statine più efficaci sulla riduzione della colesterolemia totale, anche se in realtà più carenti di prove di efficacia sulla riduzione di eventi cardiovascolari. ...il loro uso dovrebbe essere riservato per ora ai casi in cui con le statine più studiate non è stato possibile raggiungere il target di colesterolemia o si sono manifestati eventi avversi alle dosi ritenute necessarie".

Farmacovigilanza

Nimesulide

L'EMA ha preso visione di tutte le evidenze disponibili e ha concluso che **il profilo beneficio/rischio della nimesulide è ancora favorevole**, ravvisando però la necessità di introdurre delle limitazioni d'uso del farmaco e informare medici e pazienti del rischio di possibili eventi avversi a carico del fegato. È stato quindi deciso di **limitare l'uso della nimesulide a non più di 15 giorni**, e che le confezioni non debbano contenere più di 30 compresse o bustine. L'AIFA, che ha monitorato costantemente il profilo di sicurezza della nimesulide e condurrà ulteriori approfondimenti su eventuali azioni aggiuntive a livello nazionale, ricorda comunque che **il farmaco può essere dispensato solo dietro presentazione di ricetta medica**, e che i medici, nel prescrivere il medicinale, devono tener conto del profilo complessivo di rischio del farmaco e delle caratteristiche del paziente.

SCADENZE BREVETTUALI DEL 2007

Fra le scadenze brevettuali del 2007, oltre alla nota simvastatina (statine), la ciprofloxacina (chinolonici orali), l'acido alendronico (bifosfonati), il doxazosin (alfa-bloccanti), il fluconazolo (antimicotici), il lisinopril e il quinapril (ACE-inibitori).

Bibliografia

- Pantoflickova D et al. : Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1507-1514.
- Xue-Qing Li et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. Drug Activities and Disposition 2004;32: 821-827.
- Pozzoni P. Marino B Efficacia e sicurezza degli inibitori di pompa protonica nel paziente nefropatico. NPT 2006; 1.
- Vergara M et al. Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for H. Piloni eradication. A Pharmacol Ther 2003;15; 645-647.
- Goldstein JL et al. Intragastric acid control in non-steroidal anti-inflammatory drug users: comparison of eso, lanso and pantoprazole. A. Pharm. Ther 2006;23,1189-1196.
- Fennerty MB et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs lansoprazole 30 mg for Healing moderate to severe erosive oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21; 455-463.
- Cooper BT et al. Continous treatment of Barrett oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. Aliment Pharmacol Ther 2006 : 23; 727-733.
- Stedman C, Barclay ML Reviews article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors; A. Pharma. Ther 2000; 14: 963-978
- Edwards SJ et al. Systematic review : proton pump inhibitors for the healing of reflux oesophagitis- a comparison of esomeprazole with other Ppis Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 743-50.
- L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OsMED 2006.
- BIF anno XII n.5-6 2005
- Redactional. Esomeprazole et omeprazole: bonnet blanc et blanc bonnet. Prescrire 2002 ; 227: 248-50.
- Do Single Stereoisomer Drugs Provide Value? Therapeutics Letter 2002;45
- Avvenire medico n.2 2005 da: Informazioni sui farmaci 2002 ; 26, n.3
- Maestri E Maltoni S Formoso G, Marata A. Magrini N. Farmaci racemici ed enantiomeri. Identificare le novità realmente utili. Pacchetti Informativi sui Farmaci 2006; 3:1-4
- Avvenire medico n.5 2007
- Moore N. et al. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20:131-7.
- Lepola UM et al. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18:211-7.
- Colonna L et al. Curr Med Res Opin 2005; 21:1659-68.
- Svensson S et al. Psychother Psychosom 2004; 73:10-6
- Stahl SM et al. J Clin Psychiatry 2003;64:1322-7
- Owens RC et al. Clin Infect Dis 2005, 41 144-57
- Nettis E et al. Br J Dermatol 2006; 154:533-8
- Hassan M et al. Eur J Clin Pharmacol 2005; 60:779-84
- Day JH et al. Int J Clin Pract. 2004, 58, 109-18.

Siti internet utilizzati:

www.fda.gov

www.emea.eu.int

www.agenziafarmaco.it
www.farmacovigilanza.org

www.ministerosalute.it
www.ceveas.it

www.guidausofarmaci.it

Referente per il "Così è se vi pare":

dott. Stefano Palcic.
 S.C. Assistenza Farmaceutica
 Direzione Sanitaria - ASS1

Per segnalazioni, suggerimenti, collaborazioni:

Tel. 0403995975

stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it