

## IDROCORTISONE A RILASCIO MODIFICATO (PLENADREN), INSERIMENTO NELL'ELENCO DEI MEDICINALI EROGABILI A CARICO DEL SSN, AI SENSI DELLA L. 648

Vincenzo Toscano

Con provvedimento pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 115 del 18 maggio 2012, determinazione 11 maggio 2012, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inserito il medicinale idrocortisone (Plenadren), compresse a rilascio controllato da 5 mg e 20 mg, nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, con l'indicazione **"Trattamento dell'Insufficienza Surrenalica negli Adulti"**.

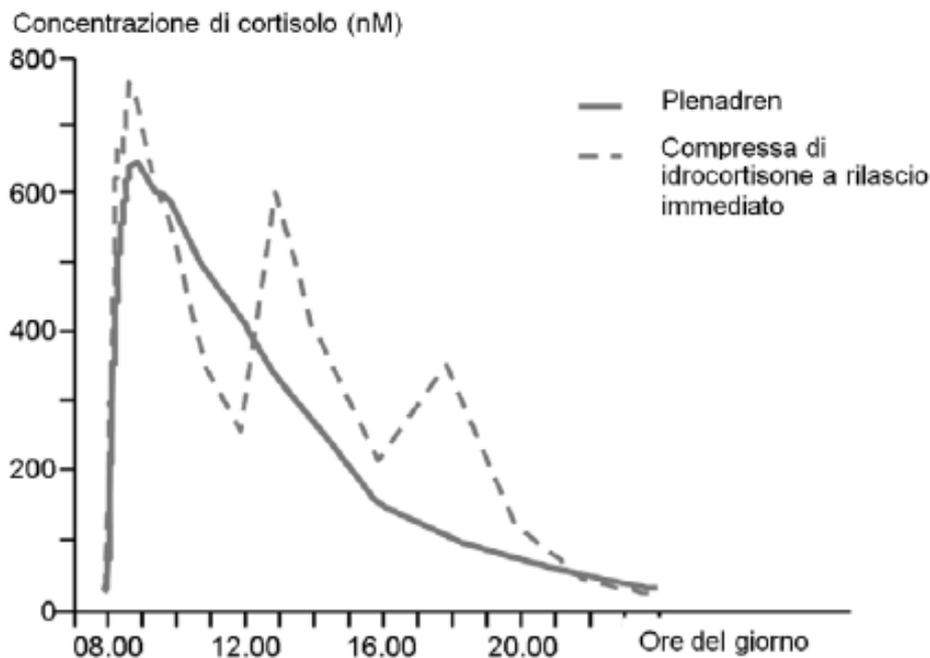
È stata **esclusa** la possibilità di somministrazione per i pazienti:

- in età pediatrica;
- con alterata motilità intestinale, ossia diarrea cronica, a causa del rischio di alterata esposizione al cortisolo e per cui si impone la somministrazione di altre formulazioni di idrocortisone;
- con insufficienza surrenalica e concomitanti infezioni retrovirali come l'HIV.

Il **razionale** che ha portato l'AIFA a tale determinazione deriva essenzialmente dalla necessità che la terapia sostitutiva orale dell'insufficienza corticosurrenalica debba tendere a ridurre al massimo i segni e i sintomi associati alla malattia e mimare il normale profilo circadiano del rilascio del cortisolo, utilizzando le dosi minime possibili che garantiscano un'adeguata qualità di vita dei pazienti.

Il **normale profilo nictemerale del cortisolo** è caratterizzato da un picco al risveglio, da un secondo picco di minore intensità nelle prime ore del pomeriggio e da una secrezione quasi assente durante le ore notturne. I preparati di idrocortisone e cortisone acetato finora in commercio, per le loro caratteristiche di farmacocinetica, non permettono di riprodurre il fisiologico pattern secretivo del cortisolo, sia in termini qualitativi che quantitativi, costringendo il clinico a pluri-somministrazioni giornaliere e a continui aggiustamenti posologici, col frequente rischio di esporre il paziente a livelli di glucocorticoidi non fisiologici, dannosi sia a livello sistemico che tissutale. Infatti, nonostante tutti gli sforzi di ottimizzare la terapia, i pazienti con insufficienza corticosurrenalica presentano inevitabilmente oscillazioni della concentrazione sierica di cortisolo, con valori ampiamente sovra-fisiologici tra 90 e 120 minuti dopo l'assunzione e concentrazioni inferiori alla norma prima dell'assunzione della dose successiva di farmaco. Diversi studi hanno dimostrato che l'esposizione nel tempo del paziente nel corso della terapia sostitutiva a tali livelli incongrui di steroidi, determina un aumentato rischio di morte per eventi cardiovascolari, probabilmente per maggior incremento di obesità centrale, alterata tolleranza ai carboidrati, ipertensione, dislipidemia, nonché di tumori maligni, infezioni e maggior rischio di sviluppare osteopenia o osteoporosi. Scadente inoltre è la loro qualità di vita, a causa della non completa risoluzione dei sintomi legati alla malattia e del frequente rischio di incorrere in crisi surrenaliche in corso di eventi traumatici o malattie intercorrenti.

Assume, quindi, importanza rilevante la disponibilità di una nuova preparazione di idrocortisone somministrabile per via orale e caratterizzata da una farmacocinetica in grado di mimare più adeguatamente la naturale secrezione endogena del cortisolo. Il **Plenadren** è, infatti, una nuova formulazione di Idrocortisone in compresse da 5 mg e 20 mg a rilascio controllato, provviste di un rivestimento esterno che garantisce la liberazione immediata del farmaco e un nucleo interno che ne permette la liberazione lenta, mimando quindi meglio ciò che avviene fisiologicamente. Grazie a questa combinazione, il farmaco può essere assunto una sola volta al giorno, al mattino al risveglio. Il farmaco ha dimostrato di garantire elevati livelli sierici di cortisolo nelle prime ore del mattino e livelli gradualmente più bassi nelle ore successive, senza significative alternanze di bassi valori di "valle" e alti valori di "picco" nel pomeriggio, come si verifica invece con le vecchie formulazioni, e bassi livelli sierici notturni dell'ormone, con un'esposizione totale al cortisolo ridotta nelle 24 ore.



Concentrazione media di cortisolo sierico osservata nell'arco delle 24 ore in seguito alla somministrazione di dosi singole e multiple in pazienti con insufficienza surrenalica primaria (n=62) dopo la somministrazione orale di Plenadren, dato una volta al giorno, e di idrocortisone, dato tre volte al giorno (come da scheda tecnica)

In uno studio recentemente pubblicato (Johannsson G, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 473-81](#)) è stato paragonato il profilo giornaliero delle concentrazioni circolanti di cortisolo, l'outcome metabolico e la QoL nei pazienti addisoniani trattati con la formulazione a rilascio modificato rispetto a quelli trattati con la formulazione classica. Si è potuto dimostrare che la somministrazione di Plenadren rispetto alla formulazione convenzionale otteneva:

- media giornaliera delle concentrazioni di cortisolo più bassa;
- livelli di cortisolo dopo la somministrazione mattutina più alti;
- riduzione ponderale, miglior compenso pressorio e glicemico, miglioramento degli indici di anabolismo osseo e miglioramento della QoL.

Gli effetti collaterali erano di lieve entità con entrambi i trattamenti.

Le **dosi** sostitutive orali di Plenadren devono essere **personalizzate** secondo la risposta clinica:

- la dose di mantenimento comune è di 20–30 mg/die, somministrata una volta sola al mattino;
- nei pazienti in cui si riscontri ancora una produzione endogena di cortisolo potrebbe essere sufficiente una dose inferiore;
- la più alta dose di mantenimento studiata è di 40 mg/die.

La **prescrivibilità** del farmaco è soggetta a **Piano Terapeutico**, rilasciato da strutture specializzate ospedaliere o universitarie o da istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, e successiva **dispensazione** tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici oppure del servizio farmaceutico della azienda sanitaria locale di residenza del paziente.

È inoltre indispensabile acquisire il **“Consenso Informato”** da parte del paziente, attivare il **“Registro”** di rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico e delle informazioni riguardo a sospensioni del trattamento mediante apposita scheda prevista dal provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 70 del 24 marzo 2001 ed infine il rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

SCHEDA DEI DATI DA INSERIRE NEL REGISTRO					
Parametri	Baseline	In Corso di Terapia (mesi)			
		1	3	6	12
Peso corporeo (Kg)					
Pressione arteriosa (mmHg)					
Cortisolo sierico (µg/dL)					
Emoglobina glicata (%)					
ACTH (pg/mL)					
Ca (mEq/L)					
Na (mEq/L)					
K (mEq/L)					
Reninemia (UI/mL/h)					
DEAS (ng/mL)					

SCHEDE DEI DATI DI RILEVAZIONE DEI PARAMETRI CLINICI IN CORSO DI TERAPIA			
Segni clinici	3 Mesi	6 Mesi	12 Mesi
<b>di carenza</b>			
Astenia			
Mialgie			
Dolori addominali			
Iperpigmentazione cutanea			
Pressione arteriosa (mmHg)			
<b>di eccesso</b>			
Incremento ponderale			
Debolezza muscolare			
Sintomi psichiatrici			
Insonnia			

**COMMISSIONE FARMACI AME**

Raffaele Volpe-Coordinatore

Agostino Paoletta

Agostino Specchio

Davide De Brasi