

## Richiesta di parere per l'inserimento in PTR di: **ACAMPROSATO**

### I FARMACO PROPOSTO:

**Denominazione e principio attivo:** Campral® (Acamprosato)

**Forma farmaceutica e via di somministrazione:** compresse rivestite gastroresistenti (os)

**Dosaggio:** 333mg

**Posologia:** 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. La posologia è 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.

### Proposto per l'inserimento in PTR:

**Nuovo farmaco X**

**Nuova indicazione**

### 2 INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

**1) Indicazioni terapeutiche registrate per cui si propone l'inserimento del farmaco**

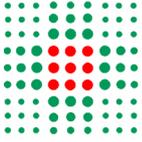
Mantenimento dell'astinenza nel paziente alcolodipendente. Deve essere associato ad un sostegno psicologico.

**2) Tipo di registrazione:** Mutuo riconoscimento. E' un farmaco "nuovo" solo per il nostro paese: in Inghilterra è in commercio dal 1996.

### 3 MOTIVAZIONE ALLA RICHIESTA:

**1) Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco proposto con inquadramento sintetico della patologia di interesse**

L'uso continuato di alcol può causare dipendenza. La persona dipendente sperimenta una sindrome da astinenza quando cessa l'assunzione. Il principale obiettivo del trattamento della sindrome di astinenza è quello di ridurre il più possibile i sintomi e facilitare l'entrata del paziente in programmi di trattamento più lunghi così che l'individuo possa raggiungere e mantenere uno stato di astinenza. I sintomi astinenziali sono tremore, nausea, ansia, irrequietezza ed insonnia fino a quelli più gravi come attacchi epilettici, allucinazioni, agitazione e delirio che possono progredire verso il coma e l'arresto cardiaco. Gli interventi psicosociali hanno dimostrato efficacia limitata, che può essere migliorata associando delle terapie farmacologiche.



L'acamprosato è un derivato sintetico dell'aminoacido taurina che, grazie ad una struttura chimica simile a quella dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), un neurotrasmettitore con funzione inibitoria, modifica la trasmissione GABAergica e riduce l'eccitabilità neuronale durante l'astinenza alcolica. Dopo somministrazione orale, solo l'11% di una dose di acamprosato passa dal tratto gastrointestinale nella circolazione sistemica. I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti entro 3-8 ore. Le concentrazioni raggiungono lo stato di equilibrio dopo 7 giorni di trattamento. Il farmaco non si lega alle proteine plasmatiche e non viene metabolizzato in misura significativa. L'emivita è compresa tra le 20 e le 33 ore. L'eliminazione avviene con le urine e risulta rallentata in caso di insufficienza renale.

## 2) Standard di trattamento

- **(PTR) Disulfiram (Antabuse, Etiltox)** indicato nella “Terapia di disassuefazione dall'etilismo”
- **(PTR) Naltrexone (Nalorex)** indicato nel “programma di trattamento globale per la dipendenza da alcol al fine di ridurre il rischio di recidiva, di favorire l'astinenza e di ridurre il bisogno di assumere bevande alcoliche”
- **(PTR) Sodio oxibato<sup>1</sup> (Alcover)** indicato a) “nel controllo della sindrome di astinenza da alcol etilico; b) nella fase iniziale del trattamento multimodale della dipendenza alcolica; c) nel trattamento prolungato della dipendenza alcolica resistente ad altri presidi terapeutici, in coesistenza di altre patologie aggravate dall'assunzione di alcol etilico.”
- **Metadoxina (Metadoxil)** indicato nell' “Etilismo acuto e cronico” classificato in fascia C.

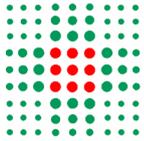
I farmaci utilizzati per il trattamento dell'astinenza includono anche le benzodiazepine e gli anticonvulsivi.

Altri farmaci utilizzati ma con indicazione non registrata in Italia sono: **Baclofene, SSRI (sertralina e citalopram), Ondansetron.**

Per un approfondimento si rimanda all'allegato I.

## 3) Vantaggi del nuovo farmaco rispetto allo standard di trattamento

- Non sussiste il rischio di abuso, osservato di frequente con l'utilizzo di sodio oxibato ed i riflessi sociali ad esso associati;
- Non sussiste il rischio di crisi di astinenza osservato con naltrexone;
- Ha una migliore compliance rispetto al disulfiram
- Può essere utilizzato durante la gravidanza dopo un'attenta valutazione, qualora la paziente non riesca ad astenersi dal bere alcol, se sussiste il rischio di fetotossicità o teratogenicità dovuta all'alcol.
- Il rapporto costo/beneficio è favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili



#### **4) Evidenze disponibili per il nuovo farmaco anche sotto l'aspetto della trasferibilità nella pratica clinica**

Nei pazienti etilisti sottoposti a disintossicazione, l'acamprosato, assunto per un anno col supporto della terapia sociale riabilitativa, aumenta le probabilità di mantenere una astinenza completa o di aumentare il numero di giorni di astinenza dall'alcol. Si tratta del farmaco meglio valutato sul lungo periodo nella terapia dei pazienti alcolisti. La sua efficacia nella prevenzione delle ricadute risulta analoga a quella del naltrexone: l'uno (acamprosato) sembra più indicato in progetti mirati ad ottenere l'astinenza, l'altro (naltrexone) preferibile quando l'obiettivo sia ridurre l'assunzione di alcol. Il disulfiram può anch'esso aiutare i pazienti a bere di meno, ma richiede un controllo continuo per garantire la compliance e precauzioni particolari nell'impiego. Sia il naltrexone che il disulfiram possono essere utilmente associati all'acamprosato (5).

#### **5) Eventuali criteri di inclusione ed esclusione dal trattamento con il farmaco proposto**

##### **Criteri di inclusione:**

Soggetti per i quali si mira ad ottenere l'astinenza

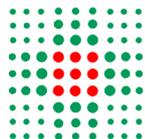
##### **Criteri di esclusione:**

- Nei pazienti con compromissione renale (creatinina sierica >120 micromol/l);
- Nelle donne che allattano

#### **6) Profilo di sicurezza del farmaco**

Il farmaco presenta un buon profilo rischio/beneficio. La sua eliminazione, per via renale, è rallentata in caso di insufficienza renale pertanto il suo utilizzo è controindicato nei pazienti con compromissione renale (creatinina sierica >120 micromol/l). E' controindicato inoltre nelle donne che allattano.

I principali effetti indesiderati segnalati con acamprosato sono: diarrea, dolori addominali, nausea, vomito, flatulenza, prurito, eritema maculo-papuloso, frigidità o impotenza e diminuzione della libido.



**7) Costi del trattamento richiesto e confronto con i costi del trattamento standard (se disponibile)**

L'acamprosato ha visto un abbattimento del 50% del prezzo tra il 2010 e il 2011 in virtù della riclassificazione AIFA da classe C SSN a classe A SSN PHT (G.U. 109 del 12.05.2011) :

**13/05/2011:** € 33,77 (ex-factory: 20,46€)

**11/05/2010:** € 78,42

<b>FARMACO PROPOSTO</b>	<b>COSTO mensile</b>	<b>STANDARD DI RIFERIMENTO</b>	<b>COSTO mensile</b>
Acamprosato (peso>60Kg)	€ 45 (ex-factory)	Disulfiram (400 mg/die)	€ 30
		Naltrexone (50 mg/die)	€ 60
		Sodio oxibato	€ 168

**8) Previsione del numero di pazienti da trattare con il farmaco proposto:** Stimati dal richiedente circa 5.000 pazienti nella Regione Emilia-Romagna

**Parere della SEGRETERIA CF AVEC**

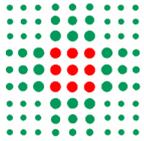
**Il nostro giudizio:** Alla luce dell'analisi condotta, si suggerisce l'invio in CRF per l'eventuale inserimento in PTR.

**4 DOCUMENTI:**

**1) scheda tecnica del prodotto**

**2) elenco letteratura disponibile/citata**

1. NICE clinical guideline 115 Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health "Alcohol-use disorders Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence" February 2011 (allegato 2)
2. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Leherer P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD004332. DOI: 10.1002/14651858.CD004332.pub2. Pubblicata nel 2011, Issue 2 (allegato 2)
3. Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. Cochrane Database of Systematic Reviews 2, 2010

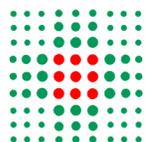


**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA - ROMAGNA**

**Area Vasta Emilia Centrale**

**Commissione del Farmaco**

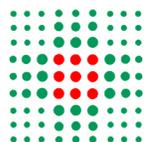
4. Metanalisi sull'acamprosato: Berglund 2003; Bouza 2004; Chick 2003; Hopkins 2002; Kranzler 2001; Mann 2004; Rosner 2008; Schoechlin 2000
5. Informazioni sui farmaci – La Bussola 08/2010
6. Acamprosato per il trattamento della dipendenza da alcol  
[http://www.partecipasalute.it/cms\\_2/node/1748](http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1748)



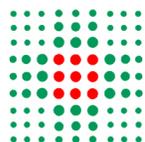
Allegato I:

	<b>Acamprosato</b>	<b>Disulfiram</b>	<b>Naltrexone</b>	<b>Sodio oxibato</b>
<b>Indicazioni registrate</b>	Mantenimento dell'astinenza nel paziente alcolodipendente. Deve essere associato ad un sostegno psicologico.	Terapia di disassuefazione dall'etilismo	Nel programma di trattamento globale per la dipendenza da alcol al fine di ridurre il rischio di recidiva, di favorire l'astinenza e di ridurre il bisogno di assumere bevande alcoliche	Coadiuvante nel controllo della sindrome di astinenza da alcol etilico; b) nella fase iniziale del trattamento multimodale della dipendenza alcolica; c) nel trattamento prolungato della dipendenza alcolica resistente ad altri presidi terapeutici, in coesistenza di altre patologie aggravate dall'assunzione di alcol etilico
<b>Caratteristiche</b>	<b>L'unico durante la gravidanza</b> dopo un'attenta valutazione qualora la paziente non riesca ad astenersi dal bere alcol, qualora sussista il rischio di fetotossicità o teratogenicità dovuta all'alcol.	<b>Soggetto astinente da almeno 12 ore.</b> Di notevole aiuto il contemporaneo trattamento psicoterapico.	Nalorex è una terapia di supporto Non è una terapia di avversione e non causa una reazione disulfiram-simile quando venga ingerito alcol. Non deve essere somministrato a pazienti in fase di dipendenza da oppiacei in quanto potrebbe scatenarsi una crisi di astinenza (test di Narcan) <b>- Non è stato stabilito un impiego sicuro nei pazienti anziani e nei bambini</b>	<b>Rischio di abuso.</b> Durante il trattamento è possibile l'insorgenza di craving per il farmaco e conseguente suo abuso. Inserito nelle tabella IIB delle sostanze psicotrope e stupefacenti.
<b>Dagli studi (5)</b>	Secondo una revisione sistematica di 33 studi randomizzati di confronto diretto, a fronte di una efficacia simile e una tollerabilità accettabile, l'acamprosato risulterebbe più utile	Il disulfiram, alla usuale dose di mantenimento di 200 mg/die, è efficace nel ridurre il numero delle "bevute" e la quantità di alcol assunta, ma non sembra in grado di aumentare i periodi di astinenza	In una metanalisi di 17 studi controllati, randomizzati (su complessivi 2.113 pazienti), della durata massima di 3 mesi, il naltrexone (50 mg/die) si è associato ad una maggiore probabilità di successo (definito come una condizione di assunzione controllata di alcolici e in 3 studi come il raggiungimento	La revisione sistematica <sup>2</sup> include 13 studi controllati randomizzati e 648 partecipanti. Sei studi e 286 partecipanti, valutavano l'efficacia dell'acido gamma-idrossibutirrico nel ridurre la sindrome astinenziale. I risultati, mostrano che l'acido gamma-idrossibutirrico, confrontato col placebo, potrebbero ridurre questi sintomi, mentre non si osservano

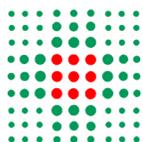
<sup>2</sup> Leone MA, Vigna-Taglianti F, Avanzi G, Brambilla R, Faggiano F. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2, 2010*



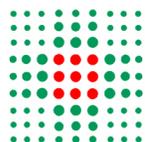
	nell'ambito di programmi volti ad ottenere l'astinenza <sup>19</sup> .	In un RCT naturalistico, durata di 1 anno, su 243 adulti con dipendenza alcolica sottoposti a breve ciclo di terapia cognitivo-comportamentale, il disulfiram (200 mg/die) si è dimostrato più efficace dell'acamprosato (1.998 mg/die) e del naltrexone (50 mg/die) nella fase di assunzione sotto controllo medico <sup>1</sup>	dell'astinenza) rispetto al placebo (odds ratio 1,46, IC 95% 1,12-1,90) <sup>17</sup> . In uno studio di breve durata (3 mesi), condotto su 169 etilisti, il naltrexone è risultato superiore all'acamprosato nella riduzione del desiderio di bere (craving) valutato soggettivamente dai pazienti <sup>18</sup> . Secondo una revisione sistematica di 33 studi randomizzati di confronto diretto, a fronte di una efficacia simile e una tollerabilità accettabile, il naltrexone sembrerebbe più indicato in un approccio mirato alla riduzione complessiva dell'assunzione di alcol.	differenze tra acido gamma-idrossibutirrico e benzodiazepine o l'anticonvulsivo clormetiazolo, così come in tutti gli altri confronti le differenze non erano mai significative. Sei studi e 362 partecipanti, testano l'uso dell'acido gamma-idrossibutirrico per trattare la dipendenza da alcol e prevenire le ricadute nel medio termine (3-12 mesi). <i>L'acido gamma-idrossibutirrico sembra essere più efficace del naltrexone e del disulfiram per mantenere l'astinenza e prevenire il craving, ma i risultati devono essere confermati poiché gli studi includono solo 98 partecipanti.</i> I pazienti dipendenti da più sostanze hanno un rischio maggiore di sviluppare dipendenza da GHB o farne un uso improprio fino all'abuso. Al momento non ci sono prove a favore dell'efficacia del trattamento con GHB
<b>Meccanismo d'azione</b>	(acetilomotaurinato di calcio) ha una struttura simile a quella degli aminoacidi neurotrasmettitori quali la taurina o l'acido gamma-amino butirrico (GABA). Comporta un'acetilazione che permette il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica. È stato dimostrato che l'acamprosato stimola la	Inibisce l'enzima <i>alcoldeidrogenasi</i> con conseguente accumulo di acetaldeide (un metabolita tossico dell'alcol) che provoca sintomi sgradevoli (tachicardia, cefalea, vampate, nausea, vomito, vertigini, ansia) anche con l'assunzione di modesti quantitativi di alcol. I sintomi si manifestano entro circa 10 minuti: dispnea,	E' un antagonista specifico degli oppiacei. Si lega in maniera competitiva ai recettori localizzati principalmente a livello del sistema nervoso centrale e periferico ed antagonizza le azioni degli oppioidi esogeni.	Poco conosciuto. Agirebbe sui recettori del GABA e del GHB inducendo un incremento della concentrazione cerebrale di dopamina e serotonina. Determina una riduzione del craving da alcol in quanto ne riproduce gli effetti "gratificanti" diminuendo così anche la frequenza degli episodi di ricaduta.



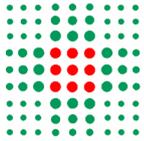
	neuromediazione inibitrice GABAergica e antagonizza l'azione degli aminoacidi eccitatori, in particolare quella del glutammato.	palpitazioni, cefalea, nausea, vomito		
<b>Controindicazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nei pazienti con compromissione renale (creatinina sierica &gt;120 micromol/l);</li><li>- <b>Nelle donne che allattano</b></li></ul>	Nessuna, ma speciali precauzioni in casi di malattie cardiache gravi, diabete, nefrite, cirrosi epatica, epilessia. Il farmaco non deve essere somministrato nel periodo di gravidanza.	in pazienti con epatite acuta, insufficienza epatica o cirrosi epatica scompensata. In gravidanza e durante l'allattamento. Non deve essere somministrato: <ul style="list-style-type: none"><li>- in pazienti in età pediatrica.</li><li>- a pazienti in fase di dipendenza da oppiacei in quanto potrebbe scatenarsi una crisi di astinenza.</li><li>- congiuntamente ad altre terapie farmacologiche contenenti oppiacei.</li><li>- a pazienti che risultino positivi agli oppiacei o che hanno un test al Narcan positivo.</li></ul>	malattie organiche e mentali gravi, malattia epilettica e convulsioni epilettiformi, pregressa o attuale dipendenza da sostanze stupefacenti, gravidanza, allattamento.
<b>Interazioni</b>	somministrato in modo sicuro in associazione ad antidepressivi, ansiolitici, ipnotici e sedativi e analgesici non oppiacei. L'assunzione contemporanea di alcol e di acamprosato non modifica la farmacocinetica dell'acamprosato né quella dell'alcol.	Potenzia l'azione degli anticoagulanti orali, degli ipoglicemizzanti orali, dei sedativi e degli ipnotici	medicinali contenenti oppiacei	Non sono note, ma l'uso contemporaneo con farmaci antiepilettici e sostanze psicoattive va evitato.



<b>Effetti indesiderati</b>	Diarrea, dolori addominali, nausea, vomito, flatulenza, prurito, eritema maculopapuloso, frigidità o impotenza, diminuzione della libido	Sonnolenza, stanchezza, diminuzione del desiderio sessuale, leggera nausea, vertigine, se somministrato in assenza di alcool. Descritti casi di neuropatie periferiche e del nervo ottico. Occasionalmente riscontrati stato di confusione ed ipertensione arteriosa.	Cefalea, vertigine, irritabilità, astenia, vomito, ansietà, sonnolenza, disturbi del sonno, crampi o dolori addominali, spossatezza, dolori muscolari o alle articolazioni, perdita di appetito, diarrea, stipsi, senso di sete, irrequietezza o depressione, rash cutanei, eiaculazione ritardata, diminuzione della potenza sessuale, senso di freddo, gocciolamento nasale, dolore toracico, aumento della sudorazione e lacrimazione aumentata. Depressione, idee suicide e tentativi di suicidio sono stati riportati in pazienti che assumevano Nalorex, placebo e in gruppi di controllo che si sottoponevano a trattamento di dissuefazione. Sebbene non sia stato sospettato alcun nesso causale con Nalorex, il medico deve essere avvertito che il trattamento con Nalorex non riduce il rischio di suicidio in questi pazienti. Sono state anche riportate occasionali anomalie dei test di funzionalità epatica. È stato segnalato un caso di porpora trombocitopenica idiopatica in un paziente che assumeva naltrexone.	Vertigini e nausea
<b>Dosaggio</b>	La posologia è di 6 compresse al giorno ripartite in 3 somministrazioni (2 compresse al mattino, 2 a mezzogiorno e 2 alla	Dose d'attacco: da 2 a 4 compresse in una sola volta. <b>Dose di mantenimento: da ½ compressa ad 1,5 compresse al giorno.</b> <i>Schema di trattamento</i>	La dose raccomandata di naltrexone è di 50 mg al dì (1 compressa). Non può essere raccomandata alcuna durata standard del trattamento; dovrebbe essere considerato un <b>periodo iniziale di terapia pari a tre mesi.</b>	Durata del ciclo terapeutico - 7-10 giorni nel controllo terapeutico della sindrome di astinenza da alcol etilico - 60 giorni nel trattamento multimodale iniziale della dipendenza alcolica (50 mg/kg/die)



	<p>sera), per un soggetto di un peso superiore a 60 kg. La posologia è 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.</p>	<p>terapeutico: Allo scopo di ottenere soddisfacenti e duraturi risultati ed evitare quindi ricadute, è <b>necessario un protratto periodo di trattamento (2-5 mesi).</b></p>	<p>Tuttavia, si potrebbero rendere necessari periodi più prolungati.</p>	<p>- oltre 60 giorni nel trattamento multimodale prolungato nella dipendenza alcolica. (da un minimo di 50 mg/kg/die ad un massimo di 100 mg/kg/die, suddivisi in 3 somministrazioni distanziate di almeno quattro ore l'una dall'altra.)</p>
<b>Costi</b>	<p>333 mg 84 compresse rivestite gastroresistenti 20,46 € (ex-factory) Costo die: 1,46 € (6cp; &gt; 60 kg) Costo die: 0,97 € (4 cp; &lt; 60 kg) <b>Costo trattamento (5 mesi): 150-220€</b> <b>Costo trattamento (12 mesi): circa 355-533 €</b></p>	<p>24 compresse effervescenti 400 mg: € 17,55 Costo die: 0,73 € (1cp) <b>Costo trattamento (5 mesi): circa 110-150 €</b></p>	<p>14 compresse rivestite con film 50 mg: € 26,69 Costo die: 1,87€ (1cp) <b>Costo trattamento (5 mesi): circa 280-300 €</b></p>	<p>17,5% soluzione orale 1 flacone 140 ml oppure ..... Costo die: 5,6 € (22,5 mL) <b>Costo trattamento (5 mesi): circa 840 €</b></p>



**Allegato 2:**

Sintesi del documento NICE e della Revisione Cochrane:

1) La **NICE clinical guideline 115 Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health Alcohol-use disorders Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence** February 2011 **(1)** come principio generale indica tra i trattamenti, per soggetti con:

- dipendenza da alcol lieve: l'intervento psicoterapeutico e sociale, terapia comportamentale, etc. e solo in caso di mancata risposta a questi interventi raccomanda l'utilizzo di Acamprosato o Naltrexone in add on con la psicoterapia.
- dipendenza da alcol moderata e severa (minori e adulti): in associazione con la psicoterapia raccomanda l'utilizzo di acamprosato o naltrexone e quando tali trattamenti non sono utilizzabili in tal caso va considerato l'utilizzo del disulfiram.

Viene suggerita la prescrizione per al massimo 6 mesi che può essere prolungata se il soggetto trae beneficio dal farmaco. In caso contrario, se il soggetto continua l'assunzione di alcol dopo 4-6 settimane dall'inizio del trattamento, quest'ultimo va interrotto.

2) L'obiettivo della **Revisione Cochrane (2)** pubblicata nel 2011 sull'acamprosato nella dipendenza da alcol si legge è determinare l'effectiveness e la tollerabilità di acamprosato in confronto con placebo e altri agenti farmacologici.

L'acamprosato è stato oggetto di diverse metanalisi che indicano da effetto significativo un piccolo a moderato nel mantenimento dell'astinenza in soggetti alcol dipendenti. (*Berglund 2003; Bouza 2004; Chick 2003; Hopkins 2002; Kranzler 2001; Mann 2004; Rosner 2008; Schoechlin 2000*).

Nella Revisione Cochrane sono stati inclusi 24 RCT per un totale di 6894 pazienti. Di questi, 3563 pazienti trattati con acamprosato, 2929 pazienti con placebo (22 studi) e 402 con naltrexone (2 studi):

18 RCT acamprosato vs. placebo

4 RCT confrontavano in 3 bracci di trattamento dosi diverse di acamprosato vs placebo

2 RCT confrontavano in 4 bracci acamprosato in monoterapia, naltrexone in monoterapia, placebo, e l'associazione acamprosato+naltrexone.

La Revisione ha concluso che il trattamento con acamprosato sembra essere efficace nel mantenimento dell'astinenza. Sebbene la grandezza dell'effetto sia modesto, questi risultati non vanno sottovalutati a causa della natura recidivante del disturbo di dipendenza da alcol e delle limitate opzioni terapeutiche oggi disponibili.