

## MODIFICHE ALLE NOTE AIFA-FEBBRAIO 2008

Sulla G.U. n° 45 del 22.02.08 sono state pubblicate le determinazioni AIFA del 11.02.08 recanti: "approvazione dei piani terapeutici AIFA (template) relativi alle ex Note AIFA 12, 32, 32-bis" e "modifica alla determinazione 4 gennaio 2007: Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci". Il primo provvedimento ha sostituito le note AIFA 12, 30 e 30-bis non più in vigore con i tre piani terapeutici Templati redatti dall'AIFA, il secondo ha modificato i testi delle note AIFA 1 e 66.

### NOTA 1

Nessuna modifica sostanziale. Nella sezione "Particolari avvertenze" l'ultimo capoverso è modificato con la citazione dei dati preliminari di un recente RCT che documenta l'efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da coxib. Conseguentemente, alla bibliografia viene aggiunta la voce n. 19.

"Al momento non vi sono ulteriori dati sulla letteratura scientifica internazionale che documentino un'efficacia nella gastroprotezione con misoprostolo e/o inibitori della pompa protonica nei confronti del danno gastrointestinale da COXIB."

*Sostituito con:*

"Al momento vi sono dati preliminari derivanti da un solo RCT di modeste dimensioni che documenta l'efficacia di un inibitore di pompa nel ridurre il danno gastrico da COXIB." (riferimento bibliografico: Chan FKL et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind randomised trial. Lancet. 2007; 369: 1621-6.)

### NOTA 12

La nota è sostituita con il Piano Terapeutico template elaborato dall'AIFA. Il Piano permette la prescrizione SSN delle eritropoetine per il trattamento dell'anemia (associata ad insufficienza renale cronica e a chemioterapia antitumorale anemia nei pazienti adulti oncologici) e per l'incremento della quantità di sangue autologo nell'ambito di programmi di predonazione.

Le eritropoetine non sono rimborsabili quando usate:

- nel trattamento dell'anemia (Hgb 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia;
- in pazienti HIV pluritratati con anemia (Hgb 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizanti è l'unica alternativa terapeutica. Nessuna eritropoetina risulta, infatti, registrata per tali indicazioni.

Tenenuto conto che, questo utilizzo è abbastanza diffuso e consolidato, l'AIFA predisporrà con opportuno provvedimento, l'inserimento di epoetina alfa e epoetina beta nell'elenco della legge n. 648/1996.

### NOTA 32

La nota è sostituita con il Piano Terapeutico template elaborato dall'AIFA. Il Piano permette la prescrizione SSN degli interferoni nelle epatiti croniche (B e C), nelle leucemie (a cellule capillate e mieloide cronica), nel sarcoma di Kaposi, nei linfomi (non Hodgkin follicolare e cutaneo a cellule T), nel mieloma, nel melanoma, nel carcinoma e nella micosi fungoide.

### NOTA 32 bis

La nota è sostituita con il Piano Terapeutico template elaborato dall'AIFA. Il Piano autorizza la prescrizione, a carico del SSN, di lamivudina nella epatite cronica B HBV-DNA positiva, nei portatori cronici di HBsAg e nei portatori cronici di anticorpi anti HBV.

### NOTA 66

Tra i coxib viene aggiunto il parecoxib. Vengono completamente riscritte le sezioni: "Background", "Evidenze disponibili" e "Particolari avvertenze".

FANS non selettivi*	<i>La prescrizione dei farmaci antiinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:</i>
COXIB**	

- artropatie su base connettivica
- osteoartrosi in fase algica o infiammatoria
- dolore neoplastico
- attacco acuto di gotta.

\*aceclofenac; acetametacina; acido mefenamico; acido tiaprofenico; amtolmetina; cinnoxicam; dexibuprofene; diclofenac; diclofenac+misoprostolo; fentiazac; flurbiprofene; furprofene; ibuprofene; indometacina; ketoprofene; lornoxicam; meloxicam; nabumetone; naprossene; nimesulide; oxaprozina; piroxicam; proglumetacina; sulindac; tenoxicam.

\*\*celecoxib; etoricoxib; parecoxib

### Background

Nel recente passato la letteratura scientifica si è spesso occupata della sicurezza dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) selettivi e non della ciclossigenasi 2.

Ritiri dal mercato, limitazioni d'uso e ridefinizione in generale del profilo beneficio/rischio hanno riguardato molte delle molecole appartenenti a questa categoria. Al momento attuale i FANS possono essere sostanzialmente accumulati ad un'unica categoria, con differenze presenti soprattutto rispetto al singolo profilo di rischio e al tipo di effetti collaterali possibili.

### Evidenze disponibili

#### *Efficacia*

Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente. Secondo il British National Formulary il 60% circa dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro. Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche 3 settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

#### *Sicurezza*

La differenza principale tra i diversi FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Prima di intraprendere la terapia il medico dovrebbe valutare i benefici ed i possibili effetti collaterali. La differenza di attività dei vari FANS riflette la selettività nell'inibizione dei diversi tipi di ciclossigenasi; l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2 può migliorare la tollerabilità gastrica, ma molti altri fattori influiscono sulla tollerabilità gastrointestinale e questi, e altri effetti indesiderati, dovrebbero essere valutati nella scelta di un dato FANS.

Al momento della loro immissione in commercio, i COXIB venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la revisione degli studi di registrazione (come il CLASS e il VIGOR) e nuovi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed è emerso un aumento di rischio cardiovascolare. Va sottolineato che, al momento attuale, esistono dati importanti di sicurezza per i COXIB e per i FANS che sono stati usati come comparatori in studi molto importanti (diclofenac, ibuprofene, naprossene). Per la grande maggioranza dei vecchi FANS non esistono studi appropriati sulla tossicità cardiovascolare, in mancanza di studi specifici però, non è possibile escluderla.

Studi sia randomizzati sia osservazionali, nonché numerose metanalisi, o revisioni sistematiche, hanno nel tempo confermato la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB. Ciò ha significato per alcuni di essi il ritiro dal commercio (rofecoxib, valdecoxib) o la revisione del profilo di rischio (lumiracoxib, poi ritirato per epatotossicità) insieme all'interruzione di importanti studi clinici in corso (celecoxib).

Alla luce dei recenti dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare, gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione specifica (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare. A dosi elevate e nel trattamento a lungo termine, i FANS non selettivi potrebbero comportare un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (come infarto miocardico e ictus). Il diclofenac e l'eterocoxib aumentano il rischio trombotico, mentre il naprossene è associato a un rischio inferiore. Dosi elevate di ibuprofene (2,4 g al giorno) possono determinare un lieve aumento di rischi trombotici, mentre dosi basse del farmaco (1,2 g al giorno o meno) non aumentano il rischio di infarto miocardico. Le diverse raccomandazioni emanate a tal proposito dalle agenzie regolatorie quali EMEA e FDA, possono sinteticamente riassumersi nella raccomandazione generale di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 nel trattamento sintomatico alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile; si raccomanda inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessità. Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave; il rischio maggiore è per gli anziani. Studi recenti condotti su 7 FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale alto. L'azapropazone è il farmaco gravato dai rischi maggiori (ritirato dal commercio) e l'ibuprofene il meglio tollerato; ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio. Piroxicam e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo, per cui l'EMA ne ha limitato l'uso (v. RCP del due prodotti).

Il Committee on Safety of Medicines britannico consiglia pertanto di preferire i FANS associati ad un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene, di iniziare la terapia con la dose più bassa efficace, di non utilizzare più di un FANS alla volta e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera (compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2). La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione deve essere utilizzata solo se è assolutamente necessaria e il paziente monitorato. Dati preliminari farebbero ipotizzare una riduzione dell'effetto antiaggregante dell'ASA a basso dosaggio con alcuni FANS (ibuprofene e diclofenac), ma i tempi di somministrazione sono critici. Questa azione di inibizione non parrebbe essere esercitata dal naprossene.

### **Particolari avvertenze**

I FANS devono essere utilizzati con cautela negli anziani (rischi di gravi effetti indesiderati, anche mortali), nelle patologie allergiche (sono controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS inclusi coloro in cui un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS), durante la gravidanza, l'allattamento e nei difetti della coagulazione. L'impiego a lungo termine di alcuni FANS è associato a una riduzione della fertilità femminile reversibile con la sospensione del trattamento. Nei soggetti con insufficienza renale, i FANS devono essere utilizzati con cautela, in quanto possono peggiorare la funzionalità renale; è necessario somministrare la dose minima possibile e controllare la funzionalità renale. Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. La nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri

FANS ed è controindicata nei pazienti epatopatici, in quelli con una storia di abuso di alcool e negli assuntori di altri farmaci epatotossici.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'etoricoxib. Il Committee on Safety of Medicines britannico avverte che i FANS non devono essere somministrati a soggetti con ulcera peptica attiva o pregressa e che gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati in caso di ulcera peptica attiva. Secondo la stessa fonte ogni peggioramento di asma può essere attribuito all'assunzione di un FANS.

Anche se è preferibile astenersi dalla prescrizione di FANS in soggetti con un'ulcera gastrointestinale o un sanguinamento in atto o pregresso, e sospenderli nel caso in cui si verificano queste condizioni, non si deve trascurare il fatto che molti pazienti affetti da gravi malattie reumatologiche (come l'artrite reumatoide) possano trarre beneficio dall'uso dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa.

### **Bibliografia**

1. Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364:2021-2029.
2. Kearney PM, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332:1302-1308.
3. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British Medical Association. British National Formulary 53 British Medical Journal and Royal Pharmaceutical Society Publishing 2007.
4. Zhang JJ, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta-analysis. *JAMA* 2006;296:(doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015).
5. McGettigan P, Henry D, Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006;296:(doi 10.1001/Jama.296.13.jrv60015).
6. Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet*, 2007 May 12; 369:1580-1.