

## **Domande e risposte relative alla rivalutazione dell'uso dei medicinali antipsicotici convenzionali nei pazienti anziani con demenza.**

L'agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha completato la rivalutazione dei dati attualmente disponibili sulla sicurezza dei medicinali antipsicotici convenzionali nel trattamento dei pazienti anziani affetti da demenza.

Il Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che vi sono alcune evidenze che l'utilizzo di questi medicinali può aumentare il rischio di morte in questo gruppo di pazienti. Questa rivalutazione è stata condotta attraverso la procedura prevista all'Articolo 5(3)<sup>1</sup>.

### **Che cosa sono i medicinali antipsicotici?**

Gli antipsicotici sono medicinali che vengono utilizzati nei pazienti con psicosi, un tipo di malattia mentale grave come la schizofrenia o la mania. Inoltre, essi sono qualche volta utilizzati nei pazienti anziani con disturbi psicotici (disturbi comportamentali o comportamento violento) correlati alla malattia di Alzheimer.

I medicinali antipsicotici sono classificati in due gruppi: 'antipsicotici convenzionali' (o tipici) e 'antipsicotici atipici'.

Gli antipsicotici convenzionali sono autorizzati sin dal 1950. Essi agiscono principalmente modificando l'equilibrio dei neurotrasmettitori presenti nel cervello, in particolare riducendo gli effetti del neurotrasmettitore dopamina. Un neurotrasmettitore è una sostanza chimica che permette alle cellule nervose di comunicare tra di loro. I medicinali antipsicotici convenzionali includono tra gli altri la clorpromazina, la flufenazina, l'alooperidolo, la perfenazina e la sulpiride. La Clorpromazina e l'alooperidolo sono gli antipsicotici convenzionali più comunemente utilizzati per il trattamento disturbi comportamentali correlati alla demenza. La situazione autorizzativa di questi medicinali è diversa tra gli stati membri.

I medicinali antipsicotici più nuovi sono conosciuti come 'antipsicotici atipici' poiché essi hanno un meccanismo d'azione leggermente differente rispetto agli antipsicotici convenzionali. Essi includono: aripipazolo, clozapina, paliperidone, quetiapina, risperidone, olanzapina e sertindolo.

### **Perché questi medicinali sono stati rivalutati?**

Nel 2005, una rivalutazione di alcuni studi (trial clinici controllati verso placebo) effettuati con antipsicotici atipici in pazienti anziani con demenza ha mostrato che vi era un aumento di rischio di morte di circa l'1-2%, rispetto ai pazienti non trattati. Non è stato possibile identificare da questi studi quale sia stata la causa di questo incremento di rischio. Come risultato, è stata aggiunta un'avvertenza alle informazioni per la prescrizione contro l'utilizzo di questi medicinali in questo gruppo di pazienti.

---

<sup>1</sup> Article 5(3) of Regulation (EC) 726/2004, opinion on any scientific matter concerning the evaluation of medicinal products for human use

A quel tempo, non erano ancora stati effettuati trial simili mirati sulla sicurezza degli antipsicotici convenzionali negli anziani. Vi erano alcune indicazioni che fosse utile cambiare la terapia dagli antipsicotici atipici a quelli tipici. Da allora, alcuni studi osservazionali (studi mirati a valutare gli effetti dei medicinali nel normale utilizzo da parte dei pazienti) hanno fornito alcune evidenze che anche questi medicinali più vecchi possono aumentare il rischio di morte nei pazienti anziani con demenza.

Di conseguenza, nell'ottobre del 2008, l'Agenzia dei Medicinali del Regno Unito (UK) ha rimandato la questione al CHMP per ottenere un'opinione scientifica su questa problematica.

L'UK ha chiesto al CHMP di esprimere la propria opinione su questi punti:

- se vi sia un incremento di rischio di morte con l'uso degli antipsicotici convenzionali nei pazienti anziani con demenza;
- se questo eventuale aumento sia maggiore rispetto a quello visto con gli antipsicotici atipici;
- se tale aumento si possa estendere a tutta la classe di medicinali;
- se debbano essere effettuati degli studi ulteriori.

### **Quali dati ha rivalutato il CHMP ?**

Il CHMP ha rivalutato gli articoli sull'uso degli antipsicotici convenzionali nei pazienti anziani con demenza che sono stati pubblicati sulle riviste scientifiche fino alla fine dell'agosto 2008.

Sono quindi stati considerati 9 studi che hanno dimostrato un piccolo incremento di rischio di morte nei pazienti con demenza. Tra questi, due erano due studi maggiori condotti su larga scala in Canada<sup>2</sup>, in cui sono stati arruolati più di 60,000 pazienti che assumevano antipsicotici convenzionali o atipici. In entrambi gli studi, è stato riscontrato un incremento di rischio di morte. Al contrario, tuttavia, tre degli studi considerati di più piccole dimensioni, che coinvolgevano un totale di circa 3,600 pazienti, non hanno dimostrato tale aumento.

### **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Sulla base della valutazione dei dati e della discussione scientifica all'interno del Pharmacovigilance Working Party del Comitato, il CHMP ha concluso che:

- come con gli antipsicotici atipici, gli antipsicotici convenzionali sono probabilmente associati con un piccolo incremento di rischio di morte quando utilizzati nei pazienti anziani con demenza. Tuttavia, non vi sono sufficienti evidenze per dare una valutazione sicura della grandezza precisa del rischio;
- sebbene alcuni studi abbiano mostrato un rischio maggiore con gli antipsicotici convenzionali rispetto agli atipici, non vi sono sufficienti evidenze per confermare questo trend;
- non vi sono abbastanza evidenze per determinare se il rischio sia differente tra un medicinale e un altro; quindi si suppone che il rischio sia uguale per tutti i medicinali della classe;
- non è possibile identificare la causa dell'aumento di rischio, o il meccanismo attraverso il quale i medicinali antipsicotici possano determinare questo effetto. Tuttavia, è improbabile che ulteriori studi possano dare evidenze certe sulla causa alla base di questo aumento di rischio o aiutare a determinare se il pericolo differisca tra un medicinale ed un altro.

Il CHMP raccomanda di includere un'avvertenza sulle informazioni del prodotto di tutti gli antipsicotici convenzionali sull'aumento di rischio di morte quando utilizzati nei pazienti anziani con demenza.

**Quali sono le raccomandazioni per i medici, gli altri operatori sanitari e i familiari?**

- I medici che hanno un cura pazienti affetti da demenza che presentano sintomi psicotici o comportamenti aggressivi devono ricordare che essi dovranno essere trattati secondo le linee guida nazionali per la gestione di questi episodi e valutare attentamente il rischio e il beneficio dei trattamenti.
- L'evidenza di un incremento di rischio di mortalità non fornisce una base per il passaggio da un antipsicotico atipico ad uno convenzionale in questi pazienti.

**Che cosa avverrà prossimamente?**

L'opinione del CHMP sarà comunicata a tutti gli Stati Membri, che intraprenderanno le appropriate azioni regolatorie a livello nazionale.