

## SCHEDA FARMACO

Principio attivo (nome commerciale)	N(2)-L-alanil-L-glutamina (Dipeptiven)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>Dipeptiven IV 1 FL 100 ML, concentrato per soluzione per infusione.</p> <p>Per infusione endovenosa via vena centrale - osmolarità superiore a 800 mOsm/l - dopo addizione di una soluzione compatibile. La posologia dipende dalla gravità dello stato catabolico e dalla richiesta di aminoacidi.</p> <p>Prezzo: Euro 40</p> <p>Rimborsabilità: Fascia C</p> <p>Ditta: Fresenius Kabi Italia S.r.l.</p>	
Indicazione terapeutica	Dipeptiven è indicato come parte di un regime di nutrizione parenterale endovenoso come completamento di soluzioni a base di aminoacidi o di regimi infusionali contenenti aminoacidi, per esempio in pazienti in stati ipercatabolici e/o ipermetabolici.	
Classificazione:	<p>Innovazione tipo A ("assoluta"):</p> <p>Innovazione tipo B ("me-too"):</p> <p>Non-innovativo: X</p>	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	<p>La spesa per paziente è di Euro 1.960 per 28 giorni di trattamento.</p> <p>NOTA. Nello studio di Heyland et al. 2013,<sup>1</sup> la glutamina è stata somministrata sia per via endovenosa che per via enterale. La spesa per paziente è stata calcolata considerando solamente lo schema posologico della somministrazione per via endovenosa.</p>	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	NR
	Ipotesi di spesa annua	Nel 2012, la spesa totale è stata di Euro 65.820.
<u>Informazioni principali</u>		
Comparator	Nessuna somministrazione di glutamina.	

Sicurezza	I più recenti dati di letteratura, che hanno confrontato la glutamina vs placebo, relativamente alla comparsa di eventi avversi, non hanno riportato differenze significative tra i 2 gruppi di pazienti (Heyland et al. 2013, tabella 5 del materiale supplementare). <sup>1</sup>
NR, non riportato.	

### Analisi degli studi clinici: confronti diretti

<b>Outcomes clinici di tutti i pazienti critici* suddivisi per gruppo sperimentale (N=1218)</b>					
<b>END-POINT</b>	<b>PLACEBO (N=300)</b>	<b>GLN (N=301)</b>	<b>AOX (N=307)</b>	<b>AOX+GLN (N=310)</b>	<b>Autore</b>
Mortalità a 28 gg	76 (25.3%)	97 (32.2%)	89 (29.0%)	101 (32.6%)	Heyland et al. 2013 <sup>1</sup>
Mortalità a 14 gg	60 (20.0%)	72 (23.9%)	69 (22.5%)	85 (27.4%)	
Mortalità in ospedale	90 (30.0%)	109 (36.2%)	98 (31.9%)	118 (38.1%)	
Mortalità a 6 mesi**	108 (38.9%)	124 (42.3%)	107 (35.7%)	135 (45.0%)	

Abbreviazioni: GLN, glutamina; AOX, antiossidanti.  
 \*Pazienti in terapia intensiva che necessitano di ventilazione artificiale e che presentano =2 organi con scompenso.  
 \*\*Le percentuali di mortalità a 6 mesi sono state stimate dalla curva di Kaplan-Meier e sono leggermente superiori alla semplice proporzione di morti, perché alcuni pazienti sono stati persi al follow-up e quindi censorizzati entro 6 mesi dalla randomizzazione. Nessun paziente è stato perso al follow-up durante il periodo di degenza ospedaliera entro 28 giorni dalla randomizzazione.  
 NOTA. Alcuni dati riportati nella tabella sono stati pubblicati nel materiale supplementare (tabella 5) dello studio clinico.

<b>Odds ratio per la mortalità a 28 gg suddiviso per prodotto utilizzato</b>				
	<b>GLN (N=611)*</b>	<b>SENZA GLN (N=607)**</b>	<b>Overall Adjusted Odds Ratio (95% CI)</b>	<b>Autore</b>
Mortalità a 28 gg	198 (32.4%)	165 (27.2%)	1.28 (1 - 1.64, p=0.05)	Heyland et al. 2013 <sup>1</sup>
	<b>AOX (N=617) ¶</b>	<b>SENZA AOX (N=601) ¶¶</b>	<b>Overall Adjusted Odds Ratio (95% CI)</b>	
	190 (30.8%)	173 (28.8%)	1.09 (0.86 - 1.40, p=0.48)	
Mortalità a 6 mesi§	NR	NR	NR	

Abbreviazioni: GLN, glutamina; AOX, antiossidanti.  
 \*Pazienti che hanno assunto solo glutamina e pazienti che hanno assunto glutamina + antiossidanti.  
 \*\*Pazienti che hanno assunto placebo e pazienti che hanno assunto solo antiossidanti.  
 ¶Pazienti che hanno assunto solo antiossidanti e pazienti che hanno assunto antiossidanti + glutamina.  
 ¶¶Pazienti che hanno assunto placebo e pazienti che hanno assunto solo glutamina.  
 §I dati estratti dalla curva di Kaplan-Meier hanno riportato un aumento significativo della mortalità (p=0.02) nei pazienti sottoposti alla supplementazione con glutamina rispetto ai pazienti senza supplementazione di glutamina (fig. 1 del materiale supplementare dello studio clinico).  
 NOTA. Alcuni dati riportati nella tabella sono stati pubblicati nel materiale supplementare (tabella 5) dello studio clinico.  
 NR, non riportato.



Altri studi pubblicati	<p>In letteratura sono presenti altri studi clinici che hanno valutato l'efficacia della glutamina in pazienti critici. Da tali studi emerge che la supplementazione con glutamina non apporta alcun beneficio<sup>2-3</sup> o che, addirittura, determina un aumento della mortalità.<sup>4</sup></p> <p>In particolare, i risultati della meta-analisi di Novak et al. 2002,<sup>2</sup> che ha incluso 14 RCT, hanno mostrato un trend positivo (ma non statisticamente significativo) a favore della supplementazione con glutamina sia per quanto riguarda le complicanze che la mortalità.</p> <p>Uno studio più recente (Andrews et al. 2011),<sup>3</sup> che ha valutato l'efficacia della supplementazione con glutamina e selenio in 502 pazienti in terapia intensiva, non ha riportato differenze significative riguardo la riduzione sia del numero di infezioni che di mortalità.</p> <p>Da una metaregressione pubblicata nel 2013,<sup>4</sup> che ha valutato il beneficio della supplementazione con glutamina in un arco temporale di poco più di 15 anni, è invece emerso un significativo aumento della mortalità nei pazienti sottoposti a questo trattamento rispetto ai pazienti che non lo avevano ricevuto (p= 0.031).</p>
------------------------	---



### Spesa per paziente (posologia/durata)

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo di vendita ESTAV-Centro	Unità posologiche per ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (IVA esclusa)	Spesa totale anno 2012	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
N(2)-L-alanil-L-glutamina (DIPEPTIVEN)	flacone	Euro 40	49 flaconi	Euro 1.960	Euro 65.820	715P/10

NOTA: la spesa per paziente è stata calcolata considerando lo schema posologico - per la somministrazione endovenosa - riportato nello studio di Heyland et al. 2013:<sup>1</sup> 0.5g/Kg per un periodo di 28 gg. Dato che 0.5g corrispondono a 2.5ml, per un paziente di 70 Kg di peso corporeo occorrono un totale di 4.900 ml (49 flaconi) per un periodo di 28 gg. Da evidenziare che il dosaggio usato nello studio di Heyland et al. 2013 è il dosaggio massimo giornaliero, la scheda tecnica di Dipeptiven prevede difatti una dose giornaliera compresa tra 1,5 - 2,5 ml per un paziente di 70 kg di peso corporeo.

Rapporto costo-efficacia	<p>La ricerca di letteratura ha selezionato una valutazione economica (Pradelli et al. 2012)<sup>5</sup> che usando il modello di simulazione markoviano, ha riportato che la supplementazione con glutamina in pazienti critici determina una riduzione, rispetto alla terapia standard, del numero di infezioni (13.8%±2.9 vs 18.8±3.9), della mortalità (24.6%±1.6 vs 34.5±2.1), dei giorni di degenza ospedaliera (24.9±0.3 vs 26.0±0.3) e della spesa per paziente (Euro 23.405±3.345 vs euro 24.161±3.523).</p> <p>Ricerca MEDLINE versione PubMed (sito: <a href="http://www.pubmed.org">www.pubmed.org</a>, accesso al 2 Maggio 2013) per mezzo delle parole chiave glutamine AND (cost[titl] OR economic[titl]) combinate con due limiti posti su Publication dates=ultimi 5 anni e language=english.</p>
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	NR
Data di redazione della scheda	maggio 2013
Commenti dell'estensore della scheda:	<p>Se alcune evidenze cliniche<sup>3</sup> hanno dimostrato che la supplementazione con glutamina non apporta alcun beneficio clinico, un altro recentissimo studio, pubblicato sul New England Journal of Medicine nel 2013,<sup>1</sup> riporta invece che l'impiego di questo farmaco determina, rispetto al placebo o agli antiossidanti, un aumento della mortalità, che è non statisticamente significativo a 28 giorni, ma che raggiunge il livello di significativa statistica ad un follow-up di 6 mesi.</p> <p>Il meccanismo farmacologico con cui la glutamina aumenta il rischio di mortalità nei pazienti critici non è ben noto. E' stato, tuttavia, ipotizzato che la supplementazione di questo farmaco possa annullare la riduzione fisiologica dei livelli di glutamina che in questa popolazione di pazienti rappresenterebbe un adattamento endogeno delle cellule in risposta allo stress ossidativo.<sup>6</sup></p> <p>Da un punto di vista economico, i risultati dell'unico studio pubblicato<sup>4</sup> sono scarsamente attendibili in quanto i dati di efficacia clinica si basano su trials che hanno arruolato piccole casistiche e che hanno una scarsa qualità metodologica. Inoltre, alla luce del recente studio di Heyland et al. 2013,<sup>1</sup> una più aggiornata valutazione del rapporto di costo-efficacia appare necessaria.</p> <p>In conclusione, sia sulla base di evidenze cliniche che di valutazioni economiche (Dipeptiven non è ammesso alla rimborsabilità da parte del SSN), si suggerisce di cessare l'impiego di questo farmaco.</p>



## BIBLIOGRAFIA

1. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1489-97.
2. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):2022-9. Review.
3. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ*. 2011 Mar 17;342:d1542.
4. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Temporal trend of short-term mortality in severely ill patients receiving parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr*. 2013 Jun;32(3):492-3.
5. Pradelli L, Iannazzo S, Zaniolo O, Muscaritoli M, Eandi M. Effectiveness and cost-effectiveness of supplemental glutamine dipeptide in total parenteral nutrition therapy for critically ill patients: a discrete event simulation model based on Italian data. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Jan;28(1):22-8.
6. Van den Berghe G. Low glutamine levels during critical illness--adaptive or maladaptive? *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1549-50.

