

FARMACI: CHANCE TERAPEUTICHE, PRESCRIVIBILITÀ

A cura di

Dott. Andrea Frasoldati



Dott.ssa Silvia Vezzani



SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, AUSL Reggio Emilia.

I farmaci a disposizione delle persone con malattie ipofisarie possono essere in linea generale distinti in due grandi categorie:

a) terapie ormonali "sostitutive" destinate a bilanciare la carenza di uno o più degli ormoni prodotti dall'ipofisi. Appartengono a questo gruppo farmaci come la levo-tiroxina, il cortone acetato e l'idrocortisone, il GH, il testosterone e le gonadotropine, la desmopressina;

b) farmaci che hanno lo scopo di controllare l' aumento di funzione delle cellule ipofisarie e/o la loro eccessiva proliferazione (es. Lanreotide, Octreotide, Pasireotide, Pegvisomant, Chetoconazolo, Metirapone, Cabegolina, Temozolamide). Questi trattamenti possono costituire il completamento di un trattamento chirurgico (o radiochirurgico) della patologia ipofisaria, o possono in alcuni casi costituire la prima opzione di trattamento, prevenendo l'impiego di terapie più invasive.

Le terapie ormonali sostitutive possono essere incentrate su un unico farmaco o prevedere l'assunzione combinata di più preparati, e devono solitamente essere proseguite per tutta la vita, richiedendo al paziente di sottoporsi a controlli periodici, generalmente semestrali o annuali, soprattutto finalizzati a verificare la necessità di eventuali aggiustamenti di dosaggio. Anche i farmaci prescritti per ostacolare l'iperfunzione o la proliferazione delle cellule ipofisarie costituiscono terapie prescritte per periodi prolungati, con controlli specialistici che possono essere relativamente frequenti. Come è noto, alcuni pazienti affetti da patologia ipofisaria si trovano nella necessità di utilizzare entrambe le categorie di farmaci sopra-elencate.

Il regime di prescrivibilità e di rimborsabilità di queste terapie da parte del servizio sanitario è regolamentato su scala nazionale dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ma è al tempo stesso soggetto a normative di carattere regionale. Ciò purtroppo può talora determinare discrepanze tra quanto avviene nelle diverse regioni Italiane, in particolare per quanto riguarda i criteri di rimborsabilità; ne consegue che, tra il ventaglio delle possibili opzioni terapeutiche per una data patologia, non solo si dovrà tenere conto delle indicazioni e controindicazioni di carattere clinico ma anche degli aspetti normativi. Consideriamo l'esempio della terapia androgenica sostitutiva, fino a poco tempo fa prescrivibile anche dai Medici di Medicina Generale. La determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco n. 199 del 5/2/2016 ha stabilito che i medicinali a base di testosterone con uso esclusivo nell'uomo possono essere prescritti solo da alcuni specialisti (Endocrinologo, Urologo e Andrologo) con ricetta non ripetibile limitativa (RNRL). Sul piano pratico, tale disposizione ha comportato per le persone in trattamento con testosterone l'impossibilità di rivolgersi al proprio medico curante per rinnovare la prescrizione del farmaco. Nel caso della regione Emilia Romagna è previsto un piano terapeutico regionale per alcune formulazioni: il testosterone undecanoato a lento rilascio per uso intramuscolare e il testosterone transdermico (gel). Questi preparati possono quindi essere erogati diretta dalle farmacie ospedaliere, mentre altre formulazioni, non incluse nel piano terapeutico regionale, comunque richiedenti la prescrizione di uno specialista, restano a carico del paziente.

Venendo ai farmaci apparsi in commercio negli ultimi anni, una menzione particolare spetta all'ambito della terapia sostitutiva surrenalica, tradizionalmente rappresentata da cortone acetato ed idrocortisone. Entrambi i farmaci sono prescritti in dosi frazionate (solitamente due terzi della dose giornaliera da assumere al mattino e il restante terzo nel primo pomeriggio) allo scopo di riprodurre il profilo naturale della secrezione di cortisolo nelle ventiquattr'ore. Pur con tale avvertenza, questo tipo di trattamento non riesce a riprodurre pienamente il fisiologico ritmo secretivo dell'ormone, con il rischio di concentrazioni di cortisolo nel sangue che da troppo elevate nelle ore immediatamente successive all'assunzione del farmaco, divengono troppo basse nelle ultime ore precedenti la dose successiva. Tutto questo può tradursi in un compenso non del tutto soddisfacente, sia in termini soggettivi (sensazione di profonda stanchezza a fine

giornata) sia per le potenziali conseguenze del cronico sovradosaggio (aumento di peso, pressione arteriosa elevata, livelli elevati di glucosio nel sangue). Una promettente risposta ai problemi sopra elencati proviene da un nuovo preparato a rilascio controllato di idrocortisone, disponibile in compresse da 5 e 20 mg, da pochi anni inserito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN (determina 11 maggio 2012, Gazzetta Ufficiale n. 115 del 18 maggio 2012). Il razionale alla base di tale determinazione è costituito dall'obiettivo di utilizzare le dosi minime del farmaco utili a garantire, in presenza di una insufficiente secrezione di cortisolo dipendente dalla presenza di un danno ipofisario, un trattamento sostitutivo adeguato e una qualità di vita ottimale. Per completezza, ricordiamo che l'idrocortisone a rilascio controllato non è prescrivibile in età pediatrica o negli adulti con problemi di alterata motilità intestinale (diarrea cronica) o con concomitanti infezioni retrovirali.

Sul versante dei farmaci volti a controllare l'ipersecrezione ormonale, un analogo della somatostatina, il pasireotide, somministrabile per via iniettiva sottocutanea, è divenuto dal 2014 prescrivibile nei pazienti con malattia di Cushing nei quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace (determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 4 Settembre **2014**, Gazzetta Ufficiale n. 214 del 15.09.14). Il farmaco è prescrivibile unicamente da Centri specialistici ospedalieri e/o a direzione Universitaria, da Specialisti Endocrinologi, Neurochirurghi o Medici Internisti, con piano terapeutico da compilare in via informatica sul sito dell'AIFA. La prescrizione è rinnovabile sulla base di criteri clinici e laboratoristici ben definiti, che devono essere periodicamente verificati in occasione di controlli previsti a cadenza regolare. Il pasireotide ha certamente rappresentato un salto di qualità nella cura della malattia di Cushing, trattandosi del primo agente in grado di inibire l'ipersecrezione dell'ormone ipofisario di ACTH, e quindi di cortisolo da parte dei surreni. Tuttavia, esso può infatti determinare effetti collaterali significativi, tra cui la comparsa di diabete o, qualora il diabete sia già presente, un più difficile controllo dei livelli glicemici; è pertanto indispensabile che le persone in trattamento con tale farmaco si attengano con estrema diligenza alle indicazioni dell'equipe di endocrinologia presso la quale sono seguite. E' opportuno sottolineare che proprio in questi ultimi anni, l'armamentario farmacologico per le persone con malattia di Cushing si è arricchito di altri due farmaci: il chetoconazolo e il metirapone, già noti da tempo ma non ancora disponibili (o disponibili solo parzialmente nel caso del chetoconazolo) nel nostro paese per il trattamento di questa malattia. Si tratta di farmaci che diversamente dal Pasireotide non agiscono a livello ipofisario ma sulla funzionalità delle ghiandole surrenaliche, limitandola. Chetoconazolo e metirapone sono farmaci che si assumono per via orale, e sono entrambi accessibili in classe A pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RNRL). Nel caso del chetoconazolo, la sua riclassificazione in regime di rimborsabilità risale all'aprile del 2016 e la concessione alla ditta produttrice ha una durata biennale. Il metirapone è stato inizialmente introdotto in classe C (maggio 2015) e dopo alcuni mesi riclassificato in classe A. E' facile comprendere l'importanza di avere a disposizione

farmaci che presentano diversi punti di attacco sui meccanismi causali della malattia: ciò significa la possibilità di opzioni alternative nei pazienti che non rispondano in modo adeguato a l'uno o all'altro dei preparati sopra menzionati. Ciò è particolarmente significativo in una malattia come il Cushing "ipofisario" nella quale la probabilità di una cura completo con l'intervento chirurgico non supera il 70%.

Lo stesso pasireotide, ma in una formulazione che richiede una diversa modalità di somministrazione (via intramuscolare profonda ogni 4 settimane) è divenuto da circa due anni disponibile per il trattamento dell'acromegalia (determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 29.04.16, Gazzetta Ufficiale n. 115 del 18.05.16) affiancandosi ai farmaci (octreotide e lanreotide) già disponibili da diversi anni. Anche in questo caso, il farmaco è riservato ai pazienti adulti con acromegalia per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o non è stato risolutivo, nei quali la malattia non sia sufficientemente controllata con i farmaci di tradizionale impiego. **E'** soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta su prescrizione di centri ospedalieri o di Specialista Endocrinologo o Internista (RNRL) e prescrivibile con nota 40, che prevede la stesura del piano terapeutico da parte di strutture specialistiche secondo modalità adottate dalle Regioni. Le opzioni di cura farmacologica dell'acromegalia sono completate dal pegvisomant, farmaco che lega i recettori del GH impedendo l'azione dell'ormone a livello cellulare. Occorre ricordare che le probabilità di una completa cura chirurgica sono molto elevate quanto l'acromegalia è sostenuta da microadenomi ipofisari, ma non supera il 50% nel caso di adenomi di maggiori dimensioni. Pertanto, come nel caso della malattia di Cushing, anche nel caso dell'acromegalia le possibilità di controllare efficacemente la malattia sono negli ultimi anni aumentate in misura significativa, grazie alla disponibilità di agenti farmacologici dotati di meccanismi di azione complementare.

Gli esempi sopracitati stanno a indicare che la ricerca farmacologica è costantemente impegnata per migliorare i risultati nel trattamento delle malattie ipofisarie, e i risultati di tale impegno sono divenuti in questo ultimo decennio tangibili. Tuttavia, occorre notare che la terapia può presentare elementi di complessità ai quali la tecnologia non sempre è in grado di dare una risposta. Un aspetto delicato di cui tenere conto è che, soprattutto nelle fasi iniziali, il paziente accetta con difficoltà di "dipendere" dalla terapia ormonale sostitutiva, spesso composta da più farmaci, e che come abbiamo detto dovrà essere proseguita "ad vitam". Inoltre, l'assunzione di più farmaci durante la giornata può per se indurre una ridotta *compliance*: per ragioni legate agli orari di lavoro, o al proprio stile di vita, si può essere indotti a trascurare un farmaco a vantaggio di un altro, o rifiutare gli adeguamenti posologici che possono rendersi necessari nel corso del trattamento. Il paziente deve essere istruito ad avere un certo grado di autonomia: ciò è particolarmente importante nel caso della terapia sostitutiva con preparati cortisonici, che come è noto va potenziata in presenza di *surmenage*, stati febbrili, interventi chirurgici. A tutto ciò va

aggiunta la complessità burocratica cui abbiamo fatto cenno e che può costituire un ostacolo all'accessibilità dei farmaci.

Fondamentale quindi dedicare una riflessione all'importanza del rapporto medico-paziente: tra i compiti dello specialista non c'è solo quello di individuare la terapia più adatta per un determinato quadro clinico, ma anche quello di fornire alla persona che ha di fronte tutte le informazioni per una gestione ottimale della terapia. Il paziente a sua volta può aiutare il medico fornendogli ogni informazione potenzialmente rilevante per una corretta gestione della terapia, ad esempio segnalando le proprie difficoltà nell'assunzione corretta di alcuni farmaci, oppure non omettendo di descrivere sintomi in apparenza banali ma che possono indicare un insufficiente compenso terapeutico, o la comparsa di effetti collaterali.