

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ACAMPROSATO ATC9 N07BB03 (CAMPRAL®)

Presentata da Dott. S. Carai Direttore SerD Olbia; Dott. E.M. Diana Direttore SerD Nuoro

In data giugno 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“per la sua provata efficacia e tollerabilità, l'assenza di tolleranza e di sintomi di astinenza al momento della sospensione

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'alcol rappresenta al momento il terzo fattore di rischio per malattia e morte prematura, dopo fumo e ipertensione. Induce dipendenza, è causa di numerose malattie (tra queste disturbi gastrointestinali, cancro, patologie cardiovascolari, disordini mentali, infertilità e rischio di nascite premature) ed è pericoloso non solo per la salute del soggetto che abusa ma anche per la società a causa di episodi di criminalità, violenza familiare, incidenti stradali.

In Italia, secondo il rapporto ISTISAN 11/4, sono circa 9 milioni i soggetti con consumo rischioso di alcol (ossia un livello di consumo o una modalità del bere che può essere causa di rischio, a seguito del persistere di tali abitudini, di questi circa 1.200.000 sono giovani sino a 24 anni. Secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è rischioso un consumo quotidiano superiore a 20 grammi di alcol puro per le donne, ed a 40 grammi per gli uomini;

I soggetti in carico al SSN per il trattamento dell'alcoldipendenza sono 60.000, e di questi più dell'1% è costituito da giovani di età <19 anni, oltre ai danni per la salute, nel caso dei giovani l'alcol costituisce una droga ponte (*gateway drug*) verso il consumo di altre sostanze illecite.

La dipendenza da alcol è caratterizzata da craving, perdita di controllo riguardo all'assunzione di alcol, tolleranza e dipendenza fisica con sintomi di astinenza anche nel caso di riduzione della quantità, abbandono progressivo degli interessi abituali con aumento del tempo dedicato ad assumere alcolici, assunzione di alcol nonostante si sia a conoscenza degli effetti nocivi sullo stato di salute.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento della dipendenza da alcol prevede due tipi di intervento, quello psicologico e quello farmacologico. I farmaci che vengono utilizzati sono il naltrexone, il disulfiram e il sale sodico dell'acido idrossibutirrico (GHB).

Il disulfiram agisce con meccanismo così detto “punitivo”, bloccando l'azione della aldeide deidrogenasi con conseguente aumento dei livelli di aldeide dopo l'assunzione di alcol, determina tachicardia, sudorazione, dispnea, nausea; questi sintomi durano circa 30-60 minuti.

Il naltrexone antagonista dei recettori per gli oppiacei, è efficace anche nel ridurre il craving alcolico.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il sale sodico dell'acido idrossibutirrico GHB è un'agonista dei recettori GABA e anche dei recettori specifici per il GHB, riduce il craving ed il numero di ricadute ma può dare dipendenza ed è a rischio di abuso.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Mantenimento dell'astinenza nel paziente alcool dipendente. Deve essere associato ad un sostegno psicologico.

Somministrazione

La posologia è di 6 compresse al giorno ripartite in 3 somministrazioni (2 compresse al mattino, 2 a mezzogiorno e 2 alla sera), per un soggetto di un peso superiore a 60 kg, o di 4 compresse al giorno ripartite in 3 somministrazioni (2 compresse al mattino, una a mezzogiorno e una alla sera), per un soggetto di peso inferiore a 60 kg.

La durata di trattamento raccomandata è di un anno.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'acamprosato è un derivato sintetico della taurina che agisce sui recettori GABA e sui recettori NMDA, ristabilendo l'equilibrio dei neurotrasmettitori alterato dall'alcool.

Sono stati condotti diversi studi verso placebo, in associazione alla terapia psicologica.

Lo studio randomizzato in doppio cieco condotto da Sass, ha arruolato 272 pazienti (136 per ogni braccio), che non assumevano alcool da almeno 14 gg e non più di 28 gg e senza alcun sintomo di astinenza. I pazienti sono stati trattati per 48 settimane, al periodo di trattamento è seguito un periodo di follow-up di 48 settimane. La dose somministrata era di 4 cpr/die da 333 mg per i pazienti con peso >60Kg e di 3 cpr/die per i pazienti <60 kg. L'obiettivo primario era la durata della astinenza, mentre obiettivo secondario era il tempo intercorso per la ricaduta. Al termine dello studio 134 pazienti erano ancora arruolati 57 (41,9%) del braccio acamprosato, 81 pazienti (59,6%) del braccio placebo erano stati esclusi dallo studio. Al termine del periodo di trattamento il 44,8% dei pazienti del gruppo acamprosato e il 25,3% del gruppo placebo non avevano mai avuto una ricaduta. Di questi 13 del gruppo acamprosato e 17 del gruppo placebo hanno abbandonato lo studio nel secondo anno. Alla fine del follow-up il 39,9% dei pazienti che assumeva acamprosato e il 17,3% del gruppo placebo non avevano mai avuto una ricaduta. Il numero di giorni di astinenza è stato in media di 405 giorni (54%) nel gruppo trattato con il farmaco attivo e di 136 giorni (35%) nel gruppo con placebo. La superiorità dell'acamprosato rispetto al placebo era statisticamente significativa.

Una metanalisi condotta Mann che ha preso in considerazione 17 studi clinici randomizzati, per un totale di 4087 pazienti, ha evidenziato come l'astinenza continua dopo 6 mesi fosse stata raggiunta dal 36,1% dei trattati nel gruppo acamprosato e nel 23,4% del gruppo placebo.

È stato condotto uno studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato naltrexone (NTX), disulfiram (DIS) e acamprosato (ACA) in 243 pazienti che sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere uno dei tre farmaci, in aggiunta alla psicoterapia. La durata complessiva del trattamento è stata di 52 settimane: le prime 12 settimane i pazienti dovevano assumere regolarmente i farmaci, mentre nelle 40 settimane successive dovevano assumere i farmaci

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

al bisogno ossia quando sentivano il desiderio di bere (Targeted medication period, TM). Il follow-up era a 67 settimane dal termine dello studio.

Endpoint primario era la misura del tempo (in giorni) al primo giorno di assunzione pesante di alcol (HDD) durante i primi 3 mesi e il tempo alla prima bevuta dopo l'assunzione del farmaco. Gli obiettivi secondari erano la misura del numero di giorni di astinenza/settimana e la media settimanale di assunzione di alcol, nonché i risultati ottenuti con la compilazione dei questionari Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT), Severity of Alcohol Dependence Data (SADD), e qualità della vita (QL). Ai pazienti era stato chiesto di riportare in un diario il consumo di alcol e di medicinali.

Al termine delle prime 12 settimane il disulfiram si è dimostrato più efficace del naltrexone e dell'acamprosato per quanto riguarda il tempo alla prima bevuta pesante, i giorni trascorsi sino alla prima assunzione di alcool, i giorni di astinenza e il consumo settimanale di alcol; durante il periodo TM l'unica differenza significativa tra i bracci di trattamento riguardava i giorni di astinenza a vantaggio del disulfiram.

Alla fine del follow up solo il 43% dei pazienti ha risposto al sondaggio; e tra questi solo il 18% si è presentato per la visita e il prelievo di sangue; tra questi il consumo medio settimanale di alcool (ACA: 216 g, DIS: 168 g, and NTX: 240 g) era rimasto al di sotto dei valori al basale.

Una review della Cochrane ha preso in considerazione 24 studi clinici randomizzati in doppio cieco, che hanno coinvolto in totale 6.915 pazienti, condotti con acamprosato vs placebo o vs naltrexone o in associazione al naltrexone vs naltrexone da solo. Rispetto al placebo l'acamprosato sembra ridurre rischio di bere dell'86% (RR 0,86) e aumenta la durata di astinenza totale dell'11%. Rispetto al naltrexone invece non viene evidenziata nessuna differenza statisticamente significativa sia per quanto riguarda il rischio di bere sia per l'astinenza totale. Nessuna differenza si evidenzia neanche tra l'associazione ACA+NTX e NTX da solo.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Nello studio randomizzato, in aperto, che ha confrontato naltrexone (NTX), disulfiram (DIS) e acamprosato (ACA), il disulfiram si è dimostrato più efficace del naltrexone e dell'acamprosato a 12 settimane e durante il periodo TM l'unica differenza significativa tra i bracci di trattamento riguardava i giorni di astinenza a vantaggio del disulfiram. Nella revisione Cochrane che ha preso in considerazione 24 studi clinici randomizzati condotti con acamprosato vs placebo o vs naltrexone o in associazione al naltrexone vs naltrexone da solo, acamprosato rispetto al naltrexone non ha evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa. Si evidenzia inoltre che non ci sono state differenze statisticamente significative neanche tra l'associazione ACA+NTX e NTX da solo.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'alcol dipendenza costituisce un problema sanitario con grossi impatti sociali, l'OMS ha promosso un piano di lavoro riguardante il trattamento e la prevenzione dei problemi legati all'alcol e all'alcol dipendenza;

Acamprosato può rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica a disposizione per la terapia dei pazienti alcol dipendenti.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	DOSE/DIE	PREZZO AL PUBBLICO	COSTO 28 giorni di terapia	CLASSIFICAZIONE
Acamprosato (Campral [®]) 84 cpr 333 mg	6 cpr/die pz > 60 kg; 4 cpr/die pz < 60 kg	€ 33,77	€ 67,54	A/PHT
Disulfiram (Etiltox [®]) 30 cpr 200 mg	4-6 cpr/die per 3-4 gg, poi 2 cpr/die	€ 4,86	€ 12,15	A
Sodio ossibato-GHB (Alcover [®]) sol os 140 ml	50 mg/kg/die pz 50 Kg=5 ml 3 volte/die, pz 75 kg=7,5 ml 3 volte/die, pz 100 kg=10 ml 3 volte/die	€ 33,60	€ 201,6	H

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

9. MOTIVAZIONI

Acamprosato, viste le controindicazioni e le numerose interazioni con altri farmaci di disulfiram, rappresenta una ulteriore opzione terapeutica a disposizione per la terapia dei pazienti alcol dipendenti.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Campral® Scheda tecnica
2. Emanuele Scafato, Claudia Gandin, Lucia Galluzzo, Alessandra Rossi e Silvia Ghirini per il Gruppo di Lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS sull'impatto dell'uso e abuso di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/4).
3. L'alcol e l'assistenza sanitaria primaria. Linee guida cliniche per l'identificazione e l'intervento breve. (2010). A cura di: Scafato, E., Gandin, C., Patussi, V. ed il gruppo di lavoro IPIB
4. Sass H et al. Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:673-80
5. Mann K et al. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res 2004;28:51-63
6. Laaksonen E et al. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. Alcohol & Alcoholism Vol. 43, No. 1, pp. 53–61, 2008
7. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leherer P, Vecchi S, Soyka M Acamprosate for alcohol dependence (Review) The Cochrane Library 2010, Issue 9