

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI MANNITOLO TEST ATC V04CX (OSMOHALE®)

Presentata da Dott. Del Giacco – AOU di Cagliari

In data aprile 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Il mannitolo è già da tempo utilizzato come test diagnostico di provocazione bronchiale in altri paesi (sia UE che non UE) ed è elencato nelle principali Linee Guida internazionali. Il mannitolo rappresenta una valida alternativa al test di broncoprovocazione con metacolina, tradizionalmente utilizzato in Italia, con in più alcuni vantaggi in termini di praticità, semplicità e una sensibile riduzione dei costi per il SSN sulla base del dossier presentato dalla casa produttrice e dalle risultanze della letteratura nazionale e internazionale”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'asma è una delle maggiori cause di morbidità e mortalità nel mondo e negli ultimi anni la sua prevalenza sembra in ulteriore crescita sia nei paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, specie nei bambini.

L'attuale prevalenza di asma in Italia, benché inferiore a quella di molte altre nazioni, rappresenta una notevole fonte di costi sia sociali sia umani:

- Costi diretti pari all'1-2% della spesa sanitaria totale;
- Costi indiretti rappresentano oltre il 50% della spesa totale.

Tali costi sono principalmente imputabili ad un improprio uso delle risorse diagnostiche ed ad un mancato controllo della malattia

La definizione tratta dalle Linee Guida GINA (Global Initiative for Asthma) del 2007 comprende gli elementi essenziali della malattia : “l'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree” caratterizzata da:

- Episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica;
- Ostruzione bronchiale (di solito reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico);
- Iperreattività bronchiale;
- Infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento strutturale delle vie aeree.

Rispetto al passato, alla definizione di asma sono stati aggiunti aspetti emersi nel tempo grazie alla disponibilità di strumenti di indagine che hanno chiarito alcuni dei meccanismi fisiopatologici che stanno alla base della malattia, quali l'iperreattività bronchiale e l'infiammazione delle vie aeree.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'iperreattività bronchiale è considerata una caratteristica fisiopatologica fondamentale dell'asma ed è definita come una esagerata risposta broncocostrittrice a vari stimoli chimici e fisici che hanno minimi o nulli effetti nei soggetti sani. Nel soggetto asmatico il grado di iperreattività bronchiale varia temporalmente ed infatti alcuni soggetti la manifestano episodicamente mentre altri in modo continuo.

Lo studio dell'iperreattività bronchiale è importante nella pratica clinica sia per la diagnosi di asma, quando l'esame spirometrico si presenta normale, che per il suo monitoraggio terapeutico.

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

L'iperreattività bronchiale può essere misurata in laboratorio con test di broncocostrizione tramite l'inalazione di agonisti "diretti" ed "indiretti" in base al meccanismo di azione che determina la contrazione del muscolo liscio bronchiale.

La metacolina e l'istamina sono comunemente usati come stimoli diretti in quanto agiscono direttamente rispettivamente sui recettori muscarinici H1 del muscolo causando la sua contrazione, mentre come stimoli indiretti che determinano il rilascio di mediatori dalle cellule infiammatorie e neuronali delle vie aeree, sono usati la soluzione salina ipertonica, l'adenosina monofosfato ed il mannitolo. Le linee guida per questi test sono state pubblicate dall'ERS/ATS (European Respiratory Society /American Respiratory Society).

I metodi diretti ed indiretti per lo studio dell'iperreattività bronchiale non sono intercambiabili infatti recenti osservazioni indicano come vi sia una alta correlazione tra la presenza di eosinofili nello sputo ed iperreattività a stimoli indiretti, rispetto ad una bassa o assente associazione tra eosinofilia ed iperreattività a stimolo diretto con metacolina.

Di conseguenza l'iperreattività può essere suddivisa in due sottogruppi semi indipendenti: il primo comprende i soggetti con iperreattività persistente che si riscontra prevalentemente nell'asma cronico e correlerebbe con il remodelling, il secondo comprende i pazienti con iperreattività variabile o episodica che riflette la presenza di uno stato infiammatorio e che può essere indotto dall'esposizione a diversi stimoli come gli allergeni o l'esercizio fisico. Tali studi suggeriscono come lo studio dell'iperreattività bronchiale debba comprendere, nella pratica clinica, sia l'uso di test diretti che indiretti.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il mannitolo Test per l'asma è classificato in fascia C ad uso specialistico.

Indicazioni

Il Mannitolo è indicato per l'identificazione della iper-responsività bronchiale in soggetti con FEV 1 al basale \geq 70% rispetto al valore previsto

Somministrazione

Prima del test deve essere eseguita la spirometria e accertata la riproducibilità del FEV 1 basale. Le capsule vengono fornite in kit che contengono un numero di capsule sufficienti a portare a termine il test fino alla dose massima e un inalatore. La risposta delle vie aeree al medicinale si misura attraverso il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV 1).

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Sono stati confrontati, in una popolazione numerosa, la sensibilità e specificità di mannitolo e metacolina (1), per identificare la broncocostrizione indotta da esercizio fisico come manifestazione di iperreattività bronchiale, e per diagnosticare l'asma. Lo studio consisteva in 5 visite da parte di un clinico, alla visita di valutazione (visita 1) erano valutate: eleggibilità, dati demografici, storia clinica, farmaci, spirometria con reversibilità, reattività a test allergici a comuni allergeni, inoltre sulla base delle risposte al questionario NIH NAEPPII era assegnato un

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

punteggio. I segni vitali includevano pressione del sangue, valori cardiaci, valori respiratori misurate in posizione seduta e in un elettrocardiogramma. Sulla base di queste informazioni un clinico assegnava una delle 6 diagnosi sotto riportate sulla base della probabilità di asma:

- l'asma è estremamente probabile e definita (valore di probabilità da 95% a 100%);
- l'asma è molto verosimile (da 72.5 a < 95%);
- l'asma è probabile (da 50 a < 72.5%);
- l'asma è possibile (da 27.5% a < 50%);
- l'asma è improbabile ma non può essere esclusa (da 5 a 27.5%);
- l'asma è molto inverosimile (da 0 a < 5%) che sono stati esclusi dallo studio.

La seconda visita è stata eseguita dopo 1-4 giorni dalla prima visita ed entro 2 ore dal tempo dello screening. Sono stati esaminati gli eventi avversi, farmaci. E' stata eseguita la spirometria per confermare i valori del giorno dello screening seguita da una breve esame medico. L'esercizio era misurato con la variazione, prima e dopo l'esercizio, dei segni vitali. Alla terza visita le procedure erano ripetute come nella seconda visita e veniva eseguita entro 1-4 giorni dalla seconda. Alla quarta visita, venivano esaminati eventi avversi e medicazioni e era ripetuta la spirometria per confermare il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1), che è risultata essere entro il 15% della visita 1. Per provocare la broncocostrizione sono stati utilizzati mannitolo o metacolina e la scelta era casuale. Il tempo del test era documentato per ciascun farmaco ed i segni vitali iniziali erano misurati in posizione seduta e dopo il test di stimolazione. Prima dell'esecuzione del test era eseguita una spirometria completa e a 15 minuti dal completamento della stimolazione con mannitolo era misurato solo FEV1 dopo ciascuna dose, l'elettrocardiogramma era misurato prima e dopo la stimolazione con mannitolo. Alla quinta visita erano ripetute le procedure della quarta visita con una stimolazione reciproca essendo somministrati mannitolo o metacolina. Un clinico poi assegnava una delle 6 diagnosi di probabilità di asma valutata rispetto visita di screening e rivalutata dopo la quinta visita secondo il grado di severità dell'asma del NAEPII, il clinico che rivalutava il livello dell'asma poteva non essere quello della visita di screening.

L'analisi dei risultati è eseguita per protocollo su 375 pazienti (su n=509 arruolati), di cui 164 (43,5%) ha avuto risposta positiva all'esercizio fisico con caduta della FEV1 $\geq 10\%$ su almeno un test, 168 (44,8%) hanno avuto un test positivo con mannitolo e 156 (41,6%) con metacolina. La prevalenza di iperreattività bronchiale identificata con i tre tipi di test pertanto differisce solo del 3,2% (da 41,6% a 44,8%). La sensibilità e specificità di mannitolo e metacolina nell'identificare un soggetto con differente grado di gravità di broncocostrizione indotta da esercizio è nella tabella 5 dello studio:

Tabella 5

Sensitivity and specificity of challenge at different cut points for a positive test.

Exercise Positive Cut-Points – % fall from baseline		10%	15%	20%
Mannitol n = 372	Sensitivity	58.6	69.4	78.6
	Specificity	65.2	62.0	60.8
Excluding those with challenge > 35 min n = 319	Sensitivity	64.1	75.3	82.7
	Specificity	59.9	57.0	55.4
Methacholine 16 mg/ml n = 375	Sensitivity	55.2	67.4	80.3
	Specificity	68.9	66.1	65.2

Non ci sono differenze significative tra mannitolo e metacolina nell'identificare la broncocostrizione indotta da esercizio, in ogni caso questi agenti non identificano necessariamente le stesse persone e la sovrapposibilità dei test tra mannitolo e metacolina è risultata essere del 69%, la sovrapposibilità tra mannitolo ed esercizio fisico era del 62% e tra metacolina ed esercizio fisico era del 63%. Il rapporto tra reattività al mannitolo espressa come log RDR e reattività agli esercizi espressa come % massima di caduta di FEV 1 era significativo ma non forte ($r=0,256$, $p<0,001$, $n=312$). La % massima di caduta di FEV 1 di mannitolo in rapporto a metacolina ($r=0,41$, $p<0,0001$) in quelli positivi e negativi agli esercizi era: 46 (29%) delle persone hanno una caduta di FEV 1 \geq 30% dopo somministrazione di metacolina, 2 (1.2%) dopo somministrazione di mannitolo e 25 (15.3%) dopo esercizio.

Sensibilità e specificità del mannitolo e metacolina per identificare Exc+ 10% in relazione ai sintomi è riportata nella tabella 6 dello studio:

Table 6

Sensitivity and specificity to identify exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in relation to the asthma severity score.

	NAEPPII							
	Visit 1				Visit 5			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Asthma Severity Score								
N mann =	0	308	47	17	13	294	48	15
N mech =	0	310	48	17	14	296	48	15

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

Sensitivity and specificity to identify exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in relation to the asthma severity score.

NAEPPII

		Visit 1				Visit 5		
Mannitol	Sensitivity	56.6	75.0	60.0	50.0	55.1	78.3	66.7
635 mg	Specificity	69.2	48.4	42.9	72.7	67.7	56.0	16.7
Methacholine	Sensitivity	54.7	62.5	50.0	0.0	56.3	56.5	44.4
16 mg/ml	Specificity	72.8	46.8	71.4	66.7	70.8	56.0	66.7

Sensibilità e specificità per mannitolo e metacolina per identificare una caduta di FEV 1 del 10% nei bambini e una diagnosi clinica alla visita 1 è riportata nella tabella 7 dello studio:

Table 7

Children < 18 yrs (n = 115). Per protocol population

"Gold Standard"		10% Ex ⁺	ClinDx5 ⁺
Mannitol	Sensitivity	60.1	63.2
	Specificity	58.5	81.4
Methacholine 16 mg/ml	Sensitivity	70.0	66.2
	Specificity	54.5	62.9

I valori predittivi positivi e negativi alla quinta visita erano positivi per mannitolo erano 79% e 48% e per metacolina 78% e 46%.

Sono stati rilevati 106 soggetti negativi al mannitolo, 118 negativi a metacolina e 92 negativi all'esercizio a cui era stata data una diagnosi clinica di asma alla 5° visita.

E' stato valutato anche il tempo per eseguire un test positivo al mannitolo che è risultato essere significativamente più breve rispetto al test positivo alla metacolina 25 min vs 44,5 min.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali non ci sono stati eventi avversi gravi associati ai test ed entrambi erano ben tollerati, il numero di eventi avversi erano maggiori con mannitolo (130) rispetto a metacolina, la distribuzione sulla scala di gravità era la stessa.

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

Un altro studio (2) ha confrontato stimolazione diretta ed indiretta per la diagnosi d'asma. Gli stimoli indiretti come l'esercizio fisico, la soluzione salina ipertonica, o l'adenosina-5-monofosfato sono più specifici sebbene meno sensibili degli stimoli diretti (metacolina) per identificare i pazienti con asma attiva.

Gli stimoli indiretti possono essere usati per la diagnosi di broncostruzione da esercizio fisico o di iperreattività come indice di infiammazione in fase attiva della malattia che potrà quindi rispondere al trattamento farmacologico con dosaggi ottimali. Un test indiretto per essere "ideale" deve poter essere standardizzato e riproducibile ed il risultato del test deve correlare con il grado di infiammazione.

Il test con il mannitolo, un test standardizzato e rapido per identificare l'asma attiva, è clinicamente utile per l'identificazione dei pazienti asmatici che possono avere benefici dalla terapia inalatoria con corticosteroidi.

Nello studio (3) sono stati confrontati sensibilità e specificità dei test al mannitolo e alla metacolina.

Il razionale dello studio è stato quello di vedere se soggetti asintomatici ma con iperreattività alla metacolina avessero un test al mannitolo negativo.

Nello studio su sedici soggetti positivi alla metacolina, con un grado di reattività medio ($<8\mu\text{mol}$), solo un paziente ha presentato un test al mannitolo positivo.

Il test al mannitolo è risultato in un range di normalità nei soggetti asintomatici ma che presentavano un test di stimolazione bronchiale con metacolina positivo.

Il test di stimolazione bronchiale con metacolina ha una alta sensibilità nell'identificare uno stato di iperreattività bronchiale ma non ha una alta specificità nella diagnosi di asma e si possono osservare dei falsi positivi in non asmatici.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Attualmente il test di broncoprovocazione maggiormente usato per lo studio dell'iperreattività bronchiale è il test alla metacolina presente nelle principali Linee Guida Internazionali (GINA, NHLBI, WADA) per la facilità di esecuzione, riproducibilità/standardizzazione e sicurezza.

Il test alla metacolina è altamente sensibile ma poco specifico, un gran numero di pazienti non asmatici per esempio i rinitici allergici o i fumatori presentano un test positivo, per cui talvolta possono essere trattati come asmatici impropriamente.

La negatività del test non ha un'alta significatività per escludere l'asma, tuttavia molti pazienti con asma da esercizio fisico hanno un test negativo che porta ad una sottodiagnosi.

Il test con il mannitolo eviterebbe i falsi positivi e i falsi negativi, il test al mannitolo è altamente specifico per la diagnosi di asma, la sua positività indica la presenza di un processo infiammatorio in atto mentre un test negativo esclude la presenza di asma in fase attiva

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il test al mannitolo è altamente specifico per la diagnosi di asma, la sua positività indica la presenza di un processo infiammatorio in atto. È altamente predittivo per l'asma da esercizio fisico.

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

Un test negativo esclude la presenza di asma in fase attiva. Inoltre data l'alta correlazione con il processo infiammatorio permette di monitorare la risposta alla terapia.

Rispetto al test di stimolazione bronchiale con metacolina presenta una più semplice e rapida esecuzione dell'esame, un tempo di effettuazione dell'esame inferiore a trenta minuti, in quanto il farmaco viene inalato direttamente tramite inalatore a polvere secca per cui non necessita di nebuliser, permette una riduzione della variabilità nella preparazione grazie all'uso di un kit standardizzato e riduce l'operatività del personale tecnico. Non necessita di strumentazioni particolari oltre lo pirometro.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il mannitolo per il test per l'asma e la metacolina sono in fascia C ad uso specialistico e i prezzi sono i seguenti (Banca dati CFO aggiornata al 21.10.2010):

METACOLINA (LOFARMA)		MANNITOLO TEST (OSMOHALE)
5 fiale 0,2%	€ 76,20	€ 122,23
10 fiale 1%	€ 318,60	
5 fiale 1%	€ 190,70	
2 fiale 6,4%	€ 399,00	

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Il test al mannitolo è altamente specifico per la diagnosi di asma, la sua positività indica la presenza di un processo infiammatorio in atto ed è altamente predittivo per l'asma da esercizio fisico, mentre un test negativo esclude la presenza di asma in fase attiva. Inoltre data l'alta correlazione con il processo infiammatorio permette di monitorare la risposta alla terapia.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nicholas S, Spector SL, Pearlmann DS - Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma – *Resp Res* 2009 n. 23; 10:4;
2. Porsbjerg C, Backer V, Joos G, Kerstjens HA, Rodriguez-Roisin R - Current and future use of the mannitol bronchial challenge in everyday clinical practice - *Clin Resp J* 2009 Oct.; 3(4): 189-97
3. Porsbjerg C, Rasmussen L., Thomsen SF, Brannan JD, Anderson SD, Backer V – Response to mannitol in asymptomatic subjects with airway hyper-responsiveness to methacholine – *Clin Exp Allergy* 2007, 37 (1): 22-8;
4. Wood LG, Powell H, Gibson PG – Mannitol challenge for assessment of airway responsiveness, airway inflammation and inflammatory phenotype in asthma – *Clinical and Experimental Allergy* 2009; 40: 232-241;
5. Cockcroft D, Davis B – Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma – *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103 (5):363-9;
6. Brennan JD, Porsbjerg C, Anderson SD – Inhaled mannitol as a test for bronchial hyperresponsiveness – *Expert Rev Resp Med* 2009 3(5): 457-468;
7. Lund TK, Pedersen L, Anderson SD, Sverrild A, Backer V – Are asthma like symptoms in elite athletes associated with classical features of asthma – *Br J Sports Med* 2009 Feb 6;
8. Brannan JD, Anderson SD, Perry CP, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B and the Aridol Study Group – The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with a hypertonic (4.5%) saline;
9. Anderson SD, Bruscasco V, Haahteka T, Popov T – Diagnosis and treatment of exercise-related Asthma respiratory and allergic disorders in sports – *European Respiratory Society*, 2005; 10 (33) c. 6;
10. Cockcroft DW, *J All Clin Imm* 2006;
11. Brannan J D , *Resp. Reserch* 2005.