



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 159
23 marzo 2015
Anno XV

IN QUESTO NUMERO:

1. **COSTO DEI FARMACI, ASPETTATIVA dell'ESITO ed EFFICACIA del TRATTAMENTO: i RISULTATI di uno STUDIO sull'EFFETTO PLACEBO PUBBLICATI dalla RIVISTA "NEUROLOGY"**
2. **SAFINAMIDE (XADAGO®) APPROVATA in EUROPA nella TERAPIA della MALATTIA di PARKINSON**
3. **CODEINA nel TRATTAMENTO della TOSSE e del RAFFREDDORE nei BAMBINI: le RESTRIZIONI all'USO dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI**
4. **IL SITO WEB: PUBBLICAZIONI DELL'AGENZIA SOCIO SANITARIA REGIONALE DELL'EMILIA-ROMAGNA**

1. **COSTO DEI FARMACI, ASPETTATIVA dell'ESITO ed EFFICACIA del TRATTAMENTO: i RISULTATI di uno STUDIO sull'EFFETTO PLACEBO PUBBLICATI dalla RIVISTA "NEUROLOGY"**

Come è ormai noto l'effetto placebo (EP) è molto evidente nella Malattia di Parkinson (MP) e varie ricerche sono state condotte sull'argomento (*Mov Disord* 2008;23:690-9; *Trend Neurosci* 2002; 25:302-6). Uno studio recente (*Neurology* 2015;84:794-802) ha valutato un aspetto non ancora ben indagato dell'EP: quale sia l'influenza del costo di un farmaco sulla percezione della sua efficacia da parte del paziente. Per valutare questo aspetto, sono stati reclutati 12 pazienti con MP ai quali è stato fatto credere di essere coinvolti in uno studio per la valutazione dell'efficacia di 2 farmaci dopaminergici di pari efficacia ma di costo differente. I pazienti sono stati randomizzati in 2 gruppi che hanno sequenzialmente ricevuto una formulazione "costosa" (1.500 dollari) e una formulazione "economica" (100 dollari) di un nuovo farmaco dopamino agonista; in realtà ai pazienti veniva somministrata la stessa soluzione salina per via sottocutanea. Quando il placebo "costoso" veniva somministrato per primo, la valutazione clinica in cieco effettuata tramite la scala clinica UPDRS mostrava un miglioramento maggiore del 10% rispetto alla valutazione successiva alla somministrazione del placebo "economico" ($p < 0,01$). Nessuno dei due trattamenti mostrava comunque un miglioramento del punteggio UPDRS pari a quello ottenuto con la levodopa (LD). Questo risultato è stato ulteriormente avvalorato dall'analisi della misura dell'attività cerebrale quantificata attraverso la Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) che è stata effettuata in tutti i pazienti dopo l'assunzione sia di LD che dei due tipi di placebo, utilizzando dei test visuo-motori per la valutazione dell'apprendimento associativo. In particolare è risultata evidente una ridotta attivazione cerebrale a livello del nucleo cerebrale putamen dopo somministrazione del placebo "costoso", simile ma di minore intensità rispetto alla LD, mentre la somministrazione del placebo "economico" non ha determinato alcuna riduzione dell'attivazione cerebrale. Questo potrebbe rappresentare il substrato neurobiologico alla base del

meccanismo di "motivazione intrinseca" responsabile dell'EP, che sembrerebbe essere lo stesso implicato anche in soggetti non affetti da MP (*J Neurosci* 2007;27:7105-116). Terminato lo studio, i pazienti sono stati intervistati circa le aspettative riguardo all'efficacia dei due farmaci. Otto dei pazienti hanno ammesso che, nonostante le rassicurazioni dei medici, si aspettavano una maggiore efficacia da parte della versione più costosa del farmaco, ed in questo sottogruppo di pazienti sono stati registrati i benefici maggiori. I risultati clinici sono inoltre risultati coerenti con i dati di fMRI. Nonostante alcuni limiti dello studio, che riguardano il numero esiguo dei pazienti e la scarsità di informazioni date dai clinici sui "farmaci" in sperimentazione, che potrebbe aver influito sulle aspettative dei pazienti, questo studio costituisce un altro tassello da considerare per indagini future sull'EP. Questa osservazione rafforza ulteriormente l'importanza e la potenza in generale dell'EP nella messa in atto di un'azione terapeutica (farmacologica e non) e, in particolare, richiama l'attenzione sui meccanismi neurologici che determinano l'EP nei pazienti con MP.

A cura di Giovanna Lopane

2. **SAFINAMIDE (XADAGO®) APPROVATA in EUROPA nella TERAPIA della MALATTIA di PARKINSON**

È stata approvata il mese scorso da parte della Agenzia Europea dei Medicinali la **safinamide** (Xadago®, Zambon S.p.A.), indicata come "terapia aggiuntiva in pazienti con Malattia di Parkinson (MP) in fase da intermedia ad avanzata che presentano fluttuazioni della risposta alla levodopa, in monoterapia o in associazione ad altri medicinali per la MP". Safinamide è una molecola α -ammidica proposta con un duplice meccanismo d'azione (*Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:747-59): a) **dopaminergico**, tramite inibizione altamente selettiva e reversibile dell'enzima MAO-B, coinvolto nel metabolismo intracerebrale della dopamina, con conseguente aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato; b) **non dopaminergico**, mediante inibizione dei canali del sodio voltaggio dipendenti e modulazione del rilascio stimolato di glutammato. Non è stato ancora stabilito in che

misura gli effetti non dopaminergici contribuiscano all'effetto complessivo. Le principali caratteristiche farmacocinetiche di safinamide sono riassunte in **Tabella**. La biodisponibilità del farmaco dopo somministrazione orale è alta; cibi ad alto contenuto di grassi possono rallentare la velocità di assorbimento, ma non l'entità.

| SAFINAMIDE: CARATTERISTICHE CINETICHE | |
|---|---|
| Tempo di concentrazione plasmatica al picco (ore) | 2-4 |
| Emivita di eliminazione plasmatica (ore) | 21-24 |
| Biodisponibilità orale (%) | 80-92 |
| Legame alle proteine plasmatiche (%) | 90 |
| Eliminazione | Metabolica: idrolisi (enzimi amidasi); citocromo P450 ? |
| Dose giornaliera suggerita (mg/die) | 50-100 |

Safinamide viene estensivamente metabolizzata (circa l'85%) mediante idrolisi enzimatica, seguita da glucuronazione. Nella scheda tecnica del farmaco viene riportato che "il metabolismo di safinamide non dipende dagli enzimi del citocromo P450 (CYP)". Tuttavia la somministrazione concomitante di fenobarbitale e carbamazepina, potenti induttori dell'isoenzima CYP3A4 può determinare una riduzione del 30% delle concentrazioni plasmatiche di safinamide, suggerendo un contributo del citocromo P450 nel metabolismo del farmaco (*Neurotherapeutics* 2007;4:110-6). L'efficacia della safinamide come terapia aggiuntiva in pazienti con MP, in terapia con levodopa con fluttuazioni motorie è stata valutata in due studi in doppio cieco controllati con placebo, della durata di 24 settimane in una prima fase (studio 016) (*Mov Disord* 2014;29:229-37), seguita da una estensione di 18 mesi (studio 018) (*Mov Disord* 2014;29:1273-80). La variabile di efficacia primaria era il cambiamento, dalla valutazione basale a quella finale, del "tempo ON senza discinesia problematica", secondo i diari clinici dei pazienti. Nello studio 016, su 669 pazienti, la safinamide, ad entrambi i dosaggi esaminati (50 e 100 mg/die) è risultata associata ad un incremento medio della variabile di esito primaria significativamente maggiore rispetto al placebo, anche se di modesta entità clinica (0,51 ore, CI 0,07-0,94, $p < 0,02$, 50 mg/die; 0,55 ore, CI 0,12-0,99, $p = 0,01$, 100 mg/die). Tale incremento si è mantenuto maggiore rispetto al placebo anche nella coorte di 358 pazienti sui 594 che, completato lo studio 016, mostravano i requisiti per poter intraprendere lo studio 018 (0,67 ore, CI 0,23 -1,11, $p < 0,003$, 50 mg/die; 0,83 ore, CI 0,39-1,27, $p < 0,002$, 100 mg/die). Dai dati disponibili, il trattamento con safinamide è generalmente ben tollerato; le reazioni avverse classificate come "comuni" (frequenza $\geq 1/10$ casi) sulla base del programma di sviluppo clinico condotto su oltre 3000 soggetti, oltre 500 dei quali trattati per più di 2 anni, includono: insonnia, discinesie, sonnolenza, capogiri, cefalea, cataratta, ipo-tensione ortostatica, nausea.

A cura di Manuela Contin

3. CODEINA nel TRATTAMENTO della TOSSE e del RAFFREDDORE nei BAMBINI: le RESTRIZIONI all'USO dell'AGENZIA EUROPEA dei MEDICINALI

Il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei medicinali ha diramato questo mese un comunicato nel quale l'uso dei medicinali contenenti **codeina** per la tosse e il raffreddore è **controindicato** nei bambini **al di sotto dei 12 anni di età**, e **non è raccomandato** nei bambini e negli adolescenti **tra i 12 ei 18 anni** che hanno problemi respiratori, a causa del rischio di gravi effetti indesiderati, tra cui l'aggravamento dei problemi respiratori. Gli effetti della codeina sono dovuti alla sua trasformazione in morfina nell'organismo (vedi n° 82 di **neuro...Pillole**). Come si legge nel comunicato "anche se gli effetti indesiderati indotti dalla morfina possono verificarsi nei pazienti di tutte le età, il modo in cui la codeina viene convertita in morfina nei bambini al di sotto dei 12 anni è variabile ed imprevedibile, rendendo particolarmente a rischio di effetti indesiderati questa popolazione", specie i soggetti che già hanno problemi di respirazione. Per saperne di più:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Codeine_PRAC.pdf Copyright © AIFA

A cura di Manuela Contin

4. IL SITO WEB: PUBBLICAZIONI dell'AGENZIA SOCIO SANITARIA REGIONALE dell'EMILIA ROMAGNA

L'Agenzia Socio Sanitaria Regionale (ASSR) dell'Emilia-Romagna produce numerose [pubblicazioni](http://www.assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni) di interesse medico e sanitario, disponibili gratuitamente in formato PDF (<http://www.assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni>). Questo mese vogliamo segnalare la collana "**Contributi per il governo clinico**", della quale sono disponibili i primi sette numeri: "Le organizzazioni sanitarie", "La gestione del rischio e del contenzioso", "Appropriatezza. Una guida pratica", "La valutazione di performance cliniche", "Il governo dell'innovazione nei sistemi sanitari", "La formazione per il governo clinico" e "Audit clinico: uno strumento per favorire il cambiamento".

A cura di Fiorenzo Albani

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva; **Segreteria di redazione** Antonella Ferretti
c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna
Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it/>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06