

Dicembre 2015

6

EDITORIALE

Auguri

FORUM CLINICO

Cannabis ad uso medico
in Italia

Nuovo regolamento
europeo sulla
sperimentazione

Informazione sui farmaci
ai cittadini

**POLITICHE DEL
FARMACO**

Farmaci meno costosi
per chi?

**NOVITÀ SULLE
REAZIONI AVVERSE**

**SINTESI
NORMATIVA IN
AMBITO SANITARIO**

G.U. Dal 16 Ottobre-
15 Dicembre 2015 e
normativa regionale

**ATTUALITÀ IN
TERAPIA**

Pitavastatina

NET 16 Ottobre-10
Dicembre 2015



InfoFarma

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE
E
AGGIORNAMENTO SANITARIO**



AUGURI

Nel tradizionale scambio di auguri delle feste natalizie, vorremmo aggiungere uno in più. Il voto augurale è che quanto richiesto nella risoluzione 2071 dall'Assemblea parlamentare del Consiglio di Europa sia effettivamente adottato dai vari Paesi Europei.

L'Assemblea parlamentare del Consiglio di Europa è un'organizzazione internazionale che conta 47 membri e il cui scopo è promuovere la democrazia, i diritti dell'uomo, l'identità culturale europea e la ricerca di soluzioni ai problemi sociali in Europa. Purtroppo, le iniziative del Consiglio d'Europa non sono vincolanti e devono essere ratificate dagli Stati membri.

Riteniamo che l'adozione dei vari punti di cui consta questa risoluzione, e che riportiamo di seguito, potrebbe essere di grande aiuto per risollevare l'ormai fragile sistema sanitario italiano, ogni anno meno universalistico e sempre più in difficoltà. L'augurio è che l'interesse pubblico prevalga su quello di mercato.

Salute pubblica e interesse dell'industria farmaceutica: come garantire il primato degli interessi pubblici?

Assemblea Parlamentaria del Consiglio di Europa
Resolution 2071 (2015) : 29.09.2015

1. Nel corso del XX° secolo, l'umanità ha assistito ai progressi più spettacolari della medicina nella sua storia. L'avanzamento scientifico ci ha aiutato a identificare l'origine di innumerevoli malattie e a sviluppare trattamenti che hanno notevolmente migliorato lo stato di salute della popolazione. Indiscusso è il ruolo svolto dall'industria farmaceutica, che ha investito massicciamente in ricerca e sviluppo di nuovi prodotti, e continua a farlo, assumendo quindi uno dei ruoli chiave nel settore sanitario e, allo stesso tempo, costituendo un settore molto importante dell'attività economica in molti paesi.

2. Da molto tempo è posto in discussione il potenziale effetto negativo dell'interazione tra industria farmaceutica e parti costitutive del settore sanitario, interazione che può anche dar luogo a conflitti di interesse, influenzando sulla conoscenza e sul comportamento degli attori coinvolti e portando a decisioni di parte. Nella risoluzione 1749 (2010) "Gestione della pandemia H1N1: è necessaria più trasparenza", l'Assemblea parlamentare aveva espresso la sua preoccupazione per il rischio di conflitti di interesse tra gli esperti coinvolti in decisioni sanitarie sensibili (forse tangibili o delicate ???).

3. Nonostante i notevoli progressi compiuti nella prevenzione e gestione del conflitto di interessi, questo problema è ancora oggi in gran parte trattato in modo aleatorio. Ricorrendo ad una

politica di autoregolamentazione, l'industria farmaceutica sta ora adottando un approccio molto più etico e in questo settore la legislazione ha stabilito norme più precise. Tuttavia, l'autoregolamentazione non è vincolante e l'attuazione delle direttive legislative lascia molto a desiderare.

4. La Ricerca e sviluppo di nuove molecole terapeutiche è un processo costoso e lungo. In cambio di questo investimento, le aziende farmaceutiche beneficiano di un diritto di proprietà intellettuale sulle molecole sviluppate, protette da un brevetto. Questo modello di innovazione ha portato alla scoperta di migliaia di farmaci. Tuttavia, sono sempre più le voci che sostengono che questo non è l'approccio ottimale in ambito di sanità pubblica.

5. Negli ultimi anni, nonostante l'aumento del numero di nuovi farmaci immessi sul mercato, pochi di loro hanno mostrato un vero beneficio terapeutico, rispondendo a reali esigenze di salute. Inoltre, si è assistito a un vertiginoso aumento del prezzo dei farmaci, presumibilmente in parte giustificato dall'accresciuto costo di ricerca e sviluppo, che resta tuttavia assai poco trasparente e ampiamente contestato. I prezzi esorbitanti di trattamenti antineoplastici e l'epatite C sono particolarmente preoccupanti, tanto da mettere a rischio i sistemi sanitari pubblici, inadeguati ad affrontare gli aumenti dei costi e a svolgere il loro ruolo assistenziale.

6. Alla luce di queste considerazioni, l'Assemblea parlamentare invita il Consiglio d'Europa alle risoluzioni di seguito riportate.

6.1. Relativamente alle possibili interazioni tra l'industria farmaceutica e quanti operano in sanità:

- introdurre nel curriculum degli operatori sanitari, una formazione obbligatoria che favorisca la consapevolezza dell'influenza della promozione farmaceutica e come rispondere ad essa;
- introdurre una tassa obbligatoria sulle attività promozionali dell'industria farmaceutica e utilizzarla per finanziare un fondo pubblico per la formazione indipendente degli operatori sanitari;
- rendere obbligatoria per le aziende farmaceutiche la dichiarazione dei pagamenti effettuati agli operatori sanitari, rendendo tali dichiarazioni accessibili al pubblico, e istituire un'autorità indipendente incaricata di sorvegliare tale materia ;
- garantire l'assoluta trasparenza per quanto concerne gli interessi degli esperti che operano con le autorità sanitarie assicurando che le persone con un conflitto di interessi siano escluse dai processi decisionali sensibili;
- garantire che le decisioni relative alla salute, comprese le decisioni sui criteri per la definizione delle malattie e delle soglie per il trattamento, siano assunte sulla base di considerazioni di ordine sanitario individuale e collettivo e non dettate dal profitto;
- introdurre norme rigorose che disciplinino, tra le autorità sanitarie e l'industria farmaceutica, i cambiamenti da una posizione nel settore pubblico ad una nel settore privato (e viceversa);
- aumentare il finanziamento pubblico alle associazioni dei pazienti, al fine di evitare una loro dipendenza eccessiva da finanziamenti privati.

6.2. In merito a ricerca e sviluppo di nuove sostanze terapeutiche:

- obbligare le aziende farmaceutiche a garantire la massima trasparenza sui costi reali di ricerca e sviluppo, in particolare relativamente al contributo offerto dalla ricerca pubblica;

adottare una politica più rigorosa di autorizzazione all'immissione in commercio, attraverso tre misure:

- introdurre criteri quali il valore terapeutico aggiunto (in rapporto ai trattamenti già esistenti), o una "clausola di bisogno", il che implica che un farmaco deve essere valutato in relazione alla necessità medica;
- rendere obbligatoria la pubblicazione dei risultati degli studi clinici sui farmaci per i quali è stata richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC);
- qualora sia necessario, considerare la rimborsabilità da parte del sistema sanitario ai soli farmaci che soddisfino questi requisiti;
- garantire che i farmaci, la cui efficacia è stata dimostrata, permangano sul mercato ricorrendo, se necessario, a licenze obbligatorie in cambio del pagamento di royalties;
- istituire un fondo pubblico per finanziare la ricerca indipendente orientata ai bisogni di salute non soddisfatti, specie nel campo delle malattie rare e pediatriche.

7. L'Assemblea invita gli Stati membri a vietare qualsiasi accordo tra aziende farmaceutiche mirato a ritardare, senza giustificazione sanitaria, la commercializzazione di farmaci generici.

8. L'Assemblea invita gli Stati membri ad imporre sanzioni dissuasive per le pratiche illegali svolte da aziende farmaceutiche imponendo, se necessario, sanzioni su una determinata percentuale del loro fatturato.

9. Al fine di garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari e l'accessibilità dei medicinali innovativi a prezzi accessibili e per lungo termine, l'Assemblea invita l'Organizzazione Mondiale della Sanità a proporre alternative al modello attuale di innovazione farmaceutica basata sui brevetti.

10. Infine, l'Assemblea invita l'industria farmaceutica, comprese le società e le loro associazioni, a intensificare gli sforzi per aumentare la trasparenza e cooperare più strettamente con le autorità pubbliche nel settore sanitario.

Il testo è stato approvato con 118 voti favorevoli, 8 contrari e 7 astensioni.

*Assemblea Parlamentare del Consiglio di Europa.
Risoluzione 2071 del 29 settembre 2015. In:
<http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=22154&lang=en>*

Gallo U¹, Font
M², Roni C³,
Scroccaro G³,
Grion AM¹

1. Farmacista –
Dip. Interaziendale
Politiche del
Farmaco, Ulss 16
Padova
2. Farmacista -
UOC Servizio
Farmaceutico,
Ulss 20 Verona
3. Farmacista-
Settore
Farmaceutico-
Protesica-
Dispositivi Medici,
Regione Veneto

CANNABIS AD USO MEDICO IN ITALIA

Tra normative regionali e disposizioni ministeriali

Il recente Decreto 9 novembre 2015 ha provveduto a definire specifiche indicazioni in merito alla produzione e all'impiego di prodotti a base di Cannabis declinando, tuttavia, alle singole Regioni l'aspetto relativo alla loro rimborsabilità. Il presente articolo si propone di evidenziare le attuali posizioni assunte dalle diverse Regioni in merito alla rimborsabilità di questi prodotti e le principali

novità apportate dal nuovo Decreto.

Introduzione

Ad oggi, in Italia, gli unici prodotti che possono essere utilizzati come **materia prima** per l'allestimento di preparazioni magistrali a base di cannabis sono le sostanze vegetali esportate dall'Office for Medicinal Cannabis del Ministero della salute olandese, la cui varietà e composizione quali-quantitativa è riportata nella Tabella I. Tali prodotti, regolarmente in commercio secondo quanto previsto dalle convenzioni internazionali in materia di sostanze stupefacenti, risultano tuttavia **sprovvisi di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)** e, pertanto, **non possono presentare specifiche indicazioni terapeutiche.**

Tabella I. Tipologie di prodotti vegetali derivati dalle infiorescenze essiccate della cannabis importata dall'Olanda

Derivato vegetale	Varietà	Tetraidro cannabinolo (THC)	Cannabidiolo (CBD)
Cannabis Flos 19%	Bedrocan	19% c.a.	< 1%
Cannabis Flos 12%	Bedrobinol	12 c.a.	<1%
Cannabis Flos 6%	Bediol	6% c.a.	7,5% c.a.

La regolamentazione ad uso medico dei prodotti a base di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) risale al 2006 quando, rispettivamente con Ordinanza del 18/07/06 e successiva Circolare del 03/10/2006, il Ministero della salute ha reso possibile la loro importazione per i "pazienti affetti da patologie fortemente invalidanti", **con onere economico a carico del richiedente.** In particolare, con tali disposizioni si richiedeva alle Aziende sanitarie di supportare i pazienti all'acquisto dei cannabinoidi, sulla base di una richiesta medica redatta secondo le disposizioni del Decreto 11/02/1997 e previa singola autorizzazione ministeriale all'importazione.

Successivamente, rispettivamente con Decreto 18/04/2007 e 23/01/2013, il Ministero della salute ha provveduto **ad inserire nella Tabella dei medicinali sezione B (DPR 309/90) il THC e i medicinali di origine vegetale a base di cannabis** ("sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte"). In conformità a tale classificazione, tali preparazioni sono prescrivibili su **ricetta medica non ripetibile** e assoggettate al **regime di carico-scarico** dal registro stupefacenti. Dal 2013 due ditte (Acef e Farmalabor) sono state autorizzate all'importazione della cannabis olandese per l'allestimento di galenici magistrali da parte delle Farmacie.

In data 04/12/2013 il Ministero della salute ha pubblicato nel proprio sito un Comunicato nel quale viene ribadito che **tutte le prescrizioni magistrali a base di cannabis sono da considerarsi "off-label"** e, pertanto, ricadono nell'ambito delle disposizioni dei commi 4 e 5 di cui all'art. 5 della legge 8 aprile 1998, n. 98 (c.d. "legge Di Bella")¹.

Dal 2012 **diverse Regioni**, nell'ambito delle proprie competenze legislative, **hanno emanato specifiche norme** al fine di fornire disposizioni organizzative locali per l'impiego terapeutico di medicinali e preparazioni magistrali a base di cannabinoidi a carico del SSR. Resta tuttavia sottointeso che per le preparazioni allestite dalle farmacie convenzionate, qualora utilizzate per indicazioni diverse da quelle rimborsate dai singoli SSR, l'onere economico rimane a carico del cittadino.

Il recente **Decreto 9/11/2015** ha provveduto a disciplinare le modalità per la produzione nazionale di cannabis e a specificare le modalità in merito a prescrizione, allestimento, dispensazione e monitoraggio delle preparazioni magistrali.

Le attuali disposizioni regionali

Attualmente sono **12** le Regioni che hanno regolamentato l'erogazione gratuita di medicinali a base di cannabis e tra queste non figurano Lombardia, Lazio e Campania che, da sole, costituiscono oltre 1/3 della popolazione italiana. Le caratteristiche dei vari provvedimenti sono sintetizzate nella **Tabella II** ma è doveroso precisare che, nella maggior parte dei casi, alla legge regionale (L.R.) non sempre sono seguite specifiche disposizioni applicative. Si rileva inoltre che la Sicilia, contrariamente alle altre Regioni, non ha emanato una vera e propria L.R. ma una "semplice" deliberazione di Giunta. A nostra conoscenza, solo Toscana e Veneto hanno provveduto a regolamentare in modo più dettagliato le indicazioni per l'erogazione gratuita dei cannabinoidi attraverso la pubblicazione di specifiche disposizioni applicative redatte con la collaborazione di gruppi di lavoro multidisciplinari.

La **Toscana**^{2,3}, prima regione in Italia a dotarsi di una legge sull'impiego terapeutico della cannabis (maggio 2012), ha provveduto a specificare, con successiva delibera del 2014, le modalità per l'erogazione gratuita dei galenici magistrali nell'ambito delle seguenti indicazioni cliniche: dolore cronico neurologico e oncologico resistente ad altre terapie, sindrome di Gilles de la Tourette e spasticità secondaria a sclerosi multipla e altre gravi malattie neurologiche.

Con DGR 2526/2014 la Giunta regionale del **Veneto**⁴, sulla base di una puntuale revisione della letteratura, ha provveduto ad identificare nei "pazienti affetti da grave spasticità da lesioni midollari che non hanno risposto alle terapie raccomandate" i soggetti ai quali è concessa l'erogazione gratuita dei galenici magistrali a base di cannabis o di Sativex® (uso "off-label"), previa predisposizione di specifico Piano Terapeutico (PT) rilasciato da uno specialista neurologo dipendente o convenzionato con il SSR.

Per quanto riguarda le indicazioni rimborsate dalle altre Regioni, in assenza di disposizioni applicative, la situazione ad oggi nota agli Autori risulta essere la seguente:

- **Umbria**⁵ e **Liguria**⁶: sono stati costituiti gruppi di lavoro che provvederanno a definire protocolli attuativi per l'erogazione gratuita dei galenici magistrali. Attualmente, questi prodotti sono comunque erogati gratuitamente attraverso le farmacie ospedaliere per il sollievo del dolore

soprattutto per indicazioni in ambito oncologico e neurologico.

- **Puglia**⁷ e **Basilicata**⁸: in assenza di specifiche disposizioni i cannabinoidi sono forniti a carico del SSR (erogazione ospedaliera) per diverse indicazioni.
- **Marche**⁹ e **Friuli Venezia Giulia**¹⁰: la normativa marchigiana prevede una generica erogazione gratuita dei cannabinoidi "quando altri farmaci disponibili si siano dimostrati inefficaci o inadeguati al bisogno terapeutico del paziente" mentre la L.R. del Friuli fa riferimento a una specifica normativa regionale per il trattamento del dolore (L.R. 10/2011). Non è tuttavia chiaro se in queste Regioni, al momento, siano forniti gratuitamente galenici magistrali ai pazienti.
- **Abruzzo**¹¹ e **Sicilia**¹²: pur in presenza di una normativa regionale non è noto se, e per quali indicazioni, i cannabinoidi vengano attualmente erogati dal SSR.
- **Emilia Romagna**¹³ e **Piemonte**¹⁴: cronologicamente sono le ultime Regioni ad aver legiferato in materia. La predisposizione di una specifica disposizione attuativa è stata procrastinata in funzione alla pubblicazione dell'atteso Decreto ministeriale 9 novembre 2015.

Solo cinque regioni (Liguria, Puglia, Basilicata, Emilia Romagna e Piemonte) prevedono la rimborsabilità del costo del farmaco anche nei casi nei quali la terapia sia intrapresa a livello **domiciliare** in alternativa a quella iniziata in corso di ricovero/visita ambulatoriale.

La maggior parte delle Regioni ha disposto un'erogazione diretta dei cannabinoidi da parte delle farmacie ospedaliere, ad eccezione di Umbria e Piemonte, dove la distribuzione gratuita da parte delle farmacie convenzionate è ammessa solamente laddove gli ospedali siano sprovvisti di farmacia interna. La regione Basilicata prevede invece l'erogazione gratuita da parte delle farmacie territoriali solamente nel caso in cui il costo dell'allestimento praticato sia pari a quello della struttura pubblica. Infine, la regione Liguria contempla l'erogazione gratuita da parte delle farmacie territoriali solo per le prescrizioni effettuate su ricettario del SSR.

Tabella II. Principali caratteristiche dei provvedimenti regionali

Regione	Legge Regionale	Inizio trattamento ¹	Indicazione rimborsata	Medici autorizzati	PT ²	Erogatore	Centralizz. acquisti	Monitoraggio consumo	Programmi formazione	Disposizioni applicative
Toscana	18/2012 ³	H	Sclerosi multipla, dolore neuropatico, dolore oncologico, sindrome Gilles de la Tourette	Specialisti/MMG	Si	Farmacia ospedaliera	No	Si	No	Si
Liguria	26/2012	H-T	Non specificata	Specialisti/MMG	No	Farmacia ospedaliera o convenzionata ⁴	No	Si	No	No
Marche	1/2013	H	Non specificata ⁵	Specialisti	No	Farmacia ospedaliera	No	Si	No	No
Friuli VG	2/2013	H	Non specificata ⁶	Specialisti	No	Farmacia ospedaliera	No	Si	Si	No
Veneto	38/2013	H	Spasticità da lesioni midollari	Neurologo/MMG	Si	Farmacia ospedaliera	Si	Si	Si	Si
Abruzzo	4/2014	H	Non specificata	Specialisti/MMG	Si	Farmacia ospedaliera	Si	Si	Si	No
Puglia	2/2014	H-T	Non specificata	Specialisti/MMG	Si	Farmacia ospedaliera	No	Si	Si	No
Sicilia	53/2014 ⁷	H	Non specificata	Specialisti/MMG	Si ⁸	Farmacia ospedaliera	No	Si	Si	No
Umbria	7/2014	H	Non specificata ⁹	Specialisti/MMG	Si	Farmacia ospedaliera o convenzionata ¹⁰	Si	Si	Si	No
Basilicata	16/2014	H-T	Non specificata	Specialisti/MMG	Si	Farmacia ospedaliera o convenzionata ¹¹	No	Si	Si	No
Emilia Romagna	11/2014	H-T	Non specificata	Specialisti/MMG	No	Farmacia ospedaliera	No	Si	Si	No
Piemonte	11/2015	H-T	Non specificata	Specialisti/MMG	No	Farmacia ospedaliera o convenzionata ¹⁰	Si	Si	Si	No

¹ H = ospedale; T = territorio

² PT = Piano Terapeutico

³ Regione Toscana: parzialmente modificata con L.R. 21/2015

⁴ Regione Liguria: erogazione attraverso le farmacie convenzionate solo se la prescrizione è redatta su ricettario del SSR

⁵ Regione Marche: l'indicazione generica prevede l'uso di cannabinoidi "quando altri farmaci disponibili si siano dimostrati inefficaci o inadeguati"

⁶ Regione Friuli VG: per il trattamento del dolore viene fatto riferimento alla L.R. 10/2011

⁷ Regione Sicilia: non ha una L.R. ma ha adottato una specifica delibera (DGR 83/2014)

⁸ Regione Sicilia: non prevede uno specifico PT ma una generica "prescrizione specialistica"

⁹ Regione Umbria: non sono previste indicazioni specifiche ma sono protocolli attuativi per inserire i cannabinoidi nelle cure palliative e trattamento del dolore

¹⁰ Regione Umbria/Piemonte: è prevista un'erogazione da parte delle farmacie convenzionate in caso in cui gli ospedali siano sprovvisti di farmacia interna

¹¹ Regione Basilicata: è prevista l'erogazione anche da parte delle farmacie convenzionate a parità di costo del preparato allestito dalla Farmacia ospedaliera

L'obbligo della **redazione del PT** da parte dello specialista ospedaliero, e la conseguente continuazione terapeutica anche del MMG, è prevista da tutte le disposizioni regionali ad eccezione di Liguria, Marche e Friuli Venezia Giulia dove la prescrizione è unicamente specialistica.

Infine, quasi tutte le **Regioni prevedono un costante monitoraggio dei consumi** e **specifici programmi** di formazione e aggiornamento sulla terapia con cannabinoidi rivolti a personale medico e sanitario.

IL DECRETO 9 NOVEMBRE 2015

Il Decreto del Ministro della salute del 9/11/2015 nasce dall'esigenza di regolamentare l'ormai prossima produzione di cannabis "nazionale" e dalla concomitante necessità di fornire chiarimenti e comportamenti uniformi in considerazione anche dell'eterogeneità delle disposizioni sinora adottate dalle singole Regioni.

In particolare, gli art. 1-4 del nuovo provvedimento vanno a circoscrivere gli ambiti relativi alle modalità di autorizzazione e produzione della cannabis per uso medico mentre l'art. 5 va a definire, tramite uno specifico "allegato tecnico", i seguenti aspetti:

- modalità di avvio del Progetto Pilota per la produzione nazionale di cannabis;
- modalità di prescrizione e di spedizione dei preparati galenici;
- tipologie di preparazioni e modalità di assunzione;
- attuali evidenze scientifiche sull'impiego terapeutico della cannabis;
- segnalazione delle sospette reazioni avverse e monitoraggio dei consumi.

Di seguito sono sintetizzati i punti salienti riportati dal succitato "allegato tecnico".

1. Il Progetto Pilota ministeriale

L'esigenza di avviare uno specifico Progetto Pilota per la produzione nazionale di cannabis trova le sue principali motivazioni per garantire l'accesso uniforme a pazienti che richiedono l'impiego di magistrali di origine vegetale (evitando il potenziale ricorso a prodotti contraffatti o illegali) e per rendere meno onerosa al SSN l'erogazione di questi prodotti attualmente importati dall'Olanda.

La prima fase del Progetto prevede una prima produzione fino a 100 kg di infiorescenze in relazione alle richieste regionali. Sulla base di precedenti accordi intercorsi tra il Ministero della salute e il Ministero della difesa, la produzione di cannabis sarà assicurata dallo *Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze* che provvederà a garantire la **qualità** e la **standardizzazione** dei prodotti ottenuti.

2. Modalità di prescrizione e spedizione

Il Decreto ricorda che la dispensazione dei galenici magistrali a base di cannabis è assoggettata alla presentazione di una **ricetta medica non ripetibile** e richiama agli adempimenti previsti dalla **Legge 94/98** per quanto riguarda le corrette modalità di ricettazione da parte del medico e di spedizione da parte della farmacia (v. Box).

In aggiunta a quanto sopra riportato, il Decreto stabilisce che **ciascuna ricetta dovrà essere accompagnata da una Scheda raccolta dati** per fini statistici di monitoraggio. In particolare, oltre al codice anonimo alfanumerico del paziente, il medico all'atto della prescrizione dovrà indicare anche **l'età, il sesso, la posologia** (espressa in peso di cannabis), le specifiche **esigenze terapeutiche** (motivazione clinica) e gli **esiti del trattamento**.

3. Tipologia di prodotti e modalità di assunzione

Le disposizioni ministeriali sottolineano che le preparazioni magistrali a base di cannabis devono avvenire, in osservanza delle *Norme di Buona Preparazione*, tramite **ripartizione** della sostanza attiva **in dose e forma di medicamento** (es. cartine o buste filtro) secondo le indicazioni fornite dal medico prescrittore. Tali preparazioni potranno essere assunte dal paziente per **via orale** tramite decotto (indicativamente 500 mg di cannabis per 500 ml di acqua) o per **via inalatoria** mediante un apposito vaporizzatore (usualmente 200 mg di infiorescenze).

Box. Adempimenti relativi alle preparazioni magistrali impiegate per indicazioni "off-label" ^{1,15}

La *Legge 94/98* regola l'impiego di medicinali magistrali prescritti per indicazioni terapeutiche non corrispondenti a quelle dei medicinali industriali a base dello stesso principio attivo (uso "off-label"). A questo proposito di seguito si ricordano gli adempimenti per medici, farmacista e Aziende sanitarie, integrati con quanto previsto dal recente DM 9 novembre 2015.

Medico:

- ⇒ Prescrive il medicinale galenico solo se per quell'indicazione esistono studi clinici (almeno di fase II) che evidenzino un profilo rischio-beneficio favorevole per l'impiego proposto.
- ⇒ Ottiene il consenso informato per iscritto, informando il paziente in merito al rationale della terapia e ai possibili eventi avversi.
- ⇒ Indica nella ricetta:
 - riferimento numerico alfanumerico (in luogo del nominativo del paziente).
 - età e sesso del paziente
 - posologia (espressa in peso di *cannabis*);
 - esigenze particolari che giustificano il ricorso alla preparazione estemporanea (es. medicinale utilizzato per il trattamento della patologia XY);

Farmacista:

- ⇒ Esegue la preparazione e riporta sull'etichetta la posologia e il modo di somministrazione.
- ⇒ Trasmette la ricetta in copia al Servizio Farmaceutico Territoriale.

Azienda sanitaria:

- ⇒ Raccoglie le prescrizioni congiuntamente alla Scheda integrativa.
- ⇒ Trasmette i dati al Ministero della salute e, per conoscenza, all'Istituto superiore di sanità e alle Regioni.

Particolare rilevanza è posta sulla corretta "personalizzazione" della terapia (quantità di prodotto, numero e intervalli di somministrazione giornaliera) per **identificare la corretta posologia** che può variare da paziente a paziente.

Più controverso risulta essere invece l'impiego di preparazioni a base di "**olio**" o "**soluzione oleosa**" che consistono in non meglio specificati estratti di cannabis in olio e/o in altri solventi. Infatti, ad oggi, nessuna Farmacopea ufficiale prevede tale formulazione e, pertanto, il **Decreto impone la titolazione dei principi attivi** con specifiche metodologie analitiche per **ciascuna preparazione magistrale** (cromatografia liquida o gassosa accoppiata a spettrometria di massa).

Tale disposizione precluderà, probabilmente, l'allestimento di questa formulazione da parte di molte farmacie dati gli elevati costi connessi alla titolazione del preparato.

4. Uso terapeutico della cannabis

L'allegato tecnico ministeriale evidenzia che, attualmente, **non esistono chiare evidenze scientifiche sul profilo rischio/beneficio della cannabis ad uso medico** a causa della scarsa qualità metodologica degli studi disponibili che, talora, presentano anche risultati contraddittori. Viene pertanto precisato che **"l'uso medico della cannabis non può essere considerato una terapia propriamente detta, bensì un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard**, quando questi ultimi non hanno prodotto gli effetti desiderati, o hanno provocato effetti secondari non tollerabili, o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali". Sono comunque declinate le seguenti indicazioni presenti in letteratura sull'impiego della cannabis:

- **spasticità associata a dolore resistente nella sclerosi multipla o lesioni del midollo spinale;**
- dolore neurogeno cronico resistente a FANS, corticosteroidi o oppioidi;
- trattamento di **nausea e vomito** in corso di chemioterapia, radioterapia, farmaci anti-HIV non responsivo ai trattamenti convenzionali;
- **stimolazione dell'appetito** nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti di AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
- **glaucoma** resistente ad altri trattamenti;
- **sindrome di Gilles de la Tourette.**

In ogni caso, **le disposizioni ministeriali rimandano alle singole Regioni la decisione in merito alla rimborsabilità a carico del SSR delle preparazioni magistrali.**

5. Segnalazione delle sospette reazioni avverse e monitoraggio dei consumi

In qualità di prodotti di origine vegetale, la segnalazione di sospette reazioni avverse associate alla somministrazione dei magistrali a base di cannabis deve avvenire secondo le attuali procedure previste dal **sistema di fitovigilanza** coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS). In particolare, la segnalazione deve essere redatta su un **apposito modello ministeriale** ("Allegato B" al Decreto,

reperibile sui siti dell'ISS, Ministero salute e AIFA) e trasmessa **entro 2 giorni lavorativi** all'ISS. Nel caso di **reazioni gravi** è prevista **l'acquisizione del follow-up clinico da parte del segnalatore e dei prodotti assunti dal paziente**, attraverso i Carabinieri NAS, al fine di consentire le analisi di laboratorio quali-quantitative da parte dell'ISS.

Ai fini epidemiologici **le Regioni** dovranno fornire all'ISS, con cadenza annuale (trimestrale per i primi 24 mesi), **i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con preparazioni magistrali a base di cannabis.** Questi dati costituiranno i denominatori dei tassi di segnalazione di reazioni avverse e consentiranno di evidenziare eventuali differenze di sicurezza a livello regionale.

Come previsto dall'art. 5 comma 4 della legge 94/98, resta in carico alle singole Aziende sanitarie l'onere della **raccolta delle prescrizioni congiuntamente alla succitata Scheda integrativa** delle informazioni (richiesta dall'attuale Decreto) e la **trasmissione dei dati al Ministero della salute** e, in copia, all'ISS che provvederà a predisporre una relazione con cadenza semestrale e alle Regioni per la raccolta dei dati aggregati da fornire all'ISS.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'analisi delle diverse normative regionali evidenzia un'eterogeneità d'accesso alla cannabis ad uso medico. In particolare, solo 12 Regioni hanno provveduto a legiferare in materia anche se, nella maggior parte dei casi, non sono seguite le (necessarie?) disposizioni applicative. Attualmente esistono importanti differenze regionali per quanto concerne le indicazioni rimborsate dai SSR e le modalità di erogazione.

Il recente Decreto 9/11/2015, pur chiarendo alcuni aspetti in merito alla prescrizione, dispensazione e monitoraggio dei magistrali a base di cannabis, **non risolve le attuali problematiche relativamente alla disomogeneità di accesso ai trattamenti.** La carenza di evidenze scientifiche conclusive, infatti, non permette di delineare specifiche indicazioni in merito all'utilità terapeutica dei cannabinoidi, motivo per cui lo stesso decreto prevede un aggiornamento delle evidenze ogni due anni e, dopo un tempo adeguato di uso della cannabis, di **riconsiderare gli impieghi alla luce di trials clinici che in maniera rigorosa ne evidenzino la reale efficacia su un numero significativo di soggetti trattati**, oltre a demandare alle singole Regioni e Province autonome le indicazioni sulla loro eventuale erogazione gratuita a carico del SSR, precisando, all'art.6, che **il tutto dovrà avvenire senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.**

Riferimenti bibliografici

1. Legge 8 aprile 1998, n. 94. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria. GU n. 86 del 14/04/1998.
2. Regione Toscana. L.R. 8 maggio 2012, n. 18. Disposizioni relative all'utilizzo di alcune tipologie di farmaci nell'ambito del SSR. BUR n. 22 del 09/05/2012.
3. Regione Toscana. L.R. 19 febbraio 2015, n. 21. Nuove disposizioni per la somministrazione ad uso terapeutico dei farmaci cannabinoidi. Modifiche alla L.R. 18/2012. BUR n. 9 del 27/02/2015.
4. Regione Veneto. L.R. del 28 settembre 2012, n. 38. Disposizioni relative alla erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche. BUR n. 82 del 05/10/2012.
5. Regione Umbria. L.R. del 17 aprile 2014, n. 7. Disposizioni per la somministrazione ad uso terapeutico di farmaci cannabinoidi. BUR n. 20 del 23/04/2014.
6. Regione Liguria. L.R. del 3 agosto 2012, n. 26. Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche. BUR n. 13 del 07/08/2012.
7. Regione Puglia. L.R. del 12 febbraio 2014, n. 2. Modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche. BUR n. 21 del 17/02/2014.
8. Regione Basilicata. L.R. 11 luglio 2014, n. 16. Disposizioni in materia di utilizzo di farmaci cannabinoidi nell'ambito del SSR. BUR n. 25 del 14/07/2014.
9. Regione Marche. L.R. del 22 gennaio 2013, n. 1. Disposizioni organizzative relative all'utilizzo di talune tipologie di farmaci nell'ambito del SSR. BUR n. 6 del 31/01/2013.
10. Regione Friuli Venezia Giulia. L.R. 7 febbraio 2013, n. 2. Modalità di erogazione dei medicinali e delle preparazioni magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche. BUR n. 7 del 13/02/2013.
11. Regione Abruzzo. L.R. 4 gennaio 2014, n. 4. Modalità di erogazione dei medicinali e delle preparazioni magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche. BUR n. 3 del 10/01/2014.
12. Regione Sicilia. DGR n. 83 del 26 marzo 2014. Erogazione dei medicinali e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche.
13. Regione Emilia Romagna. L.R. 17 luglio 2014, n. 11. Disposizioni organizzative per l'erogazione di farmaci a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche nell'ambito del SSR. BUR n. 213 del 17/07/2014.
14. Regione Piemonte. L.R. 15 giugno 2015, n. 11. Uso terapeutico della canapa. Disposizioni in materia di utilizzo di farmaci cannabinoidi per finalità terapeutiche e promozione della ricerca e di azioni sperimentali prodromi che alla produzione da parte di soggetti autorizzati. BUR n. 24 del 18/06/2015.
15. Decreto 9 novembre 2015. Funzioni di Organismo statale per la cannabis previsto dagli articoli 23 e 28 della convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, come modificata nel 1972. GU n. 279 del 30/11/2015.

Bolcato I1, Fratucello A1,

Ripa E1, Zanotti G1,

Leone R2

1. Segreteria Tecnico-
Scientifica Comitato Etico
per la Sperimentazione
delle Province di Verona e
Rovigo (CESC VR-RO),
2. Presidente CESC VR-RO

IL NUOVO REGOLAMENTO EUROPEO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA CON MEDICINALI

Il punto di vista di un Comitato etico per la sperimentazione

Il tratto distintivo del nuovo regolamento Europeo sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali per uso Umano¹, che va ad abrogare la direttiva 2001/20/CE, è chiaramente quello di una logica di mercato volta a garantire che l'UE rimanga un polo di attrazione per la ricerca clinica. Un esempio è anche il fatto che le nuove regole siano state ricomprese in un regolamento (che le rendono quindi direttamente applicabili) e non in una Direttiva che ogni Stato Membro avrebbe dovuto recepire.

L'occhio rivolto al mercato, piuttosto che alla salvaguardia della salute e dei diritti dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni, ne definisce i principali tratti:

- la revisione delle tempistiche di autorizzazione con una diminuzione importante nei tempi di approvazione complessiva.
- l'istituzione di un portale unico a livello europeo ("Portale UE"), che assorbirà EudraCT, e che consentirà la gestione centralizzata delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica.

La presentazione del dossier di sottomissione da parte del Promotore avverrà attraverso il portale unico con il quale comunicherà con gli Stati Membri coinvolti e tra questi sceglierà il "Reporting Member State" (Stato Membro Relatore).

La procedura di valutazione si articola in una valutazione da parte dello Stato Membro Relatore in merito alla **Parte I** (benefici, rischi, requisiti in materia di fabbricazione, conformità delle etichette, completezza del dossier per lo sperimentatore) che, attraverso il portale verrà condivisa con gli altri Stati Membri con i quali vi sarà una revisione coordinata della parte I. Sarà comunque lo Stato Membro Relatore a dover rilasciare il parere finale (fase di consolidamento).

La valutazione della **Parte II**, che ricomprende aspetti di "fattibilità locale" quali la conformità del consenso informato, la conformità della modalità di retribuzione o indennizzo dei soggetti e degli sperimentatori, la modalità di arruolamento, etc, è di competenza di ciascun Stato Membro interessato, che comunicherà l'esito della propria valutazione sempre attraverso il portale unico Europeo.

Il regolamento, inoltre, introduce tutta una serie di nuovi elementi, ad esempio i termini "Studio Clinico" e "Sperimentazione Clinica" che nelle GCP (D.M. 15.07.1997) venivano utilizzati come sinonimi vengono distinti e definiti come riportato nella Tabella 1.

Tabella 1. Definizioni "Studio Clinico" e "Sperimentazione Clinica" secondo regolamento n.536/2014

Studio Clinico	qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a: a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali; b) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali; c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali;
Sperimentazione Clinica	uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni: a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello SM interessato; b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

Viene introdotto il concetto di "Co-Sponsorizzazione" che consente la "ripartizione" delle responsabilità tra più promotori e il concetto di "Sperimentazioni a basso livello di intervento" per

quegli studi che prevedono l'utilizzo di medicinali utilizzati secondo AIC o sulla base di evidenze scientifiche pubblicate.

Per questa tipologia di studi la procedura di valutazione è più rapida.

Alcuni di questi aspetti sicuramente sono positivi ma altri implicano delle criticità che da qui all'entrata in vigore del regolamento andranno affrontate. Uno degli aspetti di maggiore criticità è, ad esempio, il fatto che si preveda un unico pagamento per Stato Membro (SM), togliendo in questo modo le risorse ai Comitati Etici per poter svolgere la loro attività relativa a tutte le altre tipologie di sperimentazione (studi osservazionali, studi su dispositivi medici (DM), ricerche di base, ecc.) che non vengono prese in considerazione dal nuovo regolamento.

Perplexità sorgono anche in relazione alla previsione che, contrariamente a quanto avviene attualmente in Italia (ma ad onor del vero non in tutti i paesi dell'UE), venga previsto il pagamento di una tariffa anche per la sottomissione degli studi no-profit. Questo aspetto, insieme all'onerosità che il nuovo regolamento comporta per un promotore no-profit, delinea chiaramente che la normativa europea non nasce per la ricerca indipendente ma per agevolare l'industria. Infatti, in tutto il testo non viene fatta alcuna distinzione tra promotore profit e no-profit, pertanto, non vengono fatti «sconti» ai promotori no profit sulle modalità di richiesta di autorizzazione, sulla documentazione da produrre, sulla farmacovigilanza, sugli aspetti assicurativi, sul monitoraggio, etc. In questo modo ai promotori no-profit sembra che vengano riservate solo le cosiddette «sperimentazioni a basso livello d'intervento», che possono prevedere modalità più snelle in tema di monitoraggio determinate dagli

stessi promotori, in tema di assicurazione e di consenso informato.

Un altro punto critico riguarda direttamente i Comitati Etici. Infatti, il regolamento lascia libera scelta agli SM in merito al coinvolgimento dei CE nel processo di valutazione (nel rispetto dei tempi stabiliti!): art. 6 (Valutazione – parte I) e art. 7 (Valutazione – parte II). E' stato ribadito dalla Commissione che da parte del CE ci si aspetta comunque una valutazione sulla "fattibilità locale", considerato che l'autorizzazione viene espressa centralmente.

Quindi il fatto che il regolamento non delini chiaramente quale sarà il ruolo dei Comitati Etici ma demanda ad ogni singolo Stato Membro la decisione su come gestire l'iter ha innescato in Italia un forte dibattito.

Qual è la situazione in Italia?

Uno dei primi passi fatti dall'Italia per cercare di ottimizzare la valutazione delle sperimentazioni cliniche per non perdere competitività nella ricerca è stata la cosiddetta Legge Balduzzi (L. 189/2012) che ha imposto una riorganizzazione della rete dei Comitati Etici. L'intento era quello di ridurre il numero di CE in base al parametro di uno ogni milione di abitanti, parametro previsto dal Decreto del Ministero della Salute dell'8 febbraio 2013 nel quale venivano indicati i Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici. In questo modo si è passati dai circa 274 Comitati Etici del periodo pre-Balduzzi (Fig. 1) ai circa 95 del post-Balduzzi (Fig. 2).



Figura 1: Numero CE pre-riorganizzazione (fonte: www.comitatietici.com)

Figura 2: Numero CE post-riorganizzazione (fonte: www.agenziafarmaco.gov.it)

In Italia l'iter di valutazione delle Sperimentazioni Cliniche con farmaco attualmente prevede, nel caso di studi multicentrici, l'identificazione di un Comitato Etico al quale afferisce il Centro Coordinatore italiano (CE-Coordinatore) che dovrà rilasciare il Parere Unico entro 30 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda da parte del Promotore. Il parere favorevole espresso dal CE-Coordinatore può solo essere accettato o rifiutato nel suo complesso dai Comitati Etici degli altri centri italiani partecipanti alla sperimentazione (CE-Satelliti). I CE-Satelliti hanno facoltà di chiedere modifiche unicamente in merito ad aspetti locali quali il Foglio Informativo per il paziente, la fattibilità locale, le convenzioni economiche centro-specifiche, etc.

Come detto in precedenza, l'uscita del nuovo regolamento Europeo ha acceso in Italia un ampio dibattito, aperto dal Direttore Generale dell'AIFA, Dr. Pani, che nel Maggio 2015 dalle pagine del Sole24ore, ha ampiamente criticato l'organizzazione e il lavoro dei CE italiani². Pani, infatti, ha attribuito la scarsa competitività del nostro paese in ambito di sperimentazioni cliniche soprattutto al lento "ingranaggio" dei CE. La sua proposta è così quella di concentrare le competenze dei CE in un solo Comitato Nazionale, che valuti e deliberi su tutte le sperimentazioni svolte in Italia.

Diversi organismi hanno accolto con favore la proposta di AIFA (Farindustria, FIMMG, FOFI, Federanziani), mentre altri hanno rilevato che l'istituzione di una rete comunicante e collaborativa di CE non sia in contrasto con quanto previsto dal regolamento Europeo, il quale prevede che ci sia un parere etico valido per l'intero territorio dello stato membro lasciando la facoltà ai singoli stati membri di stabilire quali siano gli organismi appropriati per arrivare a questo unico parere. Di seguito vengono descritte le proposte di riorganizzazione che sono state avanzate in questi ultimi mesi.

Il Comitato Nazionale di Bioetica (CNB)³ attraverso una mozione approvata il 25 settembre 2015 ha espresso dubbi sull'istituzione di un CE unico nazionale con la conseguente eliminazione dei CE territoriali. Anche il CNB propone l'istituzione di un Comitato nazionale ma con funzioni di coordinamento dei CE territoriali e/o settoriali. Nell'ipotesi del CNB il CE nazionale dovrebbe scegliere di volta in volta il CE territoriale e/o settoriale (basandosi sulle competenze necessarie per la ricerca proposta) a cui affidare la valutazione etica di una sperimentazione. Il CE nazionale

dovrebbe in ogni caso essere composto in modo tale da garantire, all'occorrenza, esso stesso la capacità di valutare e validare un protocollo di ricerca. Questa proposta presenta il vantaggio da un lato di non dovere continuamente aggregare esperti e dall'altro di preservare l'expertise dei CE locali promuovendone eventualmente l'ulteriore specializzazione. Il CE nazionale potrebbe altresì avere il compito di armonizzare le procedure, proporre linee-guida e fogli informativi condivisi, fungere da riferimento per problematiche particolari, etc.

La Società Italiana di Farmacologia⁴, realisticamente, ritiene i CE attualmente esistenti difficilmente sostituibili in tempi brevi da un comitato unico nazionale. Il regolamento Europeo fornisce senz'altro un'opportunità di confronto tra AIFA e i vari CE per disegnare un modello che renda l'Italia più competitiva. È necessario testare un modello operativo di CE che sia coerente con le indicazioni del regolamento avvalendosi delle competenze già esistenti e delle eccellenze maturate nei vari CE, senza tralasciare anche la necessità di valutazione etico-scientifica da parte dei CE per tutto ciò che non è sperimentazione con farmaco.

L'Associazione Italiana di Oncologia Medica⁵ ritiene auspicabile un'organizzazione di Comitati Etici che preveda CE coordinatori regionali o macroregionali per l'espressione del parere unico con il supporto di una struttura, dislocata in ogni centro sperimentale, con personale adeguatamente formato e competente per supportare gli sperimentatori (Clinical Trial Office).

La "**Consulta delle Società Scientifiche per la prevenzione del rischio cardiovascolare**"⁶ ipotizza non un CE unico per tutta l'Italia bensì il ricorso al parere di un unico Comitato per ogni studio, ridotti ulteriormente di numero (ad esempio 3-5 comitati per ogni macroregione). Il processo di riorganizzazione dovrebbe prevedere che i Presidenti dei CE siano scelti da una lista di personalità selezionate dal Ministero della Salute, sulla base di curriculum e manifestazione di interesse; che i CE siano sottoposti a meccanismi di verifica della loro azione non solo in relazione ai tempi; la promozione di specifiche iniziative formative tese a migliorare le professionalità dei CE. Per quanto riguarda azioni concrete in vista del nuovo regolamento nel nostro Paese, l'AIFA, per far sì che l'Italia non sia impreparata alla rigida tempistica imposta dal nuovo regolamento europeo, ha proposto a tutti i CE italiani e alle Regioni un

progetto pilota di adesione su base volontaria dei CE, per un'interazione coordinata nelle valutazioni delle procedure (Voluntary Harmonisation Procedure, VHP) già in corso tra le Autorità Competenti Europee da diversi anni. Le VHP consentono una valutazione coordinata ed in tempi pre-fissati a livello europeo di sperimentazioni cliniche da presentare successivamente a livello nazionale ai fini dell'autorizzazione.

Lo scopo del progetto pilota è facilitare e rendere effettivamente abbreviata la fase nazionale di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche in VHP, e testare in via preliminare la capacità del sistema Italia di lavorare in maniera coordinata tra autorità competente e CE, in previsione dell'implementazione del regolamento 536/2014.

E nel resto d'Europa cosa succede?

Alla luce della ancora incerta situazione italiana, è venuto spontaneo capire come siano organizzati gli altri Paesi europei. È stata quindi effettuata una ricerca sui siti EURECNET⁷ e EFGCP⁸ ed è stato inviato un questionario composto da 9 item ai referenti per la sperimentazione clinica dei paesi aderenti alle rete europea EurecNet. I temi che sono stati approfonditi tramite il questionario sono stati i seguenti: numero dei CE, loro competenze/organizzazione, finanziamento, progetti pilota/riorganizzazione in vista del recepimento del regolamento europeo. I Paesi aderenti alla rete EurecNet sono 25, di questi 17 (68%) hanno risposto al questionario, per gli altri Stati sono state reperite informazioni, quando disponibili, sui due siti sopra citati. Una sintesi della survey dei Paesi più rilevanti che hanno risposto sono riportati nella sottostante tabella.

Tabella 2: caratteristiche dei Comitati Etici europei

STATO	N° CE accreditati per valutazione studi farmacologici	N° CE complessivi	Viene richiesta una quota istruttoria per valutazione del CE?	I componenti del CE ricevono un gettone per la partecipazione alle sedute del CE?
FRANCIA	39	39	NO	NO
GERMANIA	53	53	SI	NO
OLANDA	24	24	SI	SI
SPAGNA	113	113	SI	SI
PORTOGALLO	1	100	SI (solo CE per studi farmacologici)	SI (solo CE per studi farmacologici)
DANIMARCA	13	14	SI	SI
BELGIO	22	180	SI	NO
IRLANDA	12	80	SI	NO
NORVEGIA	10	10	NO	SI

In vista del regolamento Europeo, in sette Paesi risultano essere avviati progetti pilota tra Autorità Competente e CE (Francia, Germania, Slovacchia, Norvegia, Olanda, Belgio e Ungheria); in particolare

in Francia è previsto un progetto in cui l'autorità competente, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, valuterà

interamente la parte I del dossier mentre i CE solo la parte II.

E' evidente che sono ancora molte le domande che rimangono aperte e che da qui alla fine del 2017, data indicata dall'EMA per l'entrata in funzione del portale unico europeo, dovranno essere affrontate. Il dibattito italiano potrebbe non essersi concluso ma, allo stato attuale, risulta comunque chiaro che l'orientamento prevalente è contro l'ipotesi di un unico CE. Una soluzione di questo tipo non sarebbe in contrasto con il permanere dell'attuale rete di Comitati Etici che comunque risulta necessaria per la valutazione di tutte le altre tipologie di studi.

Rimane aperto il problema di come si autofinanzieranno questi CE, visto che, il nuovo regolamento prevede il pagamento di una sola tassa per stato membro. Sarà difficile, se non impossibile, che un CE riesca ad autofinanziarsi solo con le tariffe per la valutazione di studi profit di altra tipologia. Infatti, portando come esempio l'attività di valutazione del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo per il 2014, su un totale di 334 studi valutati, 123 erano presentati da promotori commerciali e di questi ben 84 erano sperimentazioni cliniche con medicinali (il 25% del totale e il 68% degli studi "for profit"). Alla luce di tutto questo risulta quindi evidente che nel prossimo periodo sarà necessario ridefinire non solo il ruolo dei CE ma anche la loro sostenibilità per continuare a svolgere il loro ruolo a salvaguardia dei diritti dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni. L'AIFA, il Ministero della Salute e le Regioni non possono eludere questo problema.

Conclusioni

In conclusione, pur apparendo evidente che il nuovo regolamento europeo è stato disegnato per accogliere prioritariamente le esigenze delle industrie farmaceutiche, alcuni aspetti possono migliorare il quadro della ricerca anche dal punto di vista delle tempistiche di approvazione.

Ma, soprattutto, la sua prossima applicazione può essere un'occasione per ripensare al ruolo degli attuali CE, che da molti sperimentatori vengono visti (per lo più in maniera ingenerosa e non rispondente alla realtà) come organismi di tipo burocratico e ostacolo alla ricerca, per potenziarne il ruolo di promotori di ricerca e di controllo sulla sua eticità

Riferimenti Bibliografici:

1. Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 Aprile 2014
2. L Pani: Sanita24-Il sole24ore 10/05/2015
3. http://presidenza.governo.it/bioetica/mozioni/Attua_Reg_Sper_Clinica.pdf
4. <http://www.sifweb.org/> Documento di sintesi finale in occasione dell'incontro su: "La Ricerca Clinica e i Comitati Etici in attesa del nuovo regolamento Europeo"
5. Dichiarazioni di Ragusa sull'etica in oncologia <http://www.aiom.it/>
6. Corrao G., Sanita24-Il sole24ore 11/11/2015
7. Sito www.eurecnet.org
8. Sito www.efgcp.eu

Y Aliotta¹; M. Martari²; F. Fantazzini²,
M Font³; Luigi Mezzalira³.

1. Farmacista; 2. Ordine farmacisti Verona;
3. Dipartimento Farmaceutico ULSS 20 Verona

INFORMAZIONE SUI FARMACI AI CITTADINI

Una proposta di miglioramento del foglietto illustrativo dei medicinali in DPC

Normativa e contenuti dei foglietti illustrativi

Il Foglietto Illustrativo (FI) è un documento ufficiale, obbligatorio in ogni confezione di prodotti farmaceutici in commercio, che dovrebbe fornire le informazioni necessarie al paziente per conoscere cos'è un determinato farmaco, a cosa serve e come va utilizzato.

A partire dal 1990, per ogni medicinale autorizzato e commercializzato negli stati della Comunità Europea, la legislazione prevede che tale documento sia redatto in conformità alle indicazioni dell'autorità sanitaria competente¹.

In ambito comunitario, spetta all'azienda farmaceutica titolare del medicinale redigere il FI, e ciò nel rispetto delle indicazioni e linee guida definite dall'autorità di competenza, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), la cui normativa attualmente in vigore è del 12 gennaio 2009^{§,1}. Gli attuali requisiti, richiesti per il FI dall'EMA, sono il risultato di indagini compiute su gruppi mirati di pazienti (test di leggibilità), e devono assicurare che le informazioni riportate siano "facilmente leggibili, chiaramente comprensibili, tali da consentire al paziente di usare correttamente il medicinale". Il formato proposto è quello del Q.R.D (Quality Review of Documents Templates).

[§] in accordo con la Direttiva 2001/83/CE successivamente modificata dalla Direttiva 2004/27/CE: "Linee guida in materia di etichettatura e stesura del foglio illustrativo dei medicinali per uso umano"

¹ "Submission of results of assessments carried out on target patient groups in order to comply with Article 59(3) of Directive 2001/83/EC and any resulting change to the Package Leaflet", secondo classificazione ai sensi dell'art.5 del Regolamento 1234/2008/CE, così come modificato dal Regolamento 712/2012/UE

** attualmente spostato a dicembre 2015.

I farmaci approvati per procedura centralizzata, di mutuo riconoscimento o decentralizzata devono adeguarsi a questi requisiti.

Dal 1° luglio 2015** dovranno anche farlo i farmaci approvati per procedura nazionale².

Il FI: uno strumento imperfetto

Rimane a tutt'oggi un problema non risolto: la comprensibilità del FI. Alcuni recenti lavori di valutazione in merito, relativi ai farmaci con obbligo di ricetta medica, rilevano come i contenuti di questo documento non tengano dovutamente conto del destinatario finale, cioè il paziente, preferendo rispondere alle esigenze cautelative del produttore, utilizzando uno stile "notarile" piuttosto che comunicativo^{3,4}.

Per la stesura del FI le direttive europee consigliano l'utilizzo di elenchi puntati, di frasi brevi e in forma attiva, mantenendo un ordine di enunciazione che gerarchizzi le informazioni attualmente presentate in forma dispersiva.

Per migliorare la comprensibilità dei contenuti occorrerebbe dare spiegazione dei tecnicismi, molto abbondanti; usare uno stile comunicativo diretto; ricorrere a icone semplici o ad immagini in grado di aiutare a meglio capire alcune indicazioni oppure divieti, particolarmente utili per persone con limitata scolarizzazione oppure straniere^{3,4}.

In realtà, l'utilizzo di icone fotografiche nel FI per segnalare in forma inequivocabile cosa non fare quando è prescritto un medicinale, assieme ad altre considerazioni migliorative del testo dei FI, era già stato ipotizzato dall'AIFA nel 2004, anche se non ha trovato pratica attuazione⁵.

Esistono vari modelli alternativi di FI che sembrano più adatti per il cittadino. Uno di essi è quello proposto dalla FDA per i farmaci OTC, denominato Drug Facts Box⁶.

Dalla stessa FDA è stata proposta una versione per i farmaci da prescrizione, ma non è stata ancora implementata⁷. Per alcuni autori, sarebbe opportuno modificare drasticamente il contenuto dei FI, adattandoli ai principi della terapia farmacologica⁸.

British Medical Association ha proposto un modello di scheda⁹ che sintetizza in un'unica pagina i principali contenuti d'interesse e che per la sua chiarezza è stato il modello sul quale si è deciso di adattare l'informazione per il paziente.

L'implementazione del progetto "Pharmaceutic al Care: Un Valore Aggiunto alla Dispensazione dei Farmaci in DPC (Dispensazione per Conto)" ha come obiettivo il miglioramento dell'informazione al paziente su questi prodotti, molti dei quali di recente immisione in commercio e/o considerati innovativi. Per ciascun principio attivo e per ogni indicazione terapeutica, sono state strutturate due Schede Farmaco, una a favore del paziente e l'altra per facilitare l'attività professionale del farmacista che dovrà svolgere l'attività d'informazione. Il progetto ha previsto anche corsi di formazione per i farmacisti.

La Scheda Farmaco per il paziente è stata elaborata dopo un'attenta valutazione dei FI dei farmaci e delle classi terapeutiche di maggior utilizzo in DPC, al fine di definire uno strumento comunicativo più comprensibile e snello, in grado di facilitare la comunicazione tra farmacista e paziente. Si è in tal modo tentato di superare le limitazioni riscontrate nei FI dei farmaci coinvolti, tenendo conto di alcune proposte migliorative finora formulate⁵⁻⁹.

La Scheda Farmaco per il paziente

La Scheda Farmaco è stata progettata per migliorare i vari aspetti potenzialmente limitativi spesso riscontrabili nel FI, a cominciare dall'estensione del testo, spesso superiore a otto pagine. Attualmente, i contenuti del FI sono organizzati in sezioni, come riportato nei seguenti paragrafi:

1) cos'è il medicinale e per quale patologia si utilizza,

2) cosa deve sapere il paziente prima di prendere il medicinale (avvertenze e precauzioni);

3) come prendere il medicinale;
4) possibili effetti indesiderati;
5) come conservare il medicinale;
6) contenuto della confezione e altre informazioni.

I contenuti della nuova scheda, sintetizzati in un'unica pagina, sono strutturati seguendo le stesse sezioni, con le modifiche di seguito riportate:

Sezione 1 - Cos'è il medicinale e per quale patologia si utilizza

La Scheda Farmaco riporta il nome generico, ed eventualmente il nome commerciale (se ancora con brevetto), e i dosaggi delle forme farmaceutiche in commercio. Per quanto riguarda l'indicazione, ne viene citata una sola per scheda con i relativi dosaggi (a cosa serve il medicinale). Per i principi attivi con varie indicazioni, si predispone una Scheda Farmaco per ciascuna di esse, relativamente ai medicinali disponibili in DPC.

Sezione 2 - Cosa deve conoscere il paziente prima di prendere il medicinale (avvertenze e precauzioni):

Al momento della acquisizione di un medicinale, l'informazione del farmacista al paziente (o a chi per lui) presuppone una pregressa valutazione su di esso, da parte del prescrittore, relativamente a eventuali controindicazioni o di condizioni di rischio. La Scheda Farmaco ha volutamente tralasciato l'informazione relativa alla sezione "si rivolga al medico prima di prendere il medicinale", anche per l'intrinseca difficoltà del paziente di identificare un'eventuale condizione/patologia tra quelle menzionate.

Sono invece riportate le precauzioni attraverso il ricorso a pittogrammi di facile riconoscimento.

Sezione 3 - Come prendere il medicinale

Come nel FI, la Scheda Farmaco riporta in modo sintetico la frequenza della somministrazione, la possibilità di assumere il farmaco con o senza cibo, cosa fare in caso di dose eccessiva, come conservare il medicinale e cosa fare in caso di dimenticanza di una dose o di interruzione della terapia. Rispetto ad alcuni FI, qualora sia disponibile un'adeguata documentazione, si è preferito consigliare un regime più conservativo su cosa fare in caso di dimenticanza di una dose (es. anticoagulanti).

Sezione 4 - Possibili effetti indesiderati

Per la maggioranza dei pazienti rappresenta sicuramente l'informazione più importante. Nei FI sono purtroppo frequenti i riferimenti a condizioni o malattie in termini tecnici, di cui il paziente non è in grado di riconoscere i sintomi o segni (ad es.: pancreatite, ictus, ecc). Di frequente sono anche riportate alterazioni dei parametri biochimici, valutabili solo attraverso analisi di laboratorio, verosimilmente richieste dal medico, e i cui risultati saranno da lui interpretati (ad es.: aumento dei valori di bilirubina, di creatinina ecc). In ogni caso, il paziente non può riconoscerli a priori.

La frequenza nei FI della comparsa di effetti avversi viene di solito distribuita nelle categorie: molto comune, comune, non comune, rara, molto rara. È tuttavia frequente riscontrare gli stessi eventi avversi ripetuti con due frequenze diverse.

Inoltre, per molti medicinali compare la dizione "frequenza non nota", corrispondente agli effetti avversi riscontrati nella fase post-marketing. Poiché in molti casi si tratta di effetti avversi potenzialmente gravi, l'assenza di una precisa frequenza rende poco utile, se non inquietante una tale informazione.

Tenendo conto di queste limitazioni dei FI, per segnalare gli effetti avversi, la Scheda Farmaco ha ritenuto utili stabilire i seguenti criteri:

- riportare gli effetti avversi che possono essere riconosciuti dal paziente, sostituendo quindi i termini diagnostici per i principali segni e sintomi ad essi riconducibili, escludendo le alterazioni biochimiche o ematologiche che non possono essere riconosciute dal paziente;
- escludere gli eventi avversi rari non gravi, quelli molto rari o di frequenza non nota;
- indipendentemente dalla frequenza, riportare gli effetti avversi gravi tipici della classe terapeutica a cui il farmaco appartiene (effetti di classe);
- per ciascun effetto avverso è suggerita l'opportunità di discuterne col proprio medico, e ciò vale soprattutto quando si tratta di un effetto complessivamente rilevante, oppure qualora l'effetto avverso, di solito lieve, raggiunge un'intensità/gravità più elevata. Infine, la Scheda Farmaco prevede l'opzione "chiama subito il medico" per alcune condizioni gravi che richiedono un rapido intervento (talora indicate anche nel FI).

Sezione 5 - Interazioni

Sono riportate le interazioni con alimenti, integratori, fitoterapici oppure farmaci da banco. Per l'identificazione delle interazioni con farmaci soggetti a prescrizione medica, si rimanda al farmacista o al medico.

Sezione 6 - Monitoraggio

Sono esplicitati gli interventi proposti dal FI per monitorare l'andamento della terapia, come ad es.: controllo del peso, dei valori glicemici, colesterolemia, ecc.

La Scheda farmaco per il farmacista

La Scheda Farmaco rivolta al farmacista consta di due facciate. La prima contiene le stesse indicazioni fornite al paziente, completate da annotazioni; la seconda fornisce informazioni più tecniche e farmacologiche: meccanismo d'azione del farmaco; maggiori dettagli sulle indicazioni (fattori di rischio, etc); avvertenze sui prodotti da consiglio (OTC, SOP, prodotti erboristici); istruzioni aggiuntive sul monitoraggio; interazioni (con meccanismo d'azione ed effetto provocato).

Validazione delle Schede

Per valutare i contenuti delle Schede Farmaco rivolte al paziente e al farmacista, sono stati organizzati degli incontri con 34 farmacisti di 16 farmacie aderenti all'iniziativa. Era stata anche richiesta la loro collaborazione per coinvolgere direttamente i pazienti in trattamento con alcuni farmaci previsti nel progetto, utilizzando un questionario fornito al momento della dispensazione. Per questo scopo, sono stati intervistati 49 pazienti.

Dai risultati dell'indagine emerge quanto di seguito riportato.

Il 96% dei pazienti ritiene importante essere aggiornato e informato sulla propria malattia, ma solo il 69% legge regolarmente il FI, pur essendo la scolarizzazione del campione intervistato complessivamente alta: il 49% possiede il diploma di scuola superiore e il 12% la laurea. Il 78% desidererebbe comunque ricevere maggiori informazioni da parte del farmacista.

Il 98% ritiene comprensibili le sezioni della scheda e l'82% dichiara di aver tratto beneficio dalle informazioni ricevute. Per il 10% degli intervistati sarebbero necessari ulteriori chiarimenti sulle interazioni.

Per quanto riguarda la valutazione della Scheda Farmaco da parte dei farmacisti, il 55% di essi afferma di avvertire la necessità dei pazienti o dei familiari di essere correttamente informati. La scheda predisposta per il paziente è ritenuta adeguata dalla maggioranza dei farmacisti in tutte le sue sezioni. Relativamente alla scheda farmacista, sono suggeriti alcuni miglioramenti relativamente agli effetti avversi o al monitoraggio, oltre che per la grafica della scheda. Quasi la totalità dei farmacisti intervistati (96%) ha manifestato la necessità di approfondire la propria conoscenza sui trattamenti oggetto delle Schede Farmaco attraverso corsi di formazione specifica.

Le schede prodotte saranno a breve disponibili all'atto della dispensazione dei medicinali, in una piattaforma web accessibile al farmacista.

Formazione del farmacista

Per migliorare le conoscenze clinico-farmacologiche dei farmacisti su questi nuovi farmaci, in data 5 marzo e 12 marzo 2015, sono stati organizzati due corsi residenziali ECM, che hanno avuto come argomento: "I Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO): come migliorarne l'uso da parte del paziente" in cui sono state fornite le relative Schede Farmaco. A tale corso hanno partecipato complessivamente 69 farmacisti con un gradimento medio di 6.5/7.0.

Per quanto riguarda i nuovi farmaci per il trattamento del diabete, il progetto ha previsto due corsi ECM residenziali, il 1 e 6 ottobre 2015, dal titolo: "Informazione al paziente sui nuovi antidiabetici: si può fare di meglio". Hanno partecipato complessivamente 59 farmacisti e l'indice di gradimento medio è stato di 6.7/7.0.

Per il 2016 sono previsti due corsi formativi sui seguenti argomenti: "Come informare i pazienti in trattamento con antiaggreganti (2 edizioni, 1 semestre 2016)", "Come informare i pazienti oncologici (prostata e seno) in

trattamento ormonale" (2 edizioni, secondo semestre 2016).

Riferimenti bibliografici

1. *Direttiva 92/27/CE recepita in Italia dal DM del 16 ottobre 1997. GU n.269 del 18-11-1997*
2. *Comunicato AIFA 23/07/2013 sull'adeguamento del foglietto illustrativo.*
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicazione_QRD_AIC_nazionali.pdf
3. *D. Puato: Variabili linguistiche e comprensibilità nei foglietti illustrativi dei medicinali tedeschi e italiani. Lingue e linguaggi, 2012; 7:89-116;*
4. *S. Giunelli. Le caratteristiche linguistiche del foglietto illustrativo. Italiano LinguaDue; 2013, n.1: 160-176.*
5. *Il foglietto illustrativo: tra strumento comunicativo e documento regolatori. BIF 2004, pg 51-6.*
6. *OTC Drugs Facts label:*
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143551.htm>
7. *Schwartz LM; Woloshin S: The drug Facts Box: Improving the communication of prescription drug information. PNAS 2013; 110 (s3):14069-74.*
8. *A. Herxheimer. An agenda for UK clinical pharmacology. Public understanding of drug therapy. BJCP 2012; 73: 943-7.*
9. *British Medical Association. New Guide to medicines & drugs. 8th edition. June 2011*

A. Salvador¹;
L. Bozzini² M. Font³

1. Specializzanda Univ. Padova
2. Farmacista Verona
3. Farmacista ULSS 20 Verona

FARMACI MENO COSTOSI PER CHI?

Gli effetti della determina AIFA sul prezzo dei medicinali

La revisione del Prontuario farmaceutico, prevista dalla legge Balduzzi¹ del 2012, è stata sostituita da quanto previsto dal decreto legge Enti Locali² (n. 78/2015 convertito dalla legge n. 125/2015) che recepiva il taglio di 2,3 mld dal Fondo sanitario nazionale, e che doveva portare ad un risparmio di 500 milioni di euro annui. Questa manovra stabiliva che, l'AIFA, entro il 30 settembre 2015, avrebbe dovuto rinegoziare la riduzione del prezzo di rimborso dei medicinali a carico del SSN, suddivisi per raggruppamenti terapeuticamente assimilabili, separando però, ai fini della determinazione del prezzo di rimborso a carico del SSN, i farmaci a brevetto scaduto da quelli coperti da brevetto. Le aziende farmaceutiche coinvolte nella negoziazione avevano tre opzioni:

- riduzione del prezzo dei medicinali;
- non riduzione del prezzo dei medicinali, ma restituzione alle Regioni del risparmio ottenibile con la riduzione di prezzo tramite pay-back;
- riclassificazione in fascia C dei medicinali di cui le aziende non intendevano ridurre il prezzo o rifiutavano il pay-back.

La determina Aifa n. 1267/2015 (GU n.234 del 8.10.2015)³ riporta la modalità di riduzione della spesa scelta da ciascuna azienda. Il risultato è suddiviso in quattro allegati (A, B, C, D). Una successiva determina, del 24 novembre 2015⁴, ha modificato l'allegato C, definendo la procedura di pay-back, per titolare di AIC e per Regione, relativamente agli anni 2015-2017 e aggiungendo alcuni medicinali biotecnologici, non precedentemente inclusi.

Obiettivo di questo articolo è di valutare l'entità dei cambiamenti nel prezzo dei medicinali, in particolare quelli della lista di trasparenza (allegato B), e il potenziale impatto economico a carico del SSN e dei pazienti.

Allegato A. Contiene l'elenco delle specialità medicinali riclassificate in fascia C, in quanto è stato deciso dalle aziende di non abbassare il prezzo e di rifiutare il pay-back. Riguarda 6 principi attivi (10 specialità), non più rimborsabili: nadroparina, delapril, salbutamolo, omeprazolo, formoterolo, enalapril/idroclorotiazide). Non sono prevedibili risparmi dalla declassificazione di tali prodotti, perché le loro prescrizioni saranno spostate verso altre specialità della stessa classe terapeutica, ancora rimborsabili.

Allegato B. Riguarda i medicinali della lista di trasparenza aggiornata (farmaci equivalenti) autorizzati e regolarmente in commercio alla data del 30 settembre 2015. Con la pubblicazione dell'ultima lista di trasparenza (16.11.2015), contenente 5.881 confezioni, dalla determina AIFA è stato modificato al ribasso il prezzo di riferimento di 1.257 confezioni. Tuttavia, il 33% di queste non ha, nel contempo e parallelamente, ridotto il prezzo di vendita al pubblico (pvp) (414/1257), e, di conseguenza, **la differenza rispetto al prezzo di riferimento è a carico del paziente.**

La percentuale di specialità contenute nella lista di trasparenza attualmente allineate al prezzo di riferimento, (per le quali i pazienti non debbono pagare la differenza rispetto al pvp) è complessivamente diminuita, anche se in modo molto contenuto, passando dal 64,8% anteriormente alla determina, al 63% della lista attuale. Le modifiche di prezzo hanno riguardato alcuni gruppi terapeutici di ampio utilizzo. Gli aspetti salienti dei cambiamenti avvenuti per ciascuno di questi gruppi terapeutici in lista di trasparenza (allegato B) e quelli dell'allegato C, sono riassunti nella tabella 1.

Allegato C. Contiene l'elenco delle specialità medicinali branded, per le quali i titolari della loro commerciabilità (AIC) corrisponderanno un rimborso alle Regioni, con le modalità già consentite del pay-back. Comprende 33 principi attivi (93 confezioni, 61 delle quali già incluse nella lista di trasparenza) appartenenti a gruppi già considerati nell'allegato B (vedi tabella 1) e ad

altri gruppi quali eparine a basso peso molecolare, LAMA, LABA sia da soli che associati a cortisonici.

La successiva determina del 24 novembre 2015 definisce la procedura di pay-back per titolare di AIC e per Regione (anni 2015-2017), includendo alcuni medicinali biotecnologici non previamente inclusi nella determina di ottobre (fattore VIII della coagulazione, rituximab, trastuzumab e insulina lispro). Per il 2015 l'importo del pay-back è di 21.837.607 euro; 65.576.418 per il 2016 e 77.047.031 per il 2017.

Allegato D. Contiene l'elenco delle specialità medicinali che subiranno una riduzione del

prezzo al pubblico. Esso comprende 12 principi attivi e 45 specialità medicinali, appartenenti ai seguenti gruppi terapeutici: LAMA (tiotropio; glicopirronio), LABA (salmeterolo) sia da soli che associati tra loro o a cortisonici, ACE inibitori sia da soli che associati a diuretici (moexipril, moexipril+idroclorotiazide, zofenopril +idroclorotiazide, delapril+indapamide), sartani da soli e associati a diuretico (olmesartan da solo e associato a idroclorotiazide). L'entità della riduzione del prezzo al pubblico va dal -1% per i farmaci contenenti tiotropio al 10% delle specialità contenenti l'associazione salmeterolo/fluticasone.

CLASSI PRINCIPALI	N confez (p.pi attivi) senza riduzione prezzo di riferimento	N specialità (p.pi attivi) con riduzione del prezzo di riferimento	% riduzione del prezzo di riferimento	N specialità (%) che NON hanno ridotto il prezzo al pubblico in coerenza alla riduzione del prezzo di riferimento	Specialità in allegato C e entità del Pay Back totale* (anni 2015-2016-2017)
ACE inibitori	144 (5)	81 (5)	Da -3,86% ramipril 2,5 mg a -19,03% zofenopril 30 mg	34 (42%)	5 specialità 2.001.915 €
ACE inibitori + diuretici	51(2)	91 (6)	Da -4,03% ramipril/HCT 5/25 a -18,38 % quinapril/HCT 20/12,5	34 (37%)	5 specialità 6.173.446 €
Sartani	75 (0)	185 (5)	Da -1,05% losartan 12,5 mg a -35,38% telmisartan 40 mg	44 (24%)	8 specialità 5.943.680 €
Sartani + diuretici	0 (0)	231 (5)	Da -4,63% irbesartan/HCT 150/12,5 a -23,17% telmisartan/HTC 40/12,5	51 (22%)	11 specialità 9.393.194 €
PPI	73 (2)	232 (3)	Da -4,04% omeprazolo 10 mg a -8,58% pantoprazolo 20 mg	72 (31%)	4 specialità 704.250 €
SSRI	107 (2)	124 (4)	Da -4,94% escitalopram 2% a -27,57% paroxetina 20 mg	51 (41%)	16 specialità 12.344.105 €
Statine e ezetimibe	167 (1)	117 (3)	Da -0,11% simvastatina 40 mg a -24,23% fluvastatina 80 mg	23 (20%)	2 specialità 57.642 €
Bifosfonati	15 (1)	70 (3)	Da -12,16% risendronato 35 mg a -19,25% ibandronato 150 mg	18 (26%)	8 specialità 7.248.618 €

Ricadute della manovra sul SSN Regionale e sul cittadino:

La determina AIFA produrrà un risparmio nella spesa del Servizio Sanitario Regionale come conseguenza dell'abbassamento dei prezzi di riferimento di alcuni farmaci nella lista di trasparenza (allegato B), della riduzione dei prezzi al pubblico di alcuni farmaci protetti da brevetto (allegato D) e del pay-back (allegato C). In base ai consumi 2014 di questi farmaci nella Regione Veneto, sono state effettuate alcune stime di risparmio: esse ammontano a circa 3 milioni di euro per il 2015 e a circa 9 milioni/anno sia per il 2016 che per il 2017. Ciò rappresenta rispettivamente lo 0,5% della spesa netta convenzionata dell'intera regione nel 2014 (592 milioni di euro⁵). Per gli anni 2016 e 2017 la percentuale è di circa l'1,5% all'anno.

In base ai consumi di farmaci in fascia A del primo semestre 2015 in Veneto, la quota di

compartecipazione pagata dai cittadini per i medicinali in lista di trasparenza (dovuta alla differenza tra il prezzo al pubblico e il prezzo di riferimento) è risultata superiore a 36 milioni di euro. Per i medicinali che hanno avuto una riduzione del prezzo di riferimento con la determina AIFA, il cittadino veneto ha speso nel primo semestre 2015, quale quota di compartecipazione, più di 8 milioni di euro. Ipotizzando che i consumi rimangano gli stessi in volume, abbiamo effettuato una stima della compartecipazione che i pazienti veneti dovranno pagare per questi farmaci la successivamente alla determina. Le modifiche del prezzo di riferimento attualmente in vigore, non sempre seguite di una parallela riduzione del pvp determinerebbero un aumento della compartecipazione stimabile intorno il 16% in più rispetto all'anno 2014. Si tratterebbe quindi di circa 2,6 milioni di euro in più all'anno.

Tabella 2: Valutazione impatto rinegoziazione prezzo di rimborso dei medicinali a carico del SS regionale

	2015 (dal 09/10 al 31/12)	2016	2017
Veneto	-3.146.522 €	-8.540.769 €	-9.516.452 €

La determina AIFA presenta tre principali limiti di seguito riportati.

Innanzitutto, la manovra non raggiunge gli obiettivi di risparmio previsti. Pertanto, diversamente da quanto riportato dal sottosegretario De Filippo alla camera⁶, il risparmio stimato per il SSN da qui alla fine del 2017 sarà di 707,1 milioni di euro, una cifra ben inferiore ai 1.500 milioni di euro previsti.

Il secondo limite è da riferirsi al metodo impiegato per la scelta dei farmaci coinvolti, l'entità del calo del pvp e del pay-back. Tale metodo appare complesso e poco trasparente. Il terzo riguarda la lista di trasparenza e le ricadute sulla quota di compartecipazione a carico del cittadino.

Le modifiche prodotte della determina sulla lista di trasparenza (allegato B) hanno inciso su una parte, tutto sommato, limitata della lista di trasparenza. Dalla manovra non sono stati presi in considerazione numerosi gruppi terapeutici di ampio impiego (analgesici,

antibiotici); è stato escluso dalla riduzione di prezzo qualche importante principio attivo (esomeprazolo); sono rimasti praticamente immutati i differenziali di prezzo di molti tra i farmaci con più onerosa quota di compartecipazione.

Per vari antidepressivi, quali paroxetina e sertralina, il farmaco originator è ancora quello maggiormente utilizzato, malgrado la quota di compartecipazione possa raggiungere fino 22€ (paroxetina). Lo stesso trend si osserva per citalopram, venlafaxina e fluvoxamina, in cui il farmaco originator è molto utilizzato malgrado la quota di compartecipazione sia complessivamente elevata (per citalopram può raggiungere 26€). Ciò è anche estensibile ad altri gruppi terapeutici, come ad esempio gli inibitori delle aromatasi (exemestane e anastrozolo, con quote di compartecipazione di 7 e 10 euro rispettivamente), per repaglinide (fino a 8 euro), e gli antiipertensivi quali perindopril (da solo e associato a diuretico) e

candesartan+idroclorotiazide. Per le specialità a base di acido clodronico non esiste addirittura nessuna specialità allineata al prezzo di riferimento e quindi il paziente deve pagare dai 4,5 ai 10,86 euro di compartecipazione alla spesa. Il prezzo di questi farmaci non è stato modificato dalla determina.

Con un fatturato garantito agli originator, i produttori non hanno alcun interesse ad allineare il pvp di questi farmaci al prezzo di riferimento oppure ridurre il differenziale. Non è quindi chiaro perché questi farmaci non siano stati inclusi nell'allegato A. Alcuni di loro hanno scelto un pay-back (allegato C) ma l'entità complessiva di questa operazione comunque non beneficia il cittadino.

Nel 18° Rapporto Pit-Cittadinanzattiva⁷, l'accesso ai farmaci appare l'ambito maggiormente gravoso in termini economici ed è stato segnalato dai cittadini nel 26,6% dei casi. Nel 2014 è stata riscontrata una crescente incidenza del 13,6% della compartecipazione a carico del cittadino (comprensiva del ticket per confezione e della quota a carico del cittadino eccedente il prezzo di riferimento sui medicinali a brevetto scaduto) rispetto al 12,7% registrato nel 2013. Dopo questa manovra, le probabilità di

aumento della compartecipazione sono ancora maggiori. Infatti, abbiamo stimato, in base ai consumi della Regione Veneto, che dei circa 9 milioni all'anno risparmiati dal Servizio Sanitario Regionale ben 2,6 potrebbero di fatto essere a carico del cittadino veneto.

Riferimenti Bibliografici

1. Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158. Gazzetta Ufficiale 13 settembre 2012, n. 214
2. DL Enti Locali. (Decreto Legge n. 78/2015 convertito dalla legge n. 125/2015)
3. Determinazione AIFA 1267/2015 (G.U. n. 234 del 8/10/2015)
4. Determina 24 novembre 2015 n.1525/2015. (GU n.282 del 03.12.2015).
4. "L'uso dei farmaci in Italia", Rapporto Nazionale anno 2014
5. <http://www.cruf.veneto.it/prescription-data>
6. Meno risparmi del previsto dalla rinegoziazione dei prezzi dei farmaci. Il Farmacista on line. 23 ottobre 2015. In http://www.ilfarmacistaonline.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=32629&cat_1=2&cat_2=0&&tipo=articolo
7. 18° Rapporto Pit-Cittadinanzattiva. <http://www.cittadinanzattiva.it/comunicati/salute/8303-sanita-pubblica-accesso-privato-presentato-il-xviii-rapporto-pit-salute.html>

MR Luppino

Farmacista,
Azienda
ULSS 20,
Verona.**LEUCOENCEFALOPATIA
MULTIFOCALE
PROGRESSIVA****Altri farmaci del sistema
nervoso****Dimetilfumarato**Tecfidera®/BIOGEN IDEC ITALIA
Classe A PHT

A novembre scorso l'AIFA ha inviato una Nota Informativa Importante sul dimetilfumarato, indicato nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente, ed in particolare **sulle misure finalizzate alla riduzione del rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**¹. Tale grave reazione avversa è stata osservata per la prima volta **in concomitanza allo sviluppo di linfocitopenia severa e prolungata** (durata >3,5 anni) in un paziente reclutato nello studio clinico ENDORSE, trattato con il dimetilfumarato per 4,5 anni e poi deceduto in seguito al peggioramento delle condizioni neurologiche e all'insorgenza di una polmonite da aspirazione².

Al 30 ottobre 2015 si sono aggiunti altri due casi confermati di PML, segnalati nella fase post-marketing, relativi a due pazienti (uno in USA e l'altro in Germania) trattati con il farmaco rispettivamente per 2 anni e per 1,5 anni^{1,3}. Entrambi i soggetti avevano sviluppato una linfopenia severa e prolungata ed erano sieropositivi agli anticorpi anti-JVC al momento della diagnosi di PML¹. Tutti e tre i pazienti (incluso il caso fatale) non erano stati trattati in precedenza con farmaci correlati allo sviluppo di PML¹.

Le misure per minimizzare il rischio della grave reazione avversa da attuare prima e durante la terapia con il dimetilfumarato sono:

- prima di iniziare la terapia, esecuzione di un emocromo completo e di una risonanza magnetica basale di riferimento. I pazienti devono essere informati in merito alla sintomatologia clinica di PML (ad es. disfunzione motoria, sintomi cognitivi o psichiatrici);
- dopo l'inizio della terapia monitorare ogni 3 mesi l'emocromo completo e valutare l'interruzione del trattamento in corrispondenza

di conte linfocitarie inferiori a $0,5 \times 10^9/l$ e persistenti per più di 6 mesi (linfopenia severa e prolungata). Nei casi di interruzione della terapia, i pazienti vanno monitorati fino alla normalizzazione dei valori dei linfociti¹.

Nei casi in cui, invece, nonostante una linfopenia severa e prolungata, si ritenga necessario il proseguimento della terapia con il dimetilfumarato, viene raccomandato di potenziare il livello di vigilanza per l'eventuale insorgenza di PML, anche mediante esami di risonanza magnetica ulteriori^{1,3}.

Si ricorda che la PML è un'infezione cerebrale opportunistica causata dal virus JC (John Cunningham), molto comune e innocuo nella popolazione generale ma che nei soggetti immunocompromessi può determinare gravi disabilità e, in alcuni casi, l'esito fatale. La PML e la sclerosi multipla presentano dei sintomi comuni quali disturbi della coordinazione motoria, della visione, della memoria o della sfera cognitiva⁴.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Novembre 2015. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 19/11/2015).

2. AIFA, Nota Informativa Importante Dicembre 2014. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 29/10/2015).

3. EMA, Press release 23 October 2015. Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tecfidera. www.ema.europa.eu (accesso del 29/10/2015).

4. Health Canada, February 6, 2015. Tecfidera (dimethyl fumarate) - Risk of rare brain condition known as Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). www.hc-sc.gc.ca (accesso del 29/10/2015).

INSUFFICIENZA CARDIACA**Altri Antineoplastici****Crizotinib**

Xalkori®/PFIZER

Classe H RNRL

Con Nota Informativa Importante l'AIFA ha comunicato un aggiornamento del profilo di sicurezza, in particolare del **rischio di insufficienza cardiaca, anche fatale, di crizonib**, antineoplastico attualmente indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato¹.

Il 22 ottobre scorso il CHMP dell'EMA ha rilasciato il parere positivo in merito alla variazione delle indicazioni terapeutiche del farmaco che sono state estese alla terapia di prima linea di questo tipo di neoplasia².

Durante la fase post-marketing, a fronte di 14.700 pazienti che hanno utilizzato il farmaco a partire dal 25 febbraio 2015, **i casi di insufficienza cardiaca segnalati sono stati 40, di cui 15 con esito fatale**. La maggioranza degli eventi si è verificata durante il primo mese di trattamento¹. In 7 casi, in 3 dei quali non è stata documentata anamnesi di patologie cardiache, la sintomatologia di insufficienza cardiaca si è risolta dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco. In 3 pazienti la sintomatologia si è ripresentata in seguito alla ri-somministrazione del crizotinib¹.

La revisione da parte dell'EMA dei casi riportati nella fase di sperimentazione clinica e in quella post-marketing ha definito comune la frequenza di insufficienza cardiaca correlabile al crizotinib³. Durante la sperimentazione clinica su 1.669 soggetti, 19 pazienti (1,1%) hanno manifestato insufficienza cardiaca di qualunque grado, 8 pazienti (0,5%) di grado 3 o 4 e 3 soggetti (0,2%) sono deceduti¹.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Ottobre 2015. www.agenziafarmaco.gov.it (accesso del 29/10/2015).
2. EMA, 22 October 2015. Summary of opinion (post-authorisation) - Xalkori (crizotinib). www.ema.europa.eu (accesso del 29/10/2015).
3. WHO Pharmaceutical Newsletter 2015; 6: 12.

CHETOACIDOSI E GRAVI INFEZIONI URINARIE

Ipeglicemizzanti

Canaglifozin

Invokana®/JANSSEN CILAG

Dapaglifozin

Forxiga®/ASTRA ZENECA

Dapaglifozin/metformina

Xigduo®/ASTRA ZENECA

Empaglifozin

Jardiance®/BOEHRINGER INGELHEIM

Classe A PHT

Facendo seguito alla comunicazione del maggio scorso, **la FDA ha recentemente pubblicato un aggiornamento** in merito alla revisione sulla classe degli ipoglicemizzanti orali che inibiscono il trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (**SGLT2**)¹. L'Agenzia statunitense, oltre a fare un approfondimento sui casi di chetoacidosi presenti nel suo database, reazione avversa già evidenziata anche dall'EMA (cfr InfoFarma n. 3_4; pag. 30), rende note anche delle segnalazioni gravi di urosepsi¹.

Per quanto riguarda la chetoacidosi, nel periodo marzo 2013-maggio 2015 la FDA ha ricevuto **73 segnalazioni** spontanee della reazione avversa che ha determinato l'ospedalizzazione del paziente oppure il suo trattamento in pronto soccorso¹. I principi attivi coinvolti sono stati il **canaglifozin in 48 casi**, il **dapaglifozin in 21 casi** e l'**empaglifozin nei rimanenti 4**. Solo in 44 casi i pazienti erano affetti da diabete di tipo 2, per 15 soggetti l'indicazione d'uso era il diabete di tipo 1, quindi di tipo off-label, mentre negli altri casi non è stato possibile risalire all'indicazione di impiego¹.

Il tempo mediano di insorgenza della reazione avversa è stato di 43 giorni dall'inizio della terapia ipoglicemizzante che è stata sospesa in 57 sui 73 casi totali¹. In molti pazienti la chetoacidosi non è stata subito riconosciuta a causa dell'assenza di una significativa iperglicemia. I potenziali fattori di rischio della cheto acidosi, identificati sul totale delle segnalazioni comprendevano: infezioni, dieta a basso contenuto di carboidrati o riduzione dell'apporto calorico totale, riduzione/interruzione della terapia insulinica e assunzione di alcol¹.

L'analisi effettuata dalla FDA relativa alle segnalazioni raccolte **nel range temporale marzo 2013-ottobre 2014** ha anche evidenziato **19 casi gravi di urosepsi**, tutti causa di ospedalizzazione dei pazienti, tra i quali **in 10 casi il farmaco sospetto era il canaglifozin e nei rimanenti 9 report il dapaglifozin**¹. **Quattro soggetti sono stati ricoverati in terapia intensiva ed altri due sono stati sottoposti ad emodialisi per insufficienza renale**. Il tempo mediano di insorgenza della urosepsi è stato di 45 giorni dall'inizio della terapia con l'ipoglicemizzante che è stato poi sospeso in 15 dei 19 casi totali¹.

Altri casi di chetoacidosi (inclusa la diabetica) e di sepsi da pielonefrite sono stati segnalati in Giappone² mentre **in Canada l'Agenzia regolatoria ha intrapreso una revisione di casi di grave insufficienza renale acuta segnalati con canaglifozin e dapaglifozin**³.

Per quanto riguarda il **canaglifozin**, dalla prima commercializzazione in USA (anno 2013) fino ad un anno di osservazione, le segnalazioni gravi riportate negli Stati Uniti e valutate dall'**Institute for Safe Medication Practices (ISMP)** sono state 457 in totale, nell'ambito delle quali sono state identificate **sei tipologie principali di reazioni avverse**: 1) **insufficienza o danno renale** (54 segnalazioni); 2) **calcoli renali** (n=11); 3) **ritenzione/perdita di fluidi** (n=54, ospedalizzazioni nel 54% dei casi); 4) **infezioni del tratto urinario** (n=50, soprattutto nelle donne); 5) **perdita di peso** (n=52); 6) **ipersensibilità** (n=50; specificatamente angioedema o rash/orticaria)⁴.

Secondo la valutazione dell'ISMP dei sei segnali correlabili al canaglifozin, va evidenziato che i dati clinici attualmente disponibili risultano insufficienti per rispondere ai quesiti già posti dalla FDA e cioè se l'impiego nel lungo termine del farmaco potrebbe determinare il progressivo declino della funzionalità renale, l'aumento del rischio di fratture o una frequenza maggiore di eventi avversi cardiovascolari⁴.

Intanto, sempre per quanto attiene al **canaglifozin**, **la FDA a settembre ha pubblicato un alert** nel quale evidenziava, sulla base dei risultati di studi clinici versus placebo, di cui uno

richiesto dall'Agenzia stessa alla ditta produttrice, la **correlazione tra il farmaco e l'incremento del rischio di fratture e la riduzione della densità minerale ossea**⁵.

1. FDA, December 4, 2015. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. www.fda.gov (accesso del 09/12/2015).
2. WHO Pharmaceutical Newsletter 2015; 5: 11-12.
3. Health Canada October 16, 2015. Summary safety review- Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors INVOKANA (canaglifozin) and FORXIGA (dapaglifozin) – Evaluation of a potential risk of acute kidney injury. www.hc-sc.gc.ca (accesso del 09.12.2015).
4. ISMP, May 6, 2015 – Data from 2014 Quarter 2. www.ismp.org (accesso del 09.12.2015).
5. FDA, September 10, 2015. FDA revises label of diabetes drug canaglifozin (Invokana, Invokamet) to include updates on bone fracture risk and new information on decreased bone mineral density. www.fda.gov (accesso del 09/12/2015).

F Schievenin
Farmacista
ULSS 2 Feltre

SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO

G.U. dal 16.10.2015 al 15.12.2015 e Normativa regionale

NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

Linee di indirizzo regionale per l'applicazione delle raccomandazioni ministeriali per la corretta gestione della terapia farmacologica negli Istituti Penitenziari

Il Provvedimento recepisce il documento approvato dalla CTRF che fornisce indicazioni per la corretta applicazione all'interno degli Istituti Penitenziari delle Raccomandazioni Ministeriali in materia di terapia farmacologica a garanzia della sicurezza dei pazienti.

Il documento ha l'**obiettivo** di:

- sensibilizzare gli operatori sanitari relativamente alla corretta gestione della terapia farmacologica con particolare riguardo agli aspetti più critici;
- fornire strumenti efficaci per ridurre i rischi di eventi avversi;
- promuovere la piena integrazione della Sanità Penitenziaria nel SSN attraverso l'applicazione di procedure, buone prassi e raccomandazioni.

Il documento approfondisce le seguenti **tematiche**:

- modalità di distribuzione dei farmaci da parte della farmacia ospedaliera;
- immagazzinamento, conservazione, gestione delle scorte;
- prescrizione dei farmaci;
- trascrizione e interpretazione (utilizzo della scheda unica di terapia o analogo strumento; evitare ogni forma di trascrizione della terapia prescritta);
- preparazione e somministrazione dei farmaci;
- formazione;
- monitoraggio delle Raccomandazioni da parte delle Direzioni dei Servizi Sociali e della Funzione Territoriale in collaborazione con i Responsabili delle UOSD di Sanità Penitenziaria e i Direttori delle Farmacie Ospedaliere.

- Decreto n. 292 del 07.10.2015 in Bur n. 101 del 23.10.2015

Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

Sono stati individuati i **Centri Regionali autorizzati** alla prescrizione dei seguenti medicinali:

- **ramucirumab (Cyramza®)** indicato in associazione con paclitaxel per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con

adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine; in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino o fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato. Risultano autorizzate alla prescrizione le **UU.OO. di Oncologia delle Strutture Sanitarie della Regione Veneto**;

- **omalizumab (Xolair®)** indicato come terapia aggiuntiva per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea. Risultano autorizzate alla prescrizione le **UOC di Dermatologia e di Pediatria** e gli **specialisti allergologi** operanti nelle strutture ospedaliere della Regione esclusivamente tramite compilazione del PT regionale allegato al Provvedimento;

- **nivolumab** inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della **legge 648/96** per il trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato ad istologia squamosa. Risultano autorizzate alla prescrizione le **UU.OO. di Oncologia delle Aziende 1, 6, 9, 12, 18, AOUI Verona, IOV**.

- **atomoxetina (Strattera®) e metilfenidato (Ritalin®) per il trattamento dell'ADHD nel paziente adulto**. Per i Centri autorizzati vedi Decreto n. 287/2015;

- **ossidrossido-sucroferri (Velphoro®)** per il controllo dell'iperfosfatemia. Risultano autorizzati gli stessi Centri autorizzati alla prescrizione di sevelamer, lantanio carbonato e calcio acetato (vedi Decreto n. 287/2015)

- **farmaci a base di polline di graminacee (Oralair® e Grazax®)**. Risultano autorizzati gli specialisti **allergologi** operanti in Strutture pubbliche e Ospedali a cui è stata riconosciuta la funzione di Presidio Ospedaliero ed inoltre **pediatri ospedalieri, otorini, pneumologi, immunologi** operanti all'interno di UU.OO./ambulatori di allergologia di Strutture pubbliche e

Ospedali a cui è stata riconosciuta la funzione di Presidio Ospedaliero.

Oralair® e Grazax® sono state recentemente riclassificate da AIFA in classe **A/PHT con diagnosi e PT su template AIFA**. Per Grazax® il PT è valido per 36 mesi con obbligo di follow-up a 7 mesi, al termine della prima stagione pollinica; per Oralair® invece il PT è valido 7 mesi con obbligo di follow-up a 7 mesi dall'inizio della terapia.

-
- Decreto n. 281 del 30.09.2015
 - Decreto n. 287 del 30.09.2015
 - Decreto n. 301 del 27.10.2015
 - Decreto n. 307 del 04.11.2015
 - Decreto n. 309 del 12.11.2015
 - Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 422533 del 20.10.2015
 - Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 439873 del 30.10.2015
 - Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 459333 del 11.11.2015
 - Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 469889 del 18.11.2015

WebCare Diabete - precisazioni

Da febbraio 2015 è attivo nella quasi totalità delle Aziende ULSS della Regione Veneto l'applicativo WebCare Diabete, che permette di **gestire on-line la prescrizione e la dispensazione dei dispositivi per l'autogestione e l'automonitoraggio del diabete** attraverso l'informatizzazione dei Programmi di cura.

Webcare permette al paziente di recarsi in farmacia per ritirare i dispositivi per l'autogestione e l'automonitoraggio del diabete **senza l'obbligo della ricetta del medico**.

Il Dirigente del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici, con Nota del 12.11.2015, richiede:

ai medici

- di rispettare quanto disposto dalla DGR 2696/2014 in materia di limiti massimi di dispositivi dispensabili a carico del SSR;
- di modificare tempestivamente il Programma di cura informatizzato ogniqualvolta si ravvisi per il paziente un fabbisogno diverso da quello in corso;
- di redigere il Programma di cura informatizzato con cadenza mensile e durata annuale ("1" nel campo "periodo (mesi)" e "12" nel campo "ripetizioni")
- di riportare sempre nelle "Note visibili alla farmacia" la marca e il modello di glucometro su cui il paziente è stato formato;
- di selezionare per ciascun paziente una sola diagnosi;

ai farmacisti

- di erogare attraverso WebCare esclusivamente il fabbisogno mensile di dispositivi o, in caso di eccedenza per confezionamento, il fabbisogno di più mesi compatibilmente al confezionamento;
- di non anticipare ai pazienti i dispositivi per diabetici prescritti per i periodi successivi al periodo corrente, evitando così di forzare l'applicativo.

Pazienti non residenti in Veneto: per i pazienti domiciliati nelle Aziende ULSS del Veneto ma residenti fuori Regione è necessaria **l'autorizzazione da parte dell'Azienda Sanitaria di residenza** prima dell'inserimento in WebCare del Programma di cura.

-
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 460560 del 12.11.2015

Opzioni terapeutiche nell'Emofilia Acquisita

Con Nota del 02.12.2015 il Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici ha trasmesso alle Aziende ULSS il documento **"Opzioni terapeutiche nell'Emofilia Acquisita"** approvato dalla CTRF.

La corretta gestione del sanguinamento nei pazienti affetti da Emofilia Acquisita prevede che il trattamento emostatico di prima linea venga effettuato con fattore VIIa ricombinante (Novoseven®) o con il complesso protrombinico attivato concentrato (Feiba®). Le due alternative presentano costi differenti, in ragione della diversa posologia adottata.

Il documento suggerisce, **laddove il clinico lo ritenga possibile, l'impiego del farmaco con un profilo economico più favorevole**.

-
- Nota del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici prot. n. 493476 del 02.12.2015

Divieto di prescrizione di preparazioni magistrali contenenti efedrina

Il Decreto, in vigore dal 11.12.2015, vieta ai medici di prescrivere e ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali contenenti efedrina, a scopo dimagrante.

-
- Decreto del Ministero della Salute del 02.12.2015 in G.U. n. 288 del 11.12.2015

PITAVASTATINA

C10AA08, inibitori della HMG CoA reduttasi ALIPZA® e LIVAZO® Kowa Pharmaceutical Europe Ltd

Alipza® 28 cpr riv 1 mg € 21.90 (PVP);

Livazo® 28 cpr riv 1 mg € 21.90 (PVP)

Classificazione: CLASSE C ;

Tipo di ricetta: RR

Procedura di mutuo riconoscimento (UK).

Data AIC: 22/06/2015

Indicazione: Pitavastatina è indicata per la riduzione dei livelli elevati di colesterolo totale (TC) e colesterolo LDL (LDL-C), in pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria, compresa ipercolesterolemia familiare eterozigote, e dislipidemia combinata (mista), quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata¹.

Posologia e modalità di somministrazione:

La dose iniziale è abitualmente di 1 mg una volta al giorno. L'aggiustamento della dose deve essere effettuato a intervalli di 4 settimane o più. Le dosi devono essere personalizzate secondo i livelli di LDL-C, l'obiettivo terapeutico e la risposta del paziente. La maggior parte dei pazienti richiede una dose di 2 mg. La dose massima giornaliera è 4 mg¹.

IL NOSTRO GIUDIZIO:

La pitavastatina non ha dimostrato alcun beneficio clinico rispetto alle altre statine: non è stata studiata la riduzione della morbilità-mortalità cardiovascolare e il profilo di sicurezza non è risultato migliore rispetto ai farmaci già ampiamente usati. Essendo esclusa della rimborsabilità, il costo della terapia è molto più elevato rispetto le altre statine.

PUNTI CHIAVE

- La pitavastatina è la settima statina disponibile sul mercato italiano ma, a differenza delle altre, è classificata in fascia C.
- L'efficacia della pitavastatina è stata valutata in 5 RCT di non-inferiorità verso altre tre statine (atorvastatina, simvastatina e pravastatina) della durata di sole 12 settimane. L'obiettivo primario era la riduzione del colesterolo LDL alla 12^a settimana rispetto al baseline²⁻⁵.
- Gli studi di efficacia non hanno valutato l'effetto clinico di riduzione degli eventi cardiovascolari.
- Nei 5 RCT sono stati inclusi soggetti con diversi livelli di rischio cardiovascolare (alto, medio e basso secondo le categorie NCEP ATP III⁶). La percentuali di pazienti ad alto rischio nei vari studi oscilla tra il 15% e il 35%. Sono stati esclusi i pazienti con importante malattia cardiovascolare (ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca, aritmie, infarto del miocardio, ecc)²⁻⁵.
- Alla 12^a settimana dall'inizio del trattamento, pitavastatina ai vari dosaggi, ha ridotto i livelli di LDL-C di circa il 30-45% rispetto ai valori del baseline. Pitavastatina 2 mg è risultata non inferiore ad atorvastatina 10 mg, e superiore a simvastatina 20 mg. Pitavastatina 4 mg è meno efficace di atorvastatina 20 mg e simvastatina 40 mg, mentre è risultata meno efficace rispetto a atorvastatina 20 mg nei pazienti diabetici. Nei pazienti anziani i dosaggi di pitavastatina testati (1, 2 e 4 mg) sono risultati più efficaci rispetto quelli di pravastatina (rispettivamente di 10, 20 e 40 mg)²⁻⁵.
- Il profilo di sicurezza è simile a quello delle altre statine: gli eventi avversi più comuni sono stati infezioni, disturbi gastrointestinali e muscolo-scheletrici²⁻⁵. L'incidenza di eventi avversi gravi è correlata al dosaggio di pitavastatina. Rispetto alle altre statine⁷ l'aumento degli enzimi epatici e della proteinuria sono stati più frequenti⁷⁻⁸.

COSTO MENSILE

statine	costo mensile dose min	costo mensile dose max
Atorvastatina (10mg-20mg)	4,06	7,43
Simvastatina (20mg-40mg)	5,62	8,81
Pravastatina (20mg-40mg)	3,95	12,00
Pitavastatina (1mg-4mg)	21,90	87,60
Rosuvastatina (5mg-40mg)	22,49	43,09

VISTO DAGLI ALTRI:**La Revue Prescrire (Francia)**

Non è stato dimostrato che la pitavastatina riduca la morbilità-mortalità cardiovascolare. Il suo profilo di effetti avversi non è migliore rispetto alle altre statine disponibili nel mercato, e il rischio di problemi muscolari e epatici è da sorvegliare. Meglio restare alla simvastatina e alla pravastatina⁸.

Arznei-Telegramm (Germania)

Contrariamente alla simvastatina e alla pravastatina, un vantaggio clinico di riduzione della malattia cardiovascolare o della mortalità non è stato dimostrato. Il profilo degli eventi avversi corrisponde a quello delle altre statine, in base ai dati limitati ad oggi disponibili. Non consigliamo l'utilizzo di questo farmaco me-too con prezzo esorbitante⁹.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

1. Scheda Tecnica, AIFA (9-12-2015).
2. Curr. Med. Res. Opin., 2009, 25, 2755-2764.
3. Eur. J. Prev. Cardiol., 2012, 20, 40-53.
4. Adv. Ther., 2011, 28, 811-823.
5. www.clinicaltrials.gov
6. JAMA, 2001, 19, 2486-2497.
7. Jpn. Pharmacol. Ther., 2011, 39, 789-803.
8. La Revue Prescrire, 2012, 347, 648-651.
9. "Me-too-statin pitavastatin (Livazo)" Arznei-Telegramm 2011, 42, 60-61.

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET)

16 Ottobre-15 dicembre

NET IN OSPEDALE

<i>Principio attivo</i>	<i>Specialità/Ditta Prezzo</i>	<i>Indicazioni</i>
Ramucirumab	<p>Cyramza® - Eli Lilly ev 1 fl 10 mg/ml 10 ml € 541,50 (ex-factory) ev 1 fl 10 mg/ml 50 ml € 2.770,50 (ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Scheda monitoraggio AIFA <i>Cost sharing come da condizioni negoziali</i></p>	<p>Cyramza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in associazione con paclitaxel è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine; - in monoterapia è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino o fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato.

NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITÀ'

<i>Principio attivo</i>	<i>Specialità/Ditta Prezzo al pubblico</i>	<i>Indicazioni</i>
Ciclosporina	<p>Ikervis® - Santen Oy coll 30 fl 1 mg/ml PVP € 242,00</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oculista)</p>	<p>Trattamento della cheratite grave in pazienti adulti con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali.</p>
Evolocumab	<p>Repatha® - Amgen sc 2 penne 140 mg 1 ml PVP € 1.272,48</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo, endocrinologo, internista)</p>	<p>Ipercolesterolemia e dislipidemia mista Repatha è indicato nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure - in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

		<p>Ipercolesterolemia familiare omozigote</p> <p>Repatha è indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote.</p> <p>L'effetto di Repatha sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è ancora stato determinato.</p>
Nivolumab	<p>Opdivo® - Bristol-Myers Squibb</p> <p>ev 1 fl 10 mg/ml 4 ml PVP € 1.311,48</p> <p>ev 1 fl 10 mg/ml 10 ml PVP € 3.276,25</p> <p>Classe: CNN</p> <p>Ricetta: OSP</p>	In monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.
Pembrolizumab	<p>Keytruda® - Msd Italia</p> <p>ev 1 fl polv 50 mg PVP € 4.368,10</p> <p>Classe: CNN</p> <p>Ricetta: OSP</p>	In monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti.
Paracetamolo/ ibuprofene	<p>Tachifene® - Angelini</p> <p>16 cpr riv 500 + 150 mg PVP € 7,30</p> <p>Classe: CNN</p> <p>Ricetta: RR</p>	Per il trattamento temporaneo del dolore associato a: cefalea, emicrania, mal di schiena, dolori mestruali, mal di denti, dolori muscolari, sintomi influenzali e da raffreddamento, mal di gola e febbre.
Solifenacina/ tamsulosina	<p>Vesomni® - Astellas Pharma</p> <p>30 cpr ril mod 6 + 0,4 mg PVP € 52,00</p> <p>Classe: CNN</p> <p>Ricetta: RR</p>	Trattamento dei sintomi da riempimento (urgenza, aumentata frequenza della minzione) da moderati a gravi e sintomi di svuotamento associati a iperplasia prostatica benigna (IPB) negli uomini che non rispondono adeguatamente al trattamento in monoterapia.

CONFEZIONI COMPLEMENTARI

ENALAPRIL/LERCANIDIPINA

ACE-inibitori e calcio-antagonisti - C09BB02

Atover® Recordati

Coripren® Recordati

Lercaprel® Innova Pharma

Zanipril® Recordati

28 cpr riv 20 mg + 20 mg PVP € 14,42

Classe A RR

Indicazioni: trattamento dell'ipertensione essenziale come terapia sostitutiva nei pazienti adulti la cui pressione sanguigna è adeguatamente

controllata con 20 mg di enalapril e 20 mg di lercanidipina somministrate contemporaneamente in compresse separate.

Il dosaggio da 20 mg +20 mg si affianca a quello da 20 mg di enalapril e 10 mg di lercanidipina

GESTODENE/ETINILESTRADIOLO

Associazioni fisse estro-progestiniche - G03AA10

Enciela® Gedeon Richter

3 cerotti transd 60 + 13 mcg/24 ore PVP € 17,80

Classe CNN RR

Indicazioni: contraccezione ormonale femminile. "Enciela" è destinato alle donne in età fertile. La sicurezza e l'efficacia sono state stabilite in donne di età compresa tra 18 e 45 anni. La decisione di prescrivere "Enciela" deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato ad "Enciela" e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC).

La formulazione in cerotti si affianca alle compresse contenenti gestodene/etinilestradiolo ai dosaggi di 60+15 mcg, 75+20 mcg e 75+30 mcg e alle forma sequenziali contenenti 21 cpr a dosaggi differenti.

RIBAVIRINA

Antivirali ad azione diretta - J05AB04

Moderiba® Abbvie

56 cpr riv 600 mg PVP € 715,05

Classe C RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, infettivologo, gastroenterologo)

Indicazioni: la ribavirina è indicata per il trattamento dell'epatite cronica C e deve essere utilizzata solo nell'ambito di un regime di associazione con peginterferone alfa-2a o con interferone alfa-2a.

La ribavirina non deve essere utilizzata in monoterapia.

L'associazione di ribavirina con peginterferone alfa-2a o interferone alfa-2a è indicata in pazienti adulti che sono positivi per l'HCV-RNA del siero, compresi i pazienti con cirrosi compensata. L'associazione con peginterferone alfa-2a è indicata anche nei pazienti che presentano una co-infezione da HIV clinicamente stabile, compresi i pazienti con cirrosi compensata. Il dosaggio da 600 mg si affianca alle compresse/capsule da 200 mg, 400 mg e alla soluzione orale da 40 mg/ml

EQUIVALENTI NEL TERRITORIO**FROVATRIPTAN**

Agonisti selettivi dei recettori 5-HT₁ - N02CC07

Frovatriptan Doc®, **Eg**®, **Sandoz**®, **Teva**®

6 cpr riv 2,5 mg PVP € 17,19

Frovatriptan Sandoz®

2 cpr riv 2,5 mg PVP € 5,73

Classe A RR

DESMOPRESSINA

Vasopressina ed analoghi - H01BA02

Desmopressina Ph&T®

30 cpr 0,1 mg PVP € 20,13

30 cpr 0,2 mg PVP € 40,15

Classe A RR

DESOGESTREL

Progestinici - G03AC0

Desogestrel Farmitalia®

28 cpr riv 75 mcg PVP € 10,00

Nacrez Teva®

28 cpr riv 75 mcg PVP € 10,50

84 cpr riv 75 mcg PVP € 27,50

Classe C RR

PERINDOPRIL/AMLODIPINA

ACE-inibitori e calcio antagonisti - C09BB04

Prindopril/amlodipina Teva®

30 cpr 5 + 5 mg PVP € 11,17

30 cpr 5 + 10 mg PVP € 11,17

30 cpr 10 + 5 mg PVP € 11,67

30 cpr 10 + 10 mg PVP € 13,21

Classe A RR

URAPIDIL

Bloccanti dei recettori alfa adrenergici - C02CA06

Urapidil Stragen Nordic®

ev 5 fl 50 mg 10 ml € 8,16 (ex-factory)

Classe H OSP

NUOVO DOSAGGIO**QUETIAPINA**

Antipsicotici- N05AH04

Quetiapina Doc®, **Eg**®, **Mylan**®, **Sandoz**®

60 cpr ril mod 150mg - € 47,83

Classe A RR PHT