

FARMACOVIGILANZA news

7-8



Editoriale

La *Newsletter* compie un anno di vita e, a giudicare dalle richieste che ci pervengono da parte delle strutture periferiche per una maggiore diffusione, ci sembra che si stia ritagliando uno spazio interessante nell'ambito dell'attività di farmacovigilanza.

Questo primo compleanno ci offre l'occasione per una verifica degli obiettivi che ci siamo posti all'inizio di questa nuova iniziativa editoriale: fornire in maniera diretta agli operatori sanitari importanti novità che riguardano l'uso "sicuro" del farmaco.

È chiaro che i sei numeri pubblicati possono aver coperto solo in maniera parziale l'obiettivo preposto. Tuttavia, abbiamo cercato, per quanto possibile, di affrontare i temi seguendo un filo logico dettato da problematiche che riguardavano intere categorie terapeutiche (*la terapia ormonale sostitutiva, i farmaci cardiovascolari, gli antinfiammatori*), dall'analisi dei dati delle reazioni avverse (*l'analisi mirata delle ADR presenti nel database della rete di farmacovigilanza*), dalle recenti procedure normative riguardanti la farmacovigilanza (*nuova scheda di segnalazione, e monitoraggio intensivo*), e dalle emergenze informative nazionali ed internazionali che riguardano la sicurezza sull'uso di alcuni farmaci (*comunicati della EMEA e di altri organi regolatori*). Tutto questo nell'ottica di restituire all'operatore i dati che direttamente o indirettamente egli stesso contribuisce a costruire attraverso la rete della farmacovigilanza.

La nuova serie annuale della *Newsletter* si pone di fronte a temi di farmacovigilanza sempre nuovi. Fra questi emergono in modo particolare quei farmaci che, nonostante un processo registrativo non ancora ultimato, comportano il problema di riportare dati di *safety* per un corretto utilizzo *off-label*.

In particolare questo numero è dedicato a farmaci attivi sul sistema nervoso centrale per cui, pur non esistendo un'indicazione d'uso specifico registrata (gli antipsicotici atipici nei processi neurodegenerativi, gli antidepressivi nel bambino, ecc), richiedono comunque particolari precauzioni d'uso, soprattutto a seguito dei recenti dati di sicurezza emersi dalla letteratura scientifica.

La sfida di diventare informativi, a prescindere dalla conclusione dei percorsi normativi e dalla esistenza di dati di sicurezza conclusivi, segna quindi un nuovo orizzonte per un'attività di farmacovigilanza sempre più utile alla salute pubblica.

In questo numero:

2 Antipsicotici: tra indicazioni di rischio e raccomandazioni d'uso

7 Progetto Cronos: i risultati dello studio osservazionale

10 Donepezil per il trattamento dei malati di Alzheimer

11 Efficacia e sicurezza degli antipsicotici in età pediatrica

14 La sperimentazione clinica dei farmaci psicoletici e psicoanalettici

15 La sperimentazione clinica dei farmaci in pediatria

Antipsicotici: tra indicazioni di rischio e raccomandazioni d'uso

Sebbene nessuno dei farmaci antipsicotici di seconda generazione sia autorizzato per il trattamento della BPSD (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia* - psicosi e/o disturbi del comportamento correlati alla demenza), questi medicinali sono largamente utilizzati per tale indicazione.

Alcune ricerche hanno evidenziato che l'uso del risperidone, il farmaco più studiato, e dell'olanzapina, in pazienti affetti da BPSD, possa essere associato ad un notevole aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari acuti (ictus, attacchi ischemici transitori) rispetto al placebo.

Secondo una recente meta-analisi¹, gli antipsicotici atipici non sono supportati da sufficienti studi che consentano di delineare un chiaro profilo rischio-beneficio nei pazienti affetti da BPSD, oltre che una superiorità di efficacia e sicurezza rispetto ai neurolettici tipici.

L'obiettivo di questo lavoro è stato infatti quello di valutare il profilo rischio-beneficio degli antipsicotici atipici utilizzati nei pazienti anziani con demenza (BPSD). Per selezionare gli studi, è stata condotta una ricerca biblio-

grafica su Medline, Embase e sulla Cochrane Library, includendo solo gli studi clinici randomizzati e controllati, condotti in doppio cieco, che valutavano i 4 antipsicotici atipici disponibili indicati per la BPSD: clozapina, risperidone, olanzapina, quietapina. Gli RCT selezionati sono stati 5 (tabella 1), con 1570 pazienti coinvolti. L'età media dei partecipanti alle sperimentazioni era di 82,3 anni e circa il 76% di questi era affetto da malattia di Alzheimer. Quattro degli studi considerati, sono stati condotti per valutare l'efficacia del risperidone (*vs* placebo e *vs* aloperidolo) ed uno è stato condotto con l'olanzapina (*vs* placebo). I due trial che hanno messo a confronto il risperidone con il neurolettico di prima generazione, l'alooperidolo, hanno concluso che non vi è alcuna differenza di efficacia tra i due trattamenti. Le reazioni avverse più comuni comprendevano sintomi extrapiramidali, sonnolenza, problemi di deambulazione. La severità dei sintomi a livello extrapiramidale nei pazienti in trattamento con risperidone non differisce significativamente dal placebo, ma risulta inferiore rispetto all'alooperidolo (tabella 2). Non vi sono dati provenienti da sperimentazioni rando-

NOTE

- Gli **antipsicotici di seconda generazione** sono un gruppo di farmaci usati per il trattamento di condizioni come schizofrenia, agitazione, ansietà, mania e aggressività. Comunemente sono definiti come "atipici" perché rispetto agli antipsicotici convenzionali hanno una maggiore specificità d'azione nei confronti della sintomatologia negativa e una minore incidenza di effetti secondari di tipo extrapiramidale e quindi una migliore tollerabilità.

- La **Demenza** fa parte delle malattie degenerative del SNC; è frequente soprattutto nei soggetti anziani ed è caratterizzata da profonda perdita di memoria. La malattia di Alzheimer e la Demenza Vascolare sono le forme più comuni di demenza.

- **Olanzapina**, principio attivo presente nelle specialità medicinali Zyprexa e Zyprexa Velotab, autorizzate con procedura centralizzata rispettivamente in data 27/9/1996 e 03/02/2000, è indicato per il trattamento della schizofrenia, dell'episodio di mania da moderato a grave e, per la prevenzione dei nuovi episodi di disturbo bipolare in pazienti che hanno risposto ad un precedente trattamento con olanzapina.

- **Risperidone**, principio attivo presente nelle specialità medicinali Belivon e Risperdal, autorizzate con procedura nazionale in data 25/6/1995, è indicato per il trattamento delle psicosi schizofreniche acute e croniche.



TABELLA 1. CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI 5 CLINICAL TRIALS ANALIZZATI NELLA META-ANALISI¹

	Katz ² , 1999 Risperidone vs placebo	De Deyn ³ , 1999 Risperidone vs aloperidolo vs placebo	Chan ⁴ , 2001 Risperidone vs aloperidolo	Brodaty ⁵ , 2003 Risperidone vs placebo	Street ⁶ , 2000 Olanzapina vs placebo
N. pazienti	625 462 risperidone 163 placebo	344 115 risperidone 115 aloperidolo 114 placebo	58 29 risperidone 29 aloperidolo	337 167 risperidone 170 placebo	206 159 olanzapina 47 placebo
Diagnosi	73% AD, 15% VaD, 11% misto	67% AD 26% VaD 7% misto	79% AD 21% VaD	58% AD 29% VaD 13% misto	100% AD

AD= malattia di Alzheimer; VaD= demenza vascolare

TABELLA 2. RISULTATI DI EFFICACIA E SICUREZZA

	Katz ² , 1999		De Deyn ³ , 1999		Chan ⁴ , 2001		Brodaty ⁵ , 2003		Street ⁶ , 2000	
	Risperidone (1mg/dy) (n=148)	Placebo (n=163)	Risperidone (n=115)	Placebo (n=114)	Risperidone (n=29)	Aloperidolo (n=29)	Risperidone (n=167)	Placebo (n=170)	Olanzapina (5mg/dy) (n=55)	Placebo (n=45)
Efficacia:										
<i>End point</i>	BEHAVE-AD ⁽¹⁾		BEHAVE-AD ⁽²⁾		Non specificato		CMAI ⁽³⁾		NPI-NH ⁽⁴⁾	
N. pazienti (%) che hanno raggiunto l'end point	67 (45)	53 (33‡)	62 (54)	54 (47)	-	-	-	-	36 (66)	16 (36‡)
Effetti avversi segnalati:										
<i>Sintomi extra piramidali</i>	19 (13)	12 (7‡)	17 (15)	13 (11‡)	Dati non forniti		39 (23)	27 (16 ?)	Dati non forniti	
<i>Altri eventi avversi</i>	121 (82)	138 (85)	88 (77)	83 (73)	Dati non riportati		157 (94)	157 (92)	Dati non riportati	
<i>Eventi avversi gravi</i>	24 (16)	21 (13‡)	Dati non riportati		Dati non riportati		28 (17)	15 (9 ?)	Dati non riportati	
<i>Ritiro dalla sperimentazione</i>	45 (30)	44 (27 ?)	47 (41)	40 (35 ?)	2 (7)	1 (3 ?)	45 (27)	56 (33 ?)	11 (20)	11 (24‡)

BEHAVE-AD = indice di patologia comportamentale associato alla malattia di Alzheimer

CMAI = Choen-Mansfield agitation inventory

NPI-NH = neuropsychiatric inventory-nursing home version

⁽¹⁾ Dal livello base all'end-point. ≥50% riduzione del punteggio totale BEHAVE-AD

⁽²⁾ Dal livello base all'end-point. ≥30% riduzione del punteggio totale BEHAVE-AD

⁽³⁾ Dal livello base all'end-point.

⁽⁴⁾ Dal livello base all'end-point. ≥50% riduzione nel punteggio totale NPI-NH aumento della significatività con risperidone o olanzapina vs controllo (aloiperidolo, placebo) (p<0,05)

‡ Non significativamente diverso

? Significatività non riportata

mizzate condotte con clozapina e quietapina e non vi sono studi che mettono a confronto i quattro antipsicotici atipici tra di loro.

Nonostante gli antipsicotici atipici vengano sempre più prescritti e utilizzati, sono pochi gli studi pubblicati che

permettono di valutare la loro efficacia e sicurezza nei pazienti con BPSD. A fronte della scarsità di dati a sostegno della migliore efficacia e della maggior sicurezza degli atipici rispetto ai neurolettici tipici, sono necessari ulteriori studi in merito.

In sintesi

Gli antipsicotici atipici sono farmaci comunemente utilizzati per trattare le psicosi e/o i disturbi del comportamento correlati alla demenza.

I nuovi antipsicotici "atipici" sembrano presentare un miglior profilo rischio/benefico rispetto agli altri antipsicotici tradizionali.

Cosa aggiunge di nuovo questo studio: In letteratura sono stati pubblicati solo 5 studi clinici randomizzati che indagano l'efficacia e la sicurezza degli antipsicotici atipici per la BPSD.

Le prove scientifiche che supportano l'ipotesi di maggior efficacia e la minor incidenza di reazioni avverse sono molto scarse.

Sono necessari ulteriori studi in merito prima che l'utilizzo degli antipsicotici atipici venga ulteriormente incentivato.

Chiarimenti riguardanti

la prescrivibilità dei farmaci antipsicotici atipici da parte delle UVA

In relazione alle raccomandazioni dell'EMA e del Ministero della Salute qui riportate sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio degli antipsicotici atipici, si ritiene utile precisare quanto segue:

Le decisioni assunte dal CPMP/EMA e dal Ministero della Salute non modificano lo stato autorizzativo e regolatorio delle specialità medicinali a base di antipsicotici atipici, in quanto il trattamento dei disturbi comportamentali e/o psicotici associati a demenza non è un'indicazione terapeutica approvata e registrata dal CPMP/EMA né di conseguenza dal Ministero della Salute per questa classe di farmaci. Le decisioni regolatorie assunte hanno infatti unicamente comportato l'aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo, che ora includono informazioni relative al rischio di incidenti cerebrovascolari. Qualora il medico, sotto la propria diretta responsabilità, ritenga imprescindibile un trattamento con antipsicotici atipici in pazienti che non presentano una diagnosi di schizofrenia, dovrà compilare ed inviare una scheda di monitoraggio predisposta dall'ISS per una valutazione prospettica attraverso la rete delle UVA.

(www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza/farmacovig.jsp).

Le raccomandazioni dalle agenzie Europee

a seguito degli ultimi studi, l'EMA e le agenzie ufficiali europee hanno deciso di pubblicare le seguenti raccomandazioni.

- Gli antipsicotici di seconda generazione non sono indicati per il trattamento dei pazienti affetti da psicosi e/o dei disturbi del comportamento correlati alla demenza (BPSD).
- Studi clinici condotti su pazienti affetti da psicosi e/o disturbi del comportamento correlati alla demenza hanno rilevato gravi effetti indesiderati a livello cerebrovascolare (ictus, attacchi ischemici acuti), alcuni dei quali fatali.
- Non vi sono dati sufficienti a dimostrare differenze nel rischio di mortalità o eventi cerebrovascolari tra i diversi antipsicotici di seconda generazione o tra gli antipsicotici di seconda e quelli di prima generazione.
- Allo stato attuale delle conoscenze i rischi identificati per olanzapina e risperidone non possono essere esclusi per altri antipsicotici, di prima o seconda generazione.
- È necessario valutare attentamente il rischio di eventi cerebrovascolari prima di trattare pazienti con precedente storia di ictus o attacco ischemico transitorio. Le stesse considerazioni dovrebbero essere fatte per altri fattori di rischio per malattie cerebro e cardiovascolari come ipertensione, insufficienza cardiaca, infarto o ischemia del miocardio, diabete, fibrillazione atriale e fumo.
- Sebbene la maggior parte delle evidenze provenga da pazienti affetti da BPSD, il rischio non può essere limitato all'uso in questa indicazione, ma dovrebbe essere considerato per tutti i pazienti con una storia di malattia cerebrovascolare o rilevanti fattori di rischio.

Il Ministero della Salute, di concerto con l'Istituto Superiore di Sanità e con le principali Società Scientifiche del settore, sta organizzando una *consensus conference* sulla BPSD per predisporre la stesura di raccomandazioni per i medici ed i *care givers* che devono affrontare e gestire la delicata condizione dei pazienti anziani affetti da demenza che manifestano disturbi comportamentali e psicotici.



I dati della rete di farmacovigilanza italiana

Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza il totale delle schede di segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte dal 01/01/2001 alla fine del 2003, relative agli antipsicotici di seconda generazione è stato di 137. La figura 1 riporta la suddivisione, per ogni principio attivo, per anno e gravità della segnalazione.

Per quanto riguarda il profilo della tipologia delle sospette reazioni avverse la situazione è quella illustrata in tabella 3. Quasi il 50% delle ADR è rappresentato da alterazioni a carico del sistema nervoso centrale e periferico, delle condizioni generali, da disturbi psichiatrici e da alterazioni metaboliche e nutrizionali.

FIGURA 1. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE ADR, PER PRINCIPIO ATTIVO, ANNO E GRAVITÀ

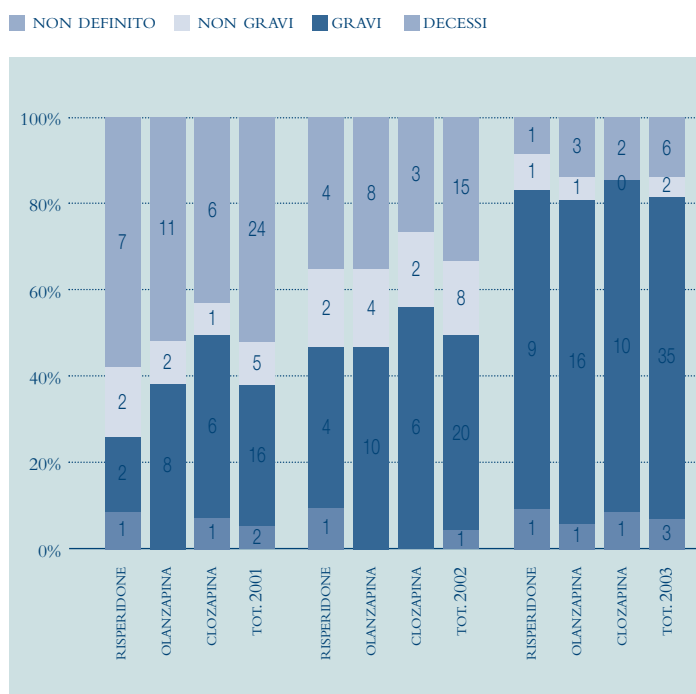


TABELLA 3. TIPOLOGIA DELLE SOSPETTE ADR DA ANTIPSICOTICI DI SECONDA GENERAZIONE

Classificazione organico sistemica	%	% Cum
Snc e periferico	17%	17%
Condizioni generali	10%	27%
Disturbi psichiatrici	10%	37%
Metaboliche e nutrizionali	9%	46%
Globuli bianchi	9%	55%
Fegato e vie biliari	7%	63%
Frequenza e del ritmo cardiaco	6%	69%
Sistema muscolo-scheletrico	5%	74%
Cute e annessi	5%	79%
Apparato gastrointestinale	5%	84%
Apparato respiratorio	3%	86%
Apparato cardiovascolare	2%	89%
Pericardio, miocardio, endocardio e valvole cardiache	2%	91%
Apparato riproduttivo femminile	2%	92%
Apparato urinario	2%	94%
Anomalie piastriniche, del sanguinamento e della coagulazione	2%	96%
Globuli rossi	1%	97%
Disturbi della visione	1%	98%
Sistema endocrino	1%	99%
Apparato riproduttivo maschile	0%	99%
Difese immunitarie	0%	100%
Vascolari extracardiache	0%	100%

BIBLIOGRAFIA

- Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004;329:75-89.
- Katz I, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioural disturbances associated with dementia: a randomized, double blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999;60:107-15.
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PLJ, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946-55.
- Chan W, Lam LC, Choy CN, Leung VP, Li S, Chiu HFA. Double-blind randomized comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1156-62.
- Brodsky H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis in dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:134-43.
- Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU study group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-76.



Consumi e spesa di antipsicotici atipici in Italia

TABELLA 1. SPESA E CONSUMI DEGLI ANTIPSIKOTICI ATIPICI IN ITALIA NEL PERIODO 2001-2003

Pubb.+Priv.	DDD					Spesa				
	Tipici *	Atipici ^	Totale	%T	%A	Tipici *	Atipici ^	Totale	%T	%A
2000	56.674.349	22.860.043	79.534.392	71%	29%	61.443.108	115.251.627	176.694.735	35%	65%
2001	56.476.267	32.759.131	89.235.398	63%	37%	61.138.457	169.230.110	230.368.567	27%	73%
2002	51.391.093	36.163.377	87.554.470	59%	41%	46.953.324	185.766.620	232.719.944	20%	80%
2003	48.102.715	39.672.134	87.774.849	55%	45%	17.177.809	195.191.380	212.369.189	8%	92%
Δ 01/00	0%	43%	12%			0%	47%	30%		
Δ 02/01	-9%	10%	-2%			-23%	10%	1%		
Δ 03/02	-6%	10%	0%			-63%	5%	-9%		

fonte: elaborazione OsMed

*fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni

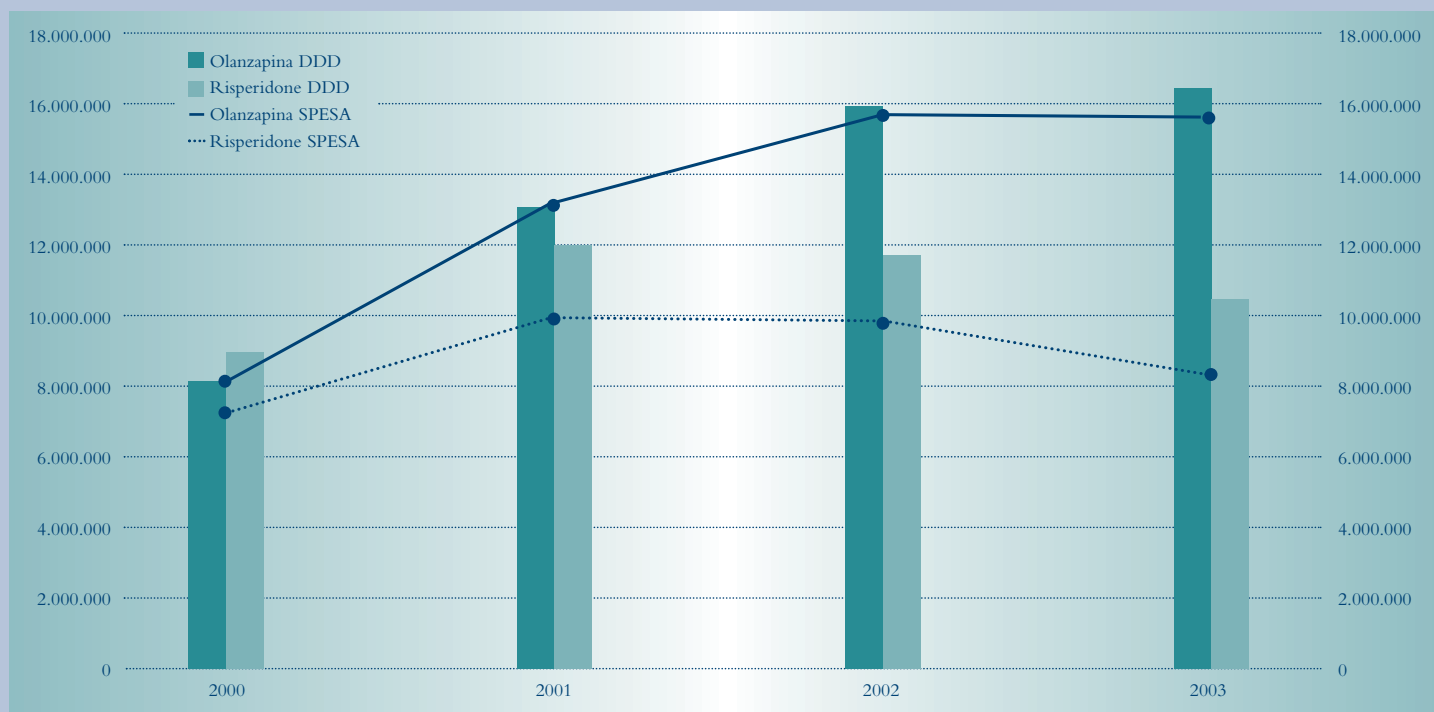
^ clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone

TABELLA 2. CONSUMI PER PRINCIPIO ATTIVO NEL PERIODO 2001-2003

Pubb.+Priv.	DDD						
	2000	2001	2002	2003	Δ 01/00	Δ 02/01	Δ 03/02
Clozapina	3.313.721	3.326.300	3.130.169	3.241.590	0%	-6%	4%
Olanzapina	8.887.928	14.040.680	16.888.980	18.954.740	58%	20%	12%
Quetiapina	408.924	2.408.181	3.726.748	5.264.284	489%	55%	41%
Risperidone	10.249.470	12.983.970	12.417.480	12.211.520	27%	-4%	-2%
Totale	22.860.043	32.759.131	36.163.377	39.672.134	43%	10%	10%

fonte: elaborazione OsMed

FIGURA 2. OLAPAZINA E RISPERIDONE: CONSUMO E SPESA SSN NEL PERIODO 2000-2003



Elaborazione OsMed



Progetto Cronos: i risultati dello studio osservazionale

L'approvazione al commercio in Europa di nuovi farmaci inibitori selettivi dell'acetilcolinesterasi per il trattamento della Demenza di Alzheimer (DA) (donepezil, rivastagmina e galantamina), ha destato notevole interesse tra i pazienti, i loro familiari e l'intera comunità scientifica

Al fine di approfondire le conoscenze, ancora carenti sul piano diagnostico e terapeutico, della malattia, è stato condotto, all'interno del Progetto Cronos, uno studio osservazionale di sorveglianza post-marketing. Lo studio era finalizzato a: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione affetta dalla DA e trattata con i farmaci anticolinesterasici; valutare la appropriatezza dei trattamenti; ampliare la definizione dei profili di tollerabilità dei farmaci; identificare possibili variabili predittive per la ottimizzazione del profilo di efficacia dei farmaci. Nel panorama europeo, il progetto Cronos si colloca come un modello innovativo di ricerca attraverso il quale il Ministero della Salute ha integrato i processi registrativi e di rimborso dei farmaci, con uno studio osservazionale a scala nazionale, utilizzando una rete capillare di oltre 500 centri specialistici di riferimento (Unità di Valutazione dell'Alzheimer) per il trattamento e il monitoraggio dei pazienti.

L'organizzazione dello studio

Lo studio ha avuto inizio nel 2001 e si è concluso a marzo del 2003. La coorte di pazienti inclusa nello studio osservazionale era costituita da 7.395 pazienti affetti da DA di gravità lieve-moderata (MMSE- mini mental state examination- 10-26). Il campionamento dei pazienti è stato effettuato attraverso una selezione random di 118 UVA tra le 503 complessive (campione ritenuto rappresentativo). Le 118 UVA campionate hanno fornito tutte



le schede registrate relativamente a tutti i pazienti visitati dai centri nel periodo settembre 2000-dicembre 2001. Le schede (oltre 28.000) sono state raccolte in un unico database presso l'Istituto Superiore di Sanità. L'analisi delle risposte al trattamento è stata ristretta ai soli pazienti "naive" (5.462), quelli cioè, che prima dell'avvio del progetto Cronos non erano mai stati sottoposti a terapia con farmaci anticolinesterasici (AchEI). Questi 5.462 pazienti (che rappresentano circa il 74% della

coorte totale), presentavano differenze statisticamente significative rispetto ai pazienti già trattati in passato con AchEI in importanti caratteristiche come, ad esempio:

- una più alta proporzione di malattie concomitanti (47,3% vs 16,9%);
- un più frequente ricorso all'uso di altri farmaci attivi sul SNC (13,2% vs 7,9%);
- una maggiore proporzione di pazienti con DA più seria (MMSE<14: 14,5% vs 9,9%).

Per la valutazione dell'utilità dei trattamenti, è stata adottata una definizione di responder simile a quella proposta dalla FDA. Sono stati infatti considerati responder i pazienti che a 9 mesi di trattamento avevano una differenza di MMSE rispetto al baseline di 2 punti (due punti di MMSE equivalgono a circa 5 punti dell'Alzheimer's disease Assessment Scale cognitive scale - ADAS cog). Per quanto riguarda, invece, l'analisi sulla tollerabilità è stata considerata l'insorgenza del primo evento avverso segnalato nel periodo di studio di 9 mesi.

Risultati

Caratteristiche della popolazione studiata

Rispetto alle popolazioni studiate nell'ambito delle sperimentazioni cliniche pre-registrative, la popolazione trattata nel Cronos è risultata più eterogenea. Infatti, era

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

N. Pazienti	5.462
Età media (DS)	76 (7)
Rapporto F/M	2,2
MMSE medio (DS)*	18,2 (3,9)
MMSE 10-13 %*	9,9
ADL medio (DS)*	4,8 (1,4)
IADL medio (DS)*	4,0 (2,2)
Terapia	
Donepezil (%)	63,6
Rivastigmina (%)	32,0
Galatamina (%)	4,3
Pazienti con malattie concomitanti (%)	17,0
Uso di altri farmaci attivi sul SNC (%)	7,9

*MMSE: Mini mental state evaluation – ADL: Autonomia nelle attività della vita quotidiana (valutazione funzionale) – IADL: Autonomia delle attività strumentali della vita quotidiana (valutazione funzionale).

costituita in più larga misura da pazienti di sesso femminile rispetto a quella dei trial (F/M = 2,2 vs 1,4 – 1,7, $p < 0,001$); quasi l'8% dei pazienti risultava in trattamento anche con altri farmaci attivi sul SNC (più frequentemente antidepressivi), l'età media era avanzata, e il 17% dei pazienti presentava una patologia concomitante (tabella 1).

Modalità d'uso dei farmaci anticolinesterasici

Circa il 64% dei pazienti è stato trattato con donepezil; il 32% ha ricevuto rivastigmina ed il 4% galantamina. La galantamina, utilizzata da una minima parte dei pazienti, è stata prescritta prevalentemente a pazienti più compromessi. Il 10% dei pazienti trattati con rivastigmina e l'8% dei trattati con galantamina hanno ricevuto, per tutto il periodo, dosaggi inferiori alla dose minima efficace. Il 13% dei pazienti ha ricevuto alla prima prescrizione un dosaggio più alto della dose consigliata sulle schede tecniche.

Efficacia osservata della terapia

Nella coorte di 5.462 pazienti, la *proporzione di abbandono* della terapia è risultata alta: circa 1 paziente ogni 7 trattati interrompe la terapia entro 3 mesi. Tra le principali cause che hanno condotto ad una interruzione di terapia vi sono l'insorgenza di eventi avversi, il raggiungimento di un punteggio di MMSE (mini mental state examination) inferiore a 10 e una valutazione clinica di inefficacia. Del

31% dei pazienti non si hanno più informazioni (persi al follow-up). Questi pazienti risultavano leggermente più anziani (>79 anni: 36% vs 30%); una proporzione maggiore aveva malattie concomitanti (35,5% vs 5,3%) ed erano più frequentemente trattati con altri farmaci del SNC (15,3% vs 3,0%). Ciò implica, probabilmente, possibili peggiori condizioni generali che potrebbero aver condotto i pazienti ad interrompere la terapia anche in assenza di un'esplicita valutazione clinica da parte delle UVA.

Le *risposte al trattamento*, valutate esclusivamente nella sottocoorte di 5.462 pazienti naive, appaiono di modesta entità (più basse di quelle osservate nelle sperimentazioni): in media, 2 pazienti ogni 10 hanno mostrato una risposta dopo 3 mesi; di questi, solo 1 ha mantenuto la risposta a 9 mesi di osservazione.

Per quanto riguarda le scale sulle funzioni cognitive e le attività di vita quotidiana, si osserva un leggero aumento, statisticamente non significativo ($p > 0,22$), nel MMSE mentre per quanto riguarda ADL e IADL non si nota alcun tipo di variazione.

Dal confronto della risposta Δ MMSE ≥ 2 a 9 mesi e a 3 mesi si rileva che circa il 55% dei pazienti rispondenti a 3 mesi mantengono successivamente la risposta a 9 mesi. Mentre dei pazienti "non responder" a 3 mesi, soltanto il 6% ha successivamente una risposta a 9 mesi.

Le variabili che maggiormente influenzano la probabilità di una risposta positiva sono un'età relativamente più giovane, l'assenza di patologie concomitanti e l'assenza di trattamento con altri farmaci attivi sul SNC. Il livello iniziale di MMSE non sembra avere influenza nel determinare un esito positivo di risposta. Inoltre, non si evidenziano sostanziali differenze tra i tre farmaci anticolinesterasici.

La tollerabilità

Per quanto riguarda la tollerabilità, circa 1 paziente su 6 è andato incontro ad effetti collaterali che, nel 50% dei casi, ha condotto alla interruzione prematura della terapia. Complessivamente, sono stati segnalati 1.237 eventi avversi in 783 pazienti (pari al 14% dell'intera coorte). In genere, gli effetti collaterali comparivano entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Abbastanza frequenti, oltre ai disturbi gastrointestinali, sono stati gli effetti avversi cardiovascolari. Gli eventi avversi rari, non rilevabili usualmente nelle popolazioni studiate nei trial, possono essere così schematizzati: su 1000 pazienti in trattamento sono stati osservati 3 episodi di allucinazioni, 2 episodi presincopeali, 2 blocchi atrio-ventricolari, 1 ictus, 1 crisi epilettica e 1 episodio di incontinenza urinaria. Su 10.000 pa-



zienti in trattamento sono stati osservati circa 5 eventi infartuali del miocardio e 2 episodi di sincope.

Conclusioni

La conduzione dello studio osservazionale Cronos, nel documentare il modesto valore terapeutico dei farmaci inibitori delle colinesterasi nel trattamento della Demenza di Alzheimer, ha costituito anche l'occasione per una riflessione su alcuni temi centrali nella diagnosi e trattamento della demenza in Italia.

Per quanto riguarda gli aspetti più propriamente scientifici, il progetto Cronos ha messo in evidenza che da un lato il processo della valutazione neuropsicologica necessita di strumenti più affidabili e verificati su campioni realmente rappresentativi della popolazione anziana destinataria degli interventi e dall'altro ha evidenziato la possibilità di verificare sperimentalmente l'efficacia di interventi terapeutici e riabilitativi diversi da quelli farmacologici attualmente disponibili.

Su questi aspetti l'Istituto Superiore di Sanità ha programmato per il 2004 delle iniziative, (articolate attraverso workshop, iniziative di formazione, ecc) per creare una base collaborativa estesa che possa consentire lo sviluppo di indagini multicentriche di approfondimento di queste tematiche coniugando il momento della formazione con quello della ricerca scientifica.

BIBLIOGRAFIA

Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer. D M del 20 luglio 2000. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 204, 1 settembre 2000.

N. Vanacore, C. Sorrentino, B. Caffari, F. Ravaioli, M. Maggini, R. Raschetti. Epidemiologia della demenza di Alzheimer in Italia e valutazioni sul numero di pazienti inclusi nel progetto Cronos. Newsletter Progetto Cronos; 2002; 1(4):3-6.

Doraiswamy PM, Bieber F, Kaiser L, Krishnan KR, Reuning-Scherer J, Gulanski B. Patterns and predictors of baseline cognitive performance in multicenter Alzheimer's disease trials. *Neurology*. 1997; 48: 1511-1517.

Rogers SL, Fralow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, and the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998; 50: 136-145.

Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 1999; 318: 633-640.

Wilcock GK, Liliensfeld S, Gaens E on behalf on the Galantamine International-1 Study Group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2000; 321: 1-7.

Schneider LS, Olin JT, Lyness SA, Chui HC Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 923-928.

Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, Edwards S, Hardyman W, Raftery J, Crome P, Lendon C, Shaw H, Bentham P; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.

Donepezil per il trattamento dei malati di Alzheimer

Titolo originale: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. AD2000 Collaborative Group. The Lancet 2004;363:2105-2115

Recentemente, sulla rivista The Lancet, sono stati pubblicati i risultati di un grosso trial clinico, randomizzato in doppio cieco, che ha valutato il trattamento sul lungo periodo con donepezil, in 565 pazienti malati di Alzheimer: lo studio AD2000.

I farmaci anticolinesterasici apportano lievi benefici per quel che riguarda la valutazione globale e cognitiva in chi soffre di malattia di Alzheimer. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare se il donepezil producesse significativi miglioramenti sul livello di invalidità e di dipendenza e sui sintomi psicologici e comportamentali dei pazienti, nonché sul disagio dei loro familiari e se riuscisse a ritardare il ricovero dei malati di Alzheimer. In caso di risultati positivi, era ulteriore scopo dello studio valutare che tipo di beneficio i pazienti potevano trarre dal farmaco, sia in termini di dose che di durata della terapia.

Nello studio sono stati compresi 565 pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado lieve o moderato, arruolati per un primo periodo di 12 settimane, durante le quali sono stati randomizzati a ricevere 5 mg/die di donepezil o placebo. Di questi pazienti, i 486 che hanno portato a conclusione il primo periodo dello studio, sono stati nuovamente assegnati in maniera casuale al trattamento con donepezil (5 o 10 mg/die) o placebo, secondo un disegno in doppio cieco, continuando la terapia fino a quando lo si riteneva appropriato. Gli

end-point primari erano costituiti dal ricovero in istituti di cura, o da un peggioramento dello stato di invalidità, definito dalla perdita di due delle quattro attività strumentali di base o sei su 11 attività strumentali della scala delle attività di vita quotidiana di Bristol (BADLS).

Le valutazioni degli esiti sono state effettuate per tutti i pazienti ed analizzate secondo modelli multivariati e *logrank*.

I risultati mostrano che le capacità cognitive migliorano in media di 0,8 punti MMSE e le funzionalità di 1,0 BADLS, utilizzando il donepezil dopo i primi 2 anni. Nessun tipo di miglioramento si è evidenziato confrontando il donepezil con il placebo in termini di ricovero in istituti di cura (42% vs 44% a 3 anni) o nel peggioramento del livello di invalidità (58% vs 59% a 3 anni). La probabilità di essere ricoverati e di progressione dell'invalidità ed essere poi ricoverati, per il gruppo di pazienti in terapia con donepezil, rispetto ai pazienti con placebo, è stata rispettivamente, in termini di rischio relativo pari a 0,97 (IC 95%; 0,72-1,30; $p = 0,8$) e 0,96 (IC 95%; 0,74-1,24; $p = 0,7$). Analogamente, non si sono riscontrate differenze significative tra il farmaco in studio ed il placebo, o tra i due dosaggi di donepezil (5 e 10 mg/die), per quanto concerne il miglioramento dei sintomi comportamentali e psicologici dei malati, la psicopatologia dei familiari, i costi per le cure, il costo del lavoro e del tempo perso dai familiari, le reazioni avverse e i decessi dei pazienti.

I risultati dello studio portano a concludere che il donepezil non ha un rapporto costo/efficacia positivo, e i benefici apportati sono poco rilevanti. Sono quindi necessari farmaci più efficaci degli anticolinesterasici, per il trattamento della malattia di Alzheimer.



Efficacia e sicurezza degli antipsicotici in età pediatrica

Recentemente, molte società scientifiche e organismi di controllo nazionali e sovranazionali sono intervenuti per portare all'attenzione degli operatori sanitari le problematiche collegate all'uso degli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) per la terapia dei disturbi psichiatrici in bambini e adolescenti. Per tali farmaci, infatti, sono stati condotti studi di sicurezza ed efficacia negli adulti, mentre non sono state ancora prodotte sufficienti evidenze scientifiche a supporto dell'utilità e della sicurezza nei pazienti più giovani.

Malgrado ciò, secondo quanto riportato in un recente report¹, l'uso di questi farmaci tra bambini e adolescenti è in aumento. Negli Stati Uniti il numero di prescrizioni di antidepressivi a bambini e adolescenti registra una crescita di circa il 10% l'anno. Anche in Italia, una recente analisi² ha riportato una prevalenza del 2,1 x 1.000 soggetti di età inferiore ai 18 anni (circa 22.000 pazienti) in terapia con farmaci antidepressivi della classe SSRI. La fascia di età più esposta è ritenuta quella compresa tra i 14 e i 17 anni (6,6 x 1.000), con una maggiore diffusione tra le ragazze (8,4 vs 4,8 x 1.000 dei maschi). Il farmaco più prescritto è, come per gli adulti, la paroxetina, oggetto, peraltro, di una recente Dear Doctor Letter (DDL) la quale, a seguito della pubblicazione di dati relativi ad un aumento del rischio di comportamenti autolesivi e suicidari tra i soggetti trattati, ha raccomandato di non utilizzare i farmaci a base di tale principio attivo per la cura della depressione nei pazienti di età inferiore ai 18 anni³.

Gli SSRI e le Agenzie ufficiali internazionali

La DDL italiana era stata preceduta, già a giugno 2003, da analoghi *warning* sulla paroxetina provenienti sia dagli Stati Uniti che dal Regno Unito⁴⁻⁵.

Il 27 ottobre 2003 la Food and Drug Administration (FDA)⁶ dopo aver compiuto una revisione preliminare di 20 studi clinici randomizzati, riguardanti citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodone, paroxetina, sertralina e venlafaxina, rilevava un eccesso di segnalazio-

ni di comportamenti suicidari tra i pazienti pediatrici in trattamento con i farmaci presi in esame rispetto ai pazienti trattati con placebo durante le sperimentazioni cliniche analizzate. Tuttavia, la FDA riconosceva che la depressione maggiore può rappresentare una condizione grave anche tra i pazienti pediatrici per i quali al momento vi sono poche opzioni terapeutiche consolidate. Pertanto, invitava i medici a prescrivere questi farmaci con cautela in attesa di ulteriori dati.

Il 10 dicembre 2003 la britannica Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ha presentato i risultati di una revisione dei dati provenienti da studi clinici e segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, con particolare attenzione ai comportamenti suicidari, riguardanti l'uso di alcuni SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e venlafaxina) nella popolazione pediatrica. In base a tale revisione, l'Agenzia ha concluso che l'efficacia ed il profilo beneficio/rischio sono favorevoli per la sola fluoxetina (anche se nella monografia britannica di questo farmaco si legge che essa "non è raccomandata" per la popolazione al di sotto dei 18 anni di età), mentre per gli altri antidepressivi, i dati disponibili non sono sufficienti oppure mostrano un aumento del rischio di comportamenti autolesionistici e di ideazione suicidaria⁷.

Per la fluoxetina sono stati condotti, su alcune centinaia di pazienti al di sotto dei 18 anni, alcuni studi clinici randomizzati, il più grande dei quali era finanziato dalla stessa azienda produttrice. Questi studi sembrano dimostrarne un profilo beneficio/rischio favorevole⁸⁻¹⁰.

Il 21 gennaio 2004, la *Task Force* istituita dall'American College of Neuropsychopharmacology per indagare sul rapporto tra SSRI e comportamento suicidario nei giovani ha pubblicato un *report* preliminare da cui si evince che tali farmaci non sono alla base di un aumento di rischio di comportamenti suicidari negli adolescenti e che, anzi, essi si sono dimostrati più efficaci di altri trattamenti (antidepressivi triciclici, terapia cognitivo-comportamentale) per la cura della depressione maggiore in questi pazienti¹¹.

Intanto, la FDA manifestando preoccupazione per il possibile aumento dei casi di suicidio o di atti violenti tra i bambini e gli adolescenti in trattamento con anti-depressivi, ha espresso la necessità di ulteriori approfondimenti ed analisi dei dati disponibili da svolgersi entro l'estate, confermando nel contempo l'adeguatezza dei dati a supporto dell'efficacia della sola fluoxetina nella depressione maggiore in età pediatrica. Inoltre, la stessa FDA lo scorso 22 marzo ha invitato le aziende produttrici a modificare il materiale informativo relativo a tali farmaci* per richiamare maggiormente l'attenzione dei medici sulla necessità di monitorare attentamente i pazienti adulti o pediatrici in trattamento al fine di evidenziare tempestivamente un eventuale peggioramento di sintomi o l'instaurarsi di comportamenti suicidari¹². Le modifiche agli stampati

di questi farmaci fatte apportare dalla FDA, così come da altre agenzie regolatorie quali Health Canada e altre agenzie europee, sottolineano questi potenziali effetti avversi di tipo psichiatrico e comportamentale. Anche la European Medicine Evaluation Agency (EMA) sta attualmente valutando i dati disponibili per stimare il rapporto rischio/beneficio dell'uso degli SSRI sotto i 18 anni di età rispetto al rischio base di suicidio o autolesionismo.

* I farmaci coinvolti da questo provvedimento dell'FDA sono: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluoxamina, citalopram, escitalopram, bupropione, venlafaxina, nefazodone e mirtazapina. Alcuni di questi farmaci sono approvati negli Stati Uniti per il trattamento del disturbo ossessivo compulsivo in età pediatrica, mentre solo la fluoxetina può essere utilizzata nei bambini per la depressione maggiore.

TABELLA 1. SEGNALAZIONI DI SOSPETTE ADR IN ETÀ PEDIATRICA PER IL GRUPPO ATC N06AB (SSRI) RIPORTATE IN ITALIA DAL 2001 AD OGGI

Specialità medicinale	Età paziente	Reazione e diagnosi	Gravità della reazione	Esito
PAROXETINA	12 anni	Epatite acuta	Grave	Risoluzione completa della sospetta ADR
CITALOPRAM	8 anni	Convulsioni tonico cloniche	Grave	Risoluzione completa della sospetta ADR
PAROXETINA	17 anni	Porpora, ecchimosi, aumento enzimi epatici	Grave	Risoluzione con postumi

TABELLA 2. PRINCIPI ATTIVI DEL GRUPPO ATC N06AB (SSRI) COMMERCIALIZZATI NEL PERIODO 2001-2003

Indicazioni d'uso in età pediatrica riportate nella scheda tecnica		
Farmaco	USA	Italia
CITALOPRAM	Non autorizzato in età pediatrica	Non indicato
ESCITALOPRAM [◊]	Non autorizzato in età pediatrica	Non indicato
FLUOXETINA	Autorizzato per le seguenti indicazioni: depressione e disturbo ossessivo compulsivo dai 7 anni in su	Non indicato
FLUVOXAMINA	Autorizzato per la seguente indicazione: disturbo ossessivo compulsivo dagli 8 anni in su	Non indicato
PAROXETINA	Non autorizzato in età pediatrica	Non indicato
SERTRALINA	Autorizzato per la seguente indicazione: disturbo ossessivo compulsivo a partire dai 6 anni	Non indicato

[◊] in commercio in Italia dal 2003



Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. Una revisione pubblicata dal BMJ

Su questo argomento, risulta particolarmente interessante la revisione condotta da Jureidini JL et al. di recente pubblicata sul BMJ¹³, che si proponeva appunto l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza degli antidepressivi, in particolare SSRI, in bambini e adolescenti.

Gli autori hanno preso in considerazione 7 studi controllati randomizzati pubblicati nelle maggiori riviste scientifiche per esaminare la qualità dei metodi e accertare se le conclusioni degli autori erano supportate da dati convincenti. Secondo gli autori, nei trial considerati, i ricercatori tendevano a esagerare i benefici degli antidepressivi. Infatti, anche nei gruppi di controllo si osserva un notevole miglioramento e i benefici aggiuntivi derivanti dai farmaci appaiono di dubbia rilevanza clinica.

D'altro canto, gli eventi avversi vengono minimizzati. Alla luce di ciò, gli antidepressivi – a parere di Jureidini et al. – non possono essere raccomandati con sicurezza come opzione di trattamento della depressione infantile e sarebbe necessario un più rigoroso approccio clinico per assicurare la validità dei dati pubblicati. L'incoerenza con cui sono stati spesso riportati i risultati dei trial clinici sugli antidepressivi viene anche messa in evidenza da un articolo pubblicato su Therapeutic Letter di aprile-giugno 2004¹⁴ in cui ad esempio si evidenzia che, in uno studio sulla paroxetina per il trattamento di ragazzi e adolescenti¹⁵, i risultati positivi a favore della paroxetina sarebbero poi stati smentiti dalle nuove analisi condotte dall'MHRA e dall'FDA. In questo studio, per il 7,5% dei pazienti inizialmente affetti da depressione di grado moderato in trattamento con paroxetina si è reso necessario il ricovero in ospedale, al contrario, nessuno dei pazienti trattati con placebo ha dovuto essere ricoverato. Tuttavia, questo dato è stato omesso nella discussione dello studio. Inoltre, le evidenze emerse dalle sperimentazioni cliniche e dalle segnalazioni spontanee degli ultimi 12 anni, indicano che fino ad un 25% di giovani in trattamento con i diversi SSRI manifestano effetti avversi di tipo psichiatrico.

Tenuto conto che i comportamenti autolesionistici sono intrinseci alla malattia depressiva, attualmente non è possibile trarre delle conclusioni definitive riguardo al profilo beneficio/rischio degli SSRI nei bambini. I dati disponibili inducono ad una particolare prudenza nell'utilizzo di questi farmaci nella popolazione pediatrica e adolescente.¹⁴

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Reuters Health. Antidepressant use way up in U.S. kids. Report says. 5 aprile 2003
- ² Clavenna A, Bonati M, Rossi E, De Rosa M. Increase in non evidence based use of antidepressants in children is cause for concern. BMJ 2004;328:711-2.
- ³ Nuove informazioni sulla sicurezza delle specialità medicinali contenenti paroxetina nel trattamento della malattia depressiva nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni. BIF 5-6/2003:207.
- ⁴ FDA Statement Regarding the Anti-Depressant Paxil for Pediatric Population. FDA Talk Paper T03-43 June 19, 2003 – www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01230.html Accesso verificato in marzo 2003.)
- ⁵ Medicine and healthcare regulatory agency. Safety of Seroxat (paroxetine) in children and adolescents under 18 years- contraindication in the treatment of depressive illness. 10 giugno 2003 – <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/se-roxat18.pdf> (accesso verificato in marzo 2003).
- ⁶ FDA public health advisory. reports of suicidality in pediatric patients being treated with antidepressant medications for major depressive disorder (mdd), 27 ottobre 2003 – www.fda.gov/cder/drug/advisory/mdd.htm. Accesso verificato in marzo 2003.)
- ⁷ Medicines and healthcare regulatory agency. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents including a summary of available safety and efficacy data. 10/12/2003 – medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverview_101203.htm. Accesso verificato in marzo 2003.
- ⁸ Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine study and follow-up. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1990;14: 791-5.
- ⁹ Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. Arch Gen Psychiatry 1997;54: 1031-7.
- ¹⁰ Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, et al. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents; a placebo-controlled, randomised clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41: 1205-15
- ¹¹ American College of Neuropsychopharmacology executive summary preliminary report of the task force on ssris and suicidal behavior in youth http://www.acnp.org/exec_summary.pdf Accesso verificato in marzo 2003
- ¹² FDA issues Public Health Advisory on caution for use of antidepressants in adults and children. FDA Talk Paper T04-08. March 22, 2004 – www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01283.html. Accesso verificato in marzo 2003
- ¹³ Jureidini JL et al. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. BMJ 2004;328:879-83.
- ¹⁴ Antidepressant Medication in Children and Adolescents. Therapeutic Letter N. 52 – April/May/June 2004.
- ¹⁵ Keller MD, Ryan ND, Strober M et al. Efficacy of paroxetin in the treatment of major depression: a randomized controlled trial. J An Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:762-72.



La sperimentazione clinica dei farmaci psicoletti e psicoanaletti

Dati dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia (OsSC)

Le sperimentazioni cliniche aventi per oggetto i farmaci psicoletti e psicoanaletti presenti nel registro dell'OsSC sono attualmente 106, svolte nel periodo 2000-2003.

Gli studi sono per la maggior parte multicentrici (77%) ed è opportuno segnalare che oltre la metà di questi sono internazionali. In Italia, le strutture coinvolte sono 311, dislocate su tutto il territorio nazionale: il 50% al nord, il 23% al centro, il 27% al sud, come evidenziato nella cartina che segue.

Circa il 70% dei centri è concentrato nelle prime 8 regioni: Lombardia (16%), Veneto (10%), Emilia-Romagna (9%), Sicilia (8%), Piemonte (7%), Toscana (7%) e Lazio (7%), Campania (6%).

Per quanto riguarda la tipologia dei centri coinvolti nello studio di questi farmaci, i dati disponibili indicano che le sperimentazioni si svolgono per il 53% in strutture ospedaliere (ospedali a gestione diretta, aziende ospedaliere, ospedali classificati), per il 23% in sedi ASL e la parte restante coinvolge centri universitari, IRCCS, case di cura private.

I centri più attivi sono: l'Azienda Ospedaliera Careggi di Firenze, il Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, l'Università degli studi di Pisa, l'Università degli studi di Cagliari, l'Azienda Ospedaliera Pisana di Pisa, l'Ospedale Civile Maggiore Borgo Trento di Verona, l'Università degli studi Tor Vergata di Roma, l'Università degli studi di Trieste, l'Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano, l'Ospedale Sacco di Milano, l'AUSL 6 di Palermo, l'Università degli studi Federico II di Napoli e il Policlinico di Bari.

TABELLA 2. SPERIMENTAZIONI CLINICHE PER PRINCIPIO ATTIVO (DATI OSSC FINO AL 31/12/2003)

ATC	Principio attivo	Nr. sperim.	%
N06BX12	Acetilcarnitina	21	19,8
N05AE04	Ziprasidone	7	6,6
N05AH03	Olanzapina	6	5,7
N06DA03	Rivastigmina	6	5,7
N05AH04	Quetiapina	5	4,7
N06DA04	Galantamina	4	3,8
N05AX08	Risperidone	3	2,8
N06AX18	Reboxetina	3	2,8
N06AB04	Citalopram	3	2,8
N05BA06	Lorazepam	2	1,9
N05CD05	Triazolam	2	1,9
	Altro/non specificato	21	19,8
	Totale	106	100,0

Le sperimentazioni cliniche su farmaci psicoletti e psicoanaletti sono promosse nel 94% dei casi da aziende farmaceutiche. Le prime 5 sono Sigma-Tau, Eli Lilly, Lundbeck Italia, Pfizer e Janssen-Cilag e cumulativamente rappresentano il 50% del totale.

Gli studi sono prevalentemente di fase III e i principi attivi maggiormente studiati sono elencati nella tabella 2.

TABELLA 1. SPERIMENTAZIONI CLINICHE PER FASE (DATI OSSC FINO AL 31/12/2003)

Fase	Nr. sperim.	%
Fase III	62	58,5
Fase II	26	24,5
Bioequiv/biodisp	10	9,4
Fase IV	8	7,5
Totale	106	100,0

La popolazione oggetto di analisi è sia maschile che femminile, con una netta prevalenza di pazienti rispetto a volontari sani. Dai dati disponibili si evidenzia che soltanto una piccola parte delle ricerche in questo ambito (il 5,2%) è condotto su minori.



La sperimentazione clinica dei farmaci in pediatria

Dati dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia (OsSC)

La sperimentazione clinica nei bambini costituisce un'area poco sviluppata. I motivi per cui l'area pediatrica è ancora ad oggi orfana di una ricerca clinica sono vari e di diversa natura: etica (problema del consenso informato nel bambino), economica (scarso interesse dell'industria), fisiopatologica (difficoltà di attuazione degli studi nella popolazione pediatrica). Tutto ciò si risolve in un'iniqua prestazione delle cure ai bambini, situazione che diversi paesi stanno tentando di migliorare sia tramite interventi regolatori che attraverso la ricerca clinica pediatrica.

In Italia, la situazione in merito si è evoluta con l'emanazione del decreto legislativo n.211/2003 di attuazione della Direttiva Europea 201/20/CE, relativo all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali. Esso si ispira alle Good Clinical Practices (GCP): norme che garantiscono la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e assicurano l'affidabilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa. Il decreto dedica però uno spazio particolare agli studi condotti sui minori e su adulti incapaci di dare il proprio consenso informato.

In particolare, la normativa prevede che possa essere condotto uno studio pediatrico soltanto se "il gruppo di pazienti può trarre dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto" e se lo studio è utile per convalidare risultati ottenuti da altre ricerche. La sperimentazione deve riguardare "direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori".

Non tutti i Comitati Etici sono abilitati a valutare un protocollo pediatrico: il decreto prevede specificamente che possano farlo soltanto i CE che hanno al proprio interno una competenza pediatrica o che si avvalgono di consulenze esterne in questo ambito.

Al fine di assicurare la massima tutela dei minori, le ricerche cliniche pediatriche devono essere condotte senza compromettere il benessere psico-fisico dei soggetti, "riducendo al minimo il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile, in relazione alla malattia ed allo sviluppo" del bambino, facendo quindi sempre prevalere l'interesse del paziente rispetto a quello della scienza e della società.

Nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione dei Medicinali sono inserite, nel periodo 2000-2003, 155 sperimentazioni che coinvolgono soggetti di età compresa fra 0 e 12 anni (7,2% delle sperimentazioni presenti nell'intero OsSC): il 34,2% di queste riguarda esclusivamente la popolazione pediatrica.

Gli studi sono principalmente multicentrici (85,7%) e randomizzati (66,0%). Come evidenziato nella tabella 1, sono prevalentemente

TABELLA 1. SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN PEDIATRIA PER FASE (DATI OSSC FINO AL 31/12/03)

Fase	Nr. speriment.	%
Fase III	89	57,4
Fase II	47	30,3
Fase IV	17	11,0
Bioeq/Biod	2	1,3
Totale	155	100,0

TABELLA 2. SPERIMENTAZIONI CLINICHE IN PEDIATRIA PER AREA TERAPEUTICA (DATI OSSC FINO AL 31/12/03)

Area terapeutica	Nr. speriment.	%
Immunologia e malattie infettive	29	18,7
Oncologia	23	14,8
Malattie dell'apparato respiratorio	22	14,2
Neurologia	16	10,3
Endocrinologia	16	10,3
Cardiologia/Malattie vascolari	13	8,4
Ematologia	7	4,5
Dermatologia/Chirurgia plastica	7	4,5
Gastroenterologia	5	3,2
Reumatologia	4	2,6
Nefrologia/Urologia	4	2,6
Pediatria/Neonatologia	3	1,9
Anestesiologia	2	1,3
Otorinolaringoiatria	2	1,3
Oftalmologia	1	0,6
Farmacologia/Tossicologia	1	0,6
Totale	155	100,0

mente di fase III (57,4%) e fase II (30,3%), promossi da aziende farmaceutiche nel 74,1% dei casi, e condotti a livello internazionale coinvolgendo anche paesi non europei.

L'area terapeutica maggiormente studiata, come riportato in tabella 2, è quella dell'immunologia e malattie infettive con 29 sperimentazioni; seguita dall'oncologia (14,8%) e dalle malattie dell'apparato respiratorio (14,2%); la neurologia e l'endocrinologia rappresentano ciascuna il 10,3% degli studi in pediatria.

Considerando la classificazione per ATC, sono 17 le sperimentazioni con medicinali attivi sul Sistema Nervoso Centrale: nessuna di queste è condotta sui farmaci SSRI in fasce di popolazione pediatrica.

La sperimentazione clinica promossa da enti no-profit

L'Italia è stata tra i primi Stati membri a recepire la direttiva europea 2001/20/CE che ha come scopo primario quello di armonizzare le procedure a livello comunitario per lo svolgimento delle ricerche cliniche sui medicinali.

Il previsto sovraccarico di procedure gestionali, organizzative ed economiche derivanti proprio dall'adeguamento a tale direttiva ha creato una grande apprensione soprattutto nel mondo della ricerca no-profit.

L'Italia, trovandosi nella fase di sviluppo dei decreti attuativi, sta tentando (come ricorda anche la direttiva stessa) di tener conto della specificità di dette sperimentazioni che non hanno come scopo quello di portare a registrazione un farmaco ma di individuare nuove strategie terapeutiche. Questi studi sono spesso finalizzati al miglioramento della pratica clinica e quindi, come tali, considerati parte integrante dell'assistenza sanitaria.

L'esame e la valutazione di protocolli di ricerca infatti, devono essere visti dai Comitati etici e dalle Direzioni Generali non come un'attività proposta dall'esterno, ma come un investimento, al fine di ottimizzare l'uso delle risorse della struttura e la qualità delle prestazioni assistenziali.

A questo proposito, sia la richiesta di un contributo economico per l'esame dei protocolli, sia l'aspetto assicurativo delle sperimentazioni cliniche devono essere valutati dai Comitati etici in modo flessibile, considerando le risorse effettivamente disponibili da parte del promotore, soprattutto quando è una struttura non commerciale. Se la sperimentazione (o lo studio osservazionale) non ha scopi registrativi, ma rientra tra gli obiettivi di un'assistenza innovativa e di qualità, il criterio più normale è quello di considerare la sperimentazione stessa coperta dall'assicurazione generale dell'ente partecipante.

Attualmente, anche se in Italia nel 75% del totale degli studi a finanziare le sperimentazioni cliniche sono aziende farmaceutiche, è importante sottolineare che il restante e significativo 25% è promosso da strutture cosiddette no-profit, come Aziende Sanitarie Locali, Aziende Ospedaliere, Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico sia pubblici che privati ed Associazioni Scientifiche. Nel prossimo futuro è auspicabile un incremento di questi progetti, grazie anche al contributo di Università e di al-

tri enti, quali ad esempio l'Istituto Superiore di Sanità.

I dati in nostro possesso, ricavati da quanto inserito da Promotori e Comitati etici nella banca dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali, indicano un forte concentrazione dell'attività degli enti no-profit nell'oncologia (60%); le classi successive, l'immunologia e cardiologia e sistema nervoso, si attestano ciascuna intorno al 6-7%.

Le ricerche promosse sono principalmente di fase II e III, anche se è importante sottolineare il ruolo fondamentale degli enti no-profit nel promuovere le ricerche di fase I.

La maggior parte delle strutture non commerciali che finanziano la ricerca è concentrata nel nord Italia: l'Ospedale San Raffaele di Milano, il Policlinico San Matteo di Pavia, il Policlinico Sant'Orsola Malpighi di Bologna, l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, l'Azienda Ospedaliera di Padova, il DIMI Ospedale San Martino di Genova.

Le uniche strutture del centro-sud presenti fra i primi 13 enti promotori (che rappresentano il 50% del totale degli studi no-profit nell'Osservatorio) sono il policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, gli Istituti Fisioterapici Ospedalieri di Roma e la fondazione Pascale di Napoli.

La sfida italiana è quella di dimostrare che la direttiva si può applicare senza danneggiare, ma anzi potenziando, la ricerca promossa al di fuori delle aziende farmaceutiche; una presenza più bilanciata dei diversi promotori nella ricerca clinica può favorire una competitività intelligente e perciò incrementare la qualità complessiva della cultura e delle pratiche di sperimentazione.

FARMACOVIGILANZA news



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

Direttore editoriale: Nello Martini

Direttore responsabile: Sabrina Smerrieri

Caporedattore: Mauro Boldrini

Redazione: Pasqualino Rossi, Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti, Roberta Coppari, Gabriella R.A. Adamo, Linda Pierattini, Valeria Severi, Carlo Buffoli

Editore: Intermedia - Via Malta 12B, 25124 Brescia
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187
e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

Stampa e spedizione: Grafo Spa, Brescia

