

**Agosto 2016**

**3-4**

**EDITORIALE**

Paradigmi della ricerca

**FORUM CLINICO**

L'uso dei generici e la  
lista di trasparenza

Appropriatezza nel trattamento  
della ipercolesterolemia

Il bilancio dello  
studio SPRINT

Informazione sull'assistenza  
farmaceutica

**POLITICHE DEL FARMACO**

Indicazioni intersocietarie  
per l'osteoporosi

**NOVITÀ SULLE  
REAZIONI AVVERSE**

**SINTESI  
NORMATIVA IN  
AMBITO SANITARIO**

G.U. dal 16.04.2016 al 5.08.2016  
e Normativa regionale

**ATTUALITÀ IN  
TERAPIA**

Alirocumab  
Sacubutril/Valsartan  
Vortioxetina

NET dal 16.04.2016 al 31.07.2016



*InfoFarma*

**INFORMAZIONE INDIPENDENTE  
E  
AGGIORNAMENTO SANITARIO**



## PARADIGMI DELLA RICERCA

*Se si pensa in un modo e si agisce in un altro, poco per volta si tende ad adeguare il pensiero al comportamento. E' una legge sottile, eppure estremamente importante per l'esistenza di ciascuno di noi: chi non vive come pensa finisce per pensare come vive.*

Anonimo

La partecipazione di oltre 30.000 cardiologi al Congresso della European Society of Cardiology (ESC), tenutosi nel 2014 a Barcellona, non poteva passare inosservata nel mondo sanitario e non sanitario. Questi incontri planetari, tra le tante opportunità che consentono (scientifiche e mondane), sono anche eccellenti piattaforme per presentare i risultati di sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci e, ovviamente, per promuoverne l'impiego.

Lo studio PARADIGM-HF<sup>1</sup> è stata indubbiamente la star del Congresso. La simultanea coincidenza della sua pubblicazione su NEJM (con accesso gratuito in Internet del testo completo), di un Editoriale di accompagnamento esaltante e trionfalistico (sempre su NEJM), della presentazione del trial al Congresso ESC e successiva conferenza stampa alla presenza di un nugolo giornalisti avidi di novità, ha fatto sì che i riflessi di questo studio clinico fossero scenograficamente spettacolari. E, d'altronde, non poteva essere altrimenti, con grandissimi riconoscimenti ed elogi via via crescenti in tutto il mondo scientifico (e non) per un avanzamento significativo nel trattamento dello scompenso cardiaco.

Ma tutto questo entusiasmo appare giustificato?

L'insufficienza cardiaca è indubbiamente una condizione cronica grave e frustrante per pazienti e curanti, specie quando tutti i farmaci, alla fine, falliscono. Non c'è quindi da stupirsi se viene dato il benvenuto in pompa magna a un nuovo prodotto che, in uno studio clinico sperimentale, si è dimostrato chiaramente utile per i malati scompensati. E tuttavia, da una

analisi più attenta ed approfondita del lavoro, emergono alcuni elementi che rendono piuttosto problematica la sua interpretazione e probabilmente eccessivo il clamore di una nuova certezza (o paradigma o speranza?) nel trattamento dello scompenso.

Come potrà osservare il lettore del profilo di valsartan/sacubitril a pagina 33 di questo numero e nell'allegato 2, lo studio PARADIGM\_HF solleva alcune riserve, soprattutto in merito alla metodologia di attuazione dello studio: la posologia dei farmaci nei due gruppi di trattamento (dose massima giornaliera per valsartan, dose dimezzata di enalapril rispetto a quella normalmente utilizzata nello scompenso nel gruppo di confronto); la fasi di run-in prima della randomizzazione che consente una selezione della popolazione, oppure l'anticipazione della chiusura dello studio a causa di un evidente beneficio sulla mortalità del prodotto sperimentale (ma tale beneficio, nel tempo, si sarebbe mantenuto o aumentato o diminuito? - lo stesso problema è stato affrontato in passato per altre ricerche, trovando che una sospensione anticipata può esagerare i benefici).

Questi sono le principali obiezioni sollevate allo studio, anche se ne esistono di altrettanto importanti che riguardano il suo disegno, la non completa affidabilità della comparazione tra gruppi di trattamento, la rilevazione degli effetti indesiderati nel lungo periodo, la sponsorizzazione della ricerca a totale carico dell'industria farmaceutica, che poi ha raccolto, gestito e analizzato i dati: tutto ciò ha portato ad una serie di critiche, alcune anche molto pesanti, riportate dallo stesso giornale<sup>2</sup>, tanto da parlare di "dadi truccati" e da suggerire di frenare gli entusiasmi. Forse la cosa migliore, di fronte a dati interessanti ma preliminari e parziali, è di attendere nuove risposte, che non possono che derivare da ulteriori indagini (almeno due e meglio se indipendenti) in grado di confermare i risultati di PARADIGM-HF.

1. McMurray JJ V et al. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004
2. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1410203>

G. Zanchetta<sup>1</sup>;  
A. Salvador<sup>2</sup>; L.  
Bozzini<sup>3</sup>; M.  
Font<sup>4</sup>; L.  
Mezzalira<sup>4</sup>

1. Farmacista.

2. Specializzanda in  
farmacia ospedaliera.

Università di. Padova;

3. Farmacista. Verona;

4. Farmacista ULSS 20  
Verona

## L'USO DEI GENERICI E LA LISTA DI TRASPARENZA

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), oltre a elencare la classe di farmaci totalmente a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), predispone mensilmente **la lista dei farmaci equivalenti vale a dire dei prodotti che**

**presentano la stessa composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive del medicinale di riferimento od *originator***, detto anche di *marca* o *branded* o *griffato*. Quest'ultimo ha goduto di copertura brevettuale e vendita in esclusiva da parte dell'azienda titolare per un periodo di tempo prestabilito e, alla sua scadenza, ha permesso l'autorizzazione in commercio (AIC) dei medicinali equivalenti, detti anche *generici* o *unbranded* o *non di marca* o *non griffati*, presenti in farmacia col nome del principio attivo secondo la Denominazione Comune Internazionale (DCI), senza l'aggiunta di nomi di fantasia.

La lista di trasparenza<sup>1</sup> dei farmaci equivalenti elenca i prodotti attualmente disponibili ed il loro prezzo che il SSN è disposto a rimborsare (**prezzo di riferimento**). Se l'azienda farmaceutica decide di non allineare il prezzo di vendita al pubblico con il prezzo di riferimento stabilito, il differenziale è a carico del paziente .

Secondo i dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) AIFA<sup>2</sup> dei primi 9 mesi del 2015, i medicinali senza copertura brevettuale hanno rappresentato, in volume (unità o pezzi), il 76% complessivo dei prodotti utilizzati, in Italia, in regime di assistenza convenzionata. Di questo 76%, il 24,5% è costituito da farmaci equivalenti, mentre il resto, 51,5%, continua ad essere rappresentato da *branded* (*originator* o copie degli stessi).

Da un punto di vista economico, i farmaci senza brevetto costituiscono in Italia, nei primi 9 mesi del 2015, il 53,7% della spesa per

farmaci in regime di assistenza convenzionata, di cui gli equivalenti o *unbranded* rappresentano solamente il 15,3%, mentre i *branded* costituiscono il 38,4%.

La conclusione che se ne deduce è ovvia: l'impiego maggioritario dei farmaci di cui è scaduta la protezione brevettuale è spostato verso i prodotti *branded*, molti dei quali continuano ad avere un prezzo superiore (anche di molto) a quello di riferimento, per cui spetta al cittadino farsi carico del differenziale.

Tra gli interventi per la *governance* della spesa farmaceutica previsti dal DL Enti Locali n. 78/2015, convertito dalla legge n. 125/2015, era previsto anche la modifica al ribasso da parte dell'AIFA del prezzo di riferimento dei prodotti della lista di trasparenza. Di 5.881 confezioni presenti nella lista del 16 novembre 2015, è stato ridotto il prezzo di riferimento di 1.257 confezioni, ma il 33% di esse (414/1257) non ha ridotto il prezzo di vendita al pubblico del *branded*<sup>3</sup>. Di conseguenza, la differenza rispetto al prezzo di riferimento è rimasta, addirittura maggiorata, a carico del paziente<sup>4</sup>.

Nell'anno 2015, la spesa a carico dei cittadini per il pagamento dei differenziali tra prezzo di riferimento e *originator*, di cui le aziende farmaceutiche hanno deciso di non ridurre il prezzo, ha superato **1 miliardo di euro**.

Da parte della Conferenza delle Regioni sono state di recente avanzate proposte per la riforma della *governance* farmaceutica. Una di loro, relativa alle liste di trasparenza AIFA, mirata a limitare la differenza fra il prezzo degli *originator* e il prezzo di riferimento degli equivalenti al fine di ridurre sensibilmente la spesa a carico del cittadino<sup>5</sup>.

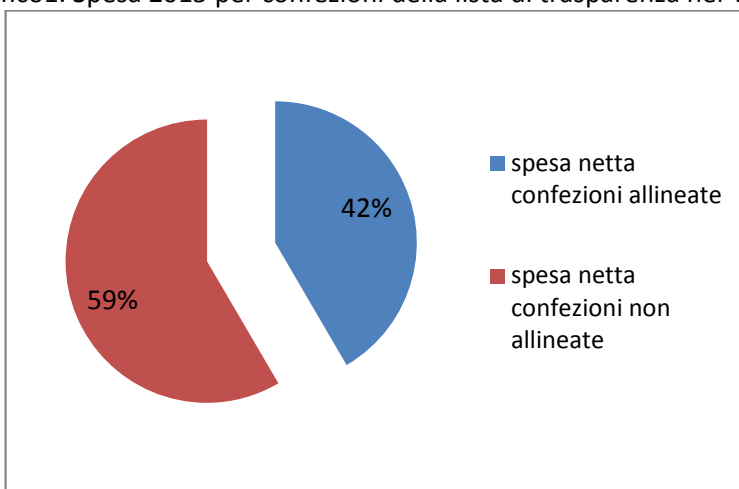
Un'altra possibilità più drastica, ma di sicuro impatto per un deciso contenimento della spesa farmaceutica, sarebbe quella di escludere dalla rimborsabilità a carico del SSN quelle confezioni il cui prezzo superi di una determinata percentuale (ad esempio 25%) quello di riferimento.

**La lista di trasparenza di maggio 2016 e suoi riflessi nel Veneto**

La lista di trasparenza di maggio 2016 contiene 6.074 confezioni, il 3,2% in più rispetto a quella del 16 novembre 2015. Il 65% circa di esse risulta allineata al prezzo di riferimento, mentre il 35% comporta un differenziale a carico del cittadino<sup>1</sup>. Sono tuttavia questi prodotti non allineati, in generale *branded*, ad

essere maggiormente utilizzati per cui appare tuttora elevato il contributo complessivo pagato dai cittadini. Nel Veneto, nel 2015, l'importo è risultato di oltre 64 milioni di euro, circa il 22% della spesa netta per questi medicinali (vedi grafico 1).

Grafico1. Spesa 2015 per confezioni della lista di trasparenza nel Veneto



All'aggravio del contributo a carico dei cittadini concorrono vari fattori di seguito riportati.

**1. Principi attivi privi di confezioni allineate al prezzo di riferimento**

Sono 59 i principi attivi senza nessuna delle corrispondenti 241 confezioni allineate al prezzo di riferimento; alcune di esse presentano differenziali di entità non trascurabile. Per alcuni di tali principi attivi

(ad es, benazepril e loratadina) la spesa 2015 a carico del cittadino è risultata addirittura superiore a quella del SSN. Per un farmaco essenziale quale l'isoniazide, anche se di basso costo, appare quantomeno paradossale che l'unica specialità disponibile non sia allineata al prezzo di riferimento (vedi tabella 1)

Tabella 1: Spesa farmaceutica a carico del SSN e dei cittadini per alcuni principi attivi senza confezioni allineate

PRINCIPIO ATTIVO	numero di specialità	Δ vs prezzo di riferimento	Spesa SSN 2015 euro	Spesa a carico dei cittadini (% vs spesa SSN) euro
Benazepril	8	1.95 - 5.12	48.940	52.754 (108%)
Ciproterone	3	2.88 - 8.73	443.580	102.976 (23%)
Estradiolo	2	2.03	25.099	12.013 (48%)
Isoniazide	1	1.63	9.629	3.822 (40%)
Isotretinoina	8	1.44 - 2.52	179.760	21.892 (12%)
Loratadina	6	1.64 - 5.17	47.481	73.789 (155%)
Ondansetron	14	1.44 - 12.83	314.839	58.858 (9%)

## 2. Elevato divario fra prezzo al pubblico e prezzo di riferimento

Nella lista di trasparenza sono tuttora presenti 185 confezioni con differenziale di prezzo superiore ai € 5 rispetto a quello di riferimento.

Molte di esse appartengono a classi terapeutiche di largo impiego: farmaci antiipertensivi, ipolipemizzanti, antiglaucoma, antidepressivi. Si tratta di prodotti non

disponibili in distribuzione diretta, o distribuzione per conto (DPC), da parte delle Regioni, e quindi il differenziale di prezzo, a totale carico del paziente, può comportare un serio problema di accessibilità al trattamento e/o compromettere la continuità terapeutica per interventi di natura cronica. In altri termini, si può verificare anche in Italia il fenomeno di rinuncia alla terapia come già avviene in altri paesi, Stati Uniti compresi. Alcuni di questi esempi sono rappresentati in tabella 2.

Tabella 2: Principi attivi con confezioni a differenziale di prezzo anche elevato

PRINCIPIO ATTIVO	Numero confezioni allineate	Numero confezioni non allineate	Δ confezioni non allineate (€)	% vendite spec. non allineate (Veneto 2015)
Bisoprololo	41	37	0,24 - 5,91	52%
Candesartan+ idroclorotiazide	25	9	0,78 - 16,67	73%
Citalopram	31	32	0,51 - 20,06	90%
Duloxetina	21	10	0,94 - 33,36	100%
Formoterolo	2	6	1,77 - 14,7	65%
Latanoprost + Timololo	11	2	5,31 - 16,10	71%
Mesalazina	14	41	0,4 - 19,85	85%
Paroxetina	12	4	0,01 - 22,08	54%
Perindopril + Indapamide	17	6	4,5 - 5,17	54%
Sodio ibandronato	11	3	3,1 - 8,6	65%
Sodio Risedronato	26	12	1,0 - 7,11	61%

Per inciso si segnala che, nel 2015 nel Veneto la totalità della prescrizione dell'associazione telmisartan più idroclorotiazide, un prodotto di largo impiego con 23 confezioni allineate e 9 non allineate, è stata limitata a quelle non allineate.

Nella lista di trasparenza di maggio 2016 sussistono ancora 469 confezioni di cui il prezzo al pubblico è superiore del 50% a quello di riferimento, un divario troppo rilevante che meriterebbe un deciso intervento da parte dei responsabili della sanità. Non risulta che la manovra di fine anno sulla lista di trasparenza abbia modificato il prezzo di questi prodotti, o li abbia esclusi dalla rimborsabilità. Per alcuni di essi la Determina AIFA del 24 novembre 2015<sup>3</sup> aveva stabilito la corresponsione di *pay*

*back* da parte delle aziende farmaceutiche per singola Regione. Il *pay back* di fatto appare spesso un valore simbolico rispetto al contributo dei cittadini. Ad esempio, quello per trandolapril a favore del Veneto per il 2015 è stato di soli €435, mentre la spesa dei cittadini per lo stesso è risultata superiore ai €13.000. E' evidente che, stando così le cose, per altri medicinali con quote di mercato rilevanti, i produttori sono scarsamente o per nulla incentivati ad abbassare il loro prezzo.

## 3. Non sostituibilità di alcuni medicinali

Negli ultimi anni, alcuni principi attivi, per la maggior parte con ristretto margine terapeutico, hanno comportato delle eccezioni di sostituibilità tra prodotti equivalenti disponibili nella lista di trasparenza. Si tratta di: tacrolimus, ciclosporina, topiramato, levetiracetam, levotiroxina e

pregabalin. Pur riconoscendo la possibilità di rendere non sostituibile un prodotto corrispondente a tali principi attivi, l'AIFA ha lasciato alle Regioni la facoltà di rendere rimborsabile o meno il differenziale.

Per levetiracetam e topiramato, due anticonvulsivanti, l'AIFA raccomanda ai prescrittori di avvalersi della facoltà di rendere **non sostituibile** il farmaco in determinate circostanze: nella terapia iniziale; in pazienti già in terapia e adeguatamente controllati; in soggetti che presentano un significativo miglioramento. Qualora la prescrizione da non rendere sostituibile riguardi gli *originator*, rispettivamente Keppra® (leviracetam) e Topamax® (topiramato), il Veneto rende tali *originator* totalmente rimborsabili solo per i pazienti con codice di esenzione 6R2, vale a dire soggetti con reddito familiare non superiore a €12.000/anno.

Il differenziale di prezzo oscilla da €6,9 a €8,71 per confezione per Keppra® e da €7,5 a €18,5 per Topamax® a seconda del dosaggio.

Per le specialità contenenti ciclosporina, la sostituzione può essere automatica per le indicazioni **non trapiantologiche**. Per quelle relative a trapianti (con codici di esenzione 052), è possibile il totale rimborso della specialità *branded*. Non è però prevista l'esenzione per trapianto di cornea per cui, in caso di prescrizione del *branded*, il paziente deve pagare da €12,42 a €67,64 a seconda del dosaggio. Nel caso dell'altro immunosoppressore, tacrolimus, l'AIFA raccomanda di mantenere i pazienti in una sola formulazione. In caso che il medico decida la non sostituibilità del farmaco *branded*, questo è concedibile attraverso la DPC.

Relativamente alla levotiroxina, di cui si raccomanda di mantenere il trattamento iniziale, il differenziale di prezzo delle confezioni non *branded* rispetto alle specialità Eutirox® e Tirosint®, sono a carico dell'assistito (differenziale <€1 ma terapia cronica).

Per quanto concerne il pregabalin, si tratta di un farmaco con due indicazioni: trattamento del dolore neuropatico e trattamento anticonvulsivante.

Per la prima indicazione (dolore neuropatico),

il prodotto *branded* (Lyrica®) è interamente rimborsato; invece come anticonvulsivante, non essendo il *branded* più protetto dal brevetto, è sostituibile e pertanto la differenza rispetto al prezzo di riferimento (da €3,66 a €81,33) è a carico del cittadino.

Attesa l'eterogeneità e complessità di queste regole per i vari principi attivi, sarebbe auspicabile l'esclusione della lista di trasparenza dei *branded* "non sostituibili", rendendo così più equo l'accesso a questi farmaci.

### Politica dei generici ed equità

Nel 2015, la spesa netta nel Veneto per i farmaci non più sotto brevetto è stata di €291.571.149, di cui €64.094.580 a carico dei cittadini (circa il 20%). Dopo più di 10 anni dalla formulazione in una unica lista dei farmaci senza protezione brevettuale (lista di trasparenza), alcune delle anomalie finora descritte avrebbero dovuto essere superate rendendo meno gravoso l'onere economico a carico dei cittadini. La cosa più ovvia è di rendere disponibili **per tutti i principi attivi e relativi dosaggi, confezioni** allineate al prezzo di riferimento **e di rendere totalmente rimborsabili le specialità non sostituibili**.

Più complesso è il motivo per il quale i prodotti equivalenti continuano ad essere relativamente poco utilizzati rispetto a quelli *branded*, di solito gli *originator*, che per molti principi attivi continuano a vantare il primato di vendite.

Pur ammettendo che il paziente abbia la possibilità di scegliere, in farmacia, una specialità allineata, è altrettanto vero che altri fattori possono ostacolare o rendere difficile questa opzione: il senso di agire in modo discordante rispetto alla volontà del prescrittore, oppure l'*ammissione* esplicita di una certa difficoltà economica. La prescrizione ingiustificata o acritica di un *branded* diventa in certo modo condizionante per il paziente, contribuendo a mantenere un livello di sfiducia verso l'impiego dei farmaci equivalenti. Sarebbe pertanto necessaria una maggior consapevolezza, da parte dei prescrittori, dei riflessi economici sfavorevoli per i pazienti della prescrizione dei farmaci *branded*.

In una nota del 08.06.2016 la Regione ha ricordato ai prescrittori che i medicinali equivalenti rappresentano, non solo una scelta di tipo economico ma soprattutto di tipo etico nell'interesse della sostenibilità del SSN. Perciò si consiglia d'iniziare, laddove è possibile, il trattamento con il farmaco equivalente nei pazienti naive e di valutare l'eventuale sostituzione del farmaco non allineato con quello a prezzo di riferimento al fine di non arrecare disagio economico al paziente<sup>6</sup>.

Per quanto riguarda la scelta del medico, un atteggiamento prescrittivo, dettato da motivi etici e di appropriatezza non dovrebbe essere estraneo alle indicazioni sopra riportate.

In ogni caso, interventi sulla lista di trasparenza tesi a ridurre ancora di più il prezzo di riferimento, oppure l'imposizione di un *pay back* sicuramente favorevole all'azienda produttrice, piuttosto che la riduzione del prezzo, come è successo con l'ultima manovra del 2015, sono scelte decisamente inique. Questa politica sugli equivalenti, che ha tanto contribuito alla riduzione del tetto di spesa territoriale, risponde sicuramente agli obiettivi di risparmio del SSN ma sicuramente meno agli interessi dei cittadini.

### Riferimenti bibliografici

1. Liste di trasparenza AIFA.  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilit%C3%A0>
2. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed (gennaio - settembre 2015).  
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia>
3. Determina n. 1525/2015 del 24 novembre 2015. Procedura di pay-back (articolo 9 -ter , commi 10, lettera b) e 11 del decreto-legge n. 78/2015, convertito con modificazioni dalla legge n. 125/2015) - Anni 2015-2016-2017. GU n.282 del 03.12.2015.
4. A. Salvador, L. Bozzini, M. Font: Farmaci meno costosi per chi? InfoFarma 2015, 6:18-21.
5. Ester Maragò . Governance farmaceutica. La rivoluzione delle Regioni in nove mosse. Il farmacista online. 05.05.2016.  
[http://www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo\\_id=39364](http://www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo_id=39364)
6. Farmaci equivalenti e contributo del cittadino. Comunicazione n. 223890 del 08.06.2016. Regione Veneto.

A.Battaglia<sup>1</sup>;  
 BF Novelletto<sup>2</sup>,  
 M Cancian<sup>3</sup>  
 MMG. Verona<sup>1</sup>; Padova<sup>2</sup>;  
 Conegliano<sup>3</sup>

## L' APPROPRIATEZZA NEL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA I DATI DELLA MEDICINA GENERALE

### Premessa

La Nota AIFA 13 definisce i criteri di accesso al trattamento ipolipemizzante in funzione di determinati fattori di rischio. In prevenzione primaria la classificazione del rischio è basata sul punteggio SCORE<sup>1</sup>, proposto dalla linea guida ESC<sup>2</sup>, che ha sostituito il punteggio proposto dalle carte del rischio cardiovascolare tarate sulla popolazione italiana (progetto CUORE)<sup>3</sup>, e che, a differenza di questo, non fornisce il rischio assoluto di eventi cardiovascolari, ma quello di cardiopatia fatale a dieci anni. Inoltre, la nota AIFA 13, a differenza di altre linee guida, stabilisce dei valori

target di LDL-colesterolo (LDL-c) da raggiungere per i vari livelli di rischio (vedi tabella 1). Questi valori per alcune categorie di pazienti risultano particolarmente stringenti: nei diabetici senza *complicanze di malattia* e senza fattori di rischio CV associati e nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) di grado moderato (condizioni definite "a rischio alto") la soglia è 100 mg/dl; nel diabete con complicanze o fattori di rischio e nell'IRC grave (condizioni definite "a rischio molto alto") la soglia scende a 70 mg/dl.

Tabella 1: i criteri della Nota AIFA 13-versione 2014

RISCHIO DI MORTE CARDIOVASCOLARE	Diagnosi	Prevenzione	Target LDL-CL : <	% di pazienti a target nel campione MilleinRete
<b>BASSO (&lt;=1%)</b>	SCORE<=1	Primaria	-	-
<b>MEDIO (2%-3%)</b>	SCORE 2-3	Primaria	130 mg/dl	<b>32.34%</b>
<b>MODERATO (4%-5%)</b>	SCORE 4-5	Primaria	115 mg/dl	<b>16.2%</b>
<b>ALTO (&gt;5%&lt;10%)</b>	SCORE >5<10	Primaria	100 mg/dl	<b>5.5%</b>
<b>ALTO (&gt;5%&lt;10%)</b>	Diabete senza fattori di rischio e senza complicanze	Primaria	100 mg/dl	<b>35.1%</b>
<b>ALTO (&gt;5%&lt;10%)</b>	Insufficienza renale moderata	Primaria	100 mg/dl	<b>15.1%</b>
<b>ALTO (&gt;5%&lt;10%)</b>	Ipertensione grave	Primaria	100 mg/dl	<b>nd</b>
<b>ALTO (&gt;5%&lt;10%)</b>	Dislipidemie familiari (monogenetiche)	Primaria	100 mg/dl	<b>nd</b>
<b>MOLTO ALTO (≥10%)</b>	SCORE ≥10	Primaria	70 mg/dl	<b>0.0%</b>
<b>MOLTO ALTO (≥10%)</b>	Diabete associato a fattori di rischio o complicanze	Primaria	70 mg/dl	<b>11.8%</b>
<b>MOLTO ALTO (≥10%)</b>	Insufficienza renale grave	Primaria	70 mg/dl	<b>6.1%</b>
<b>MOLTO ALTO (≥10%)</b>	Eventi cardiovascolari	Secondaria	70 mg/dl	<b>14.3%</b>

**Obiettivo:** Valutare come l'ipercolesterolemia viene gestita in condizioni di *real life* rispetto agli standard espressi della nota AIFA 13.

**Materiali e metodi:** Sono stati utilizzati i dati forniti dal network MilleinRete, costituito da 100 MMG residenti in 6 province Venete [Scuola

Veneta di Medicina generale (SVEMG)– Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)]<sup>4</sup>. Tutti i ricercatori MilleinRete condividevano lo stesso programma gestionale (Millewin) ed erano collegati telematicamente ad un concentratore epidemiologico.

Al 31 dicembre 2014 il bacino d'utenza MilleinRete era composto da 140.419 assistiti.

Abbiamo stratificato questa casistica in quattro strati mutuamente esclusivi

a) Pazienti in prevenzione primaria (ossia senza eventi cardiovascolari nell'anamnesi) non diabetici né nefropatici

b) Pazienti in prevenzione secondaria (ossia con eventi cardiovascolari nell'anamnesi)

c) Pazienti affetti da diabete II (la maggioranza dei diabetici seguiti dal MMG) senza eventi cardiovascolari, distinguendo tra di essi:

c.1) un sottogruppo senza complicanze di malattia e senza fattori di rischio cardiovascolare associati

c.2) un sottogruppo caratterizzato da complicanze o da fattori di rischio cardiovascolare associati.

d) Pazienti affetti da insufficienza renale (IR) senza eventi cardiovascolari e non diabetici, distinguendo tra essi:

d.1) un sottogruppo caratterizzato da insufficienza renale moderata (FG 59-30 ml/min/1.73mq)

d.2) un sottogruppo caratterizzato da insufficienza renale grave (FG<30 ml/min/1.73mq).

Non è stato considerato nell'analisi l'importante strato delle dislipidemie monogeniche per carenza nel dataset di codifiche diagnostiche sufficientemente precise. Parimenti non abbiamo considerato lo strato in prevenzione primaria definito "ipertensione grave" per l'assenza di chiara definizione di questa condizione. In modelli di regressione logistica rivolti a definire la probabilità di a) aver il rischio SCORE misurato b) avere l'LDL-CL dosato c) ricevere prescrizioni di statine, sono state considerate in diverse combinazioni le seguenti covariate: età e sesso dei pazienti, comorbidità (misurata attraverso l'indice di Charlson<sup>5</sup>), essere dislipidemici, essere ipertesi (vedi appendice) e sono state indagate le reciproche interazioni.

## Risultati

### A.Pazienti in prevenzione primaria (non diabetici e non nefropatici)

I soggetti candidabili alla misura di SCORE in prevenzione primaria rappresentano l'83% dei pazienti in carico ai MMG (valore mediano: 1.294

pazienti per medico, in grado di generare 36 contatti al giorno per medico).

Solo il 6.5% di questi soggetti ha avuto almeno una misura del rischio SCORE. Le variabili che hanno condizionato in modo indipendente la selezione di questi soggetti sono risultate: a) l'età (con un andamento a campana) b) valori bassi di comorbidità (App1). Solo un quarto dei pazienti candidabili a statine dalla nota AIFA (24.2%) risulta trattato con farmaci, con andamento molto omogeneo nei diversi livelli di rischio (rischio medio: 23.25%, rischio moderato: 25.33%, rischio alto: 26.37%, rischio molto alto: 22.73% (App2).

In questi pazienti in prevenzione primaria la probabilità di essere trattati aumenta con l'età e risulta maggiore in presenza di altri fattori di rischio associati (ipertensione arteriosa) (App3). Solo il 23.67% dei pazienti dislipidemici candidati a statine presenta in totale valori di LDL-c sotto le "soglie" stabilite dalla nota AIFA (rischio medio: 32.34%, rischio moderato: 16.24%, rischio alto: 5.52%, rischio molto alto: 0.00% (App4). Simvastatina e Atorvastatina (rispettivamente 44.4% e 33.3%) sono le molecole più prescritte nel 2014 nei 1.125 pazienti dislipidemici in prevenzione primaria.

### B.Pazienti con eventi cardiovascolari

Il 7% dei pazienti MilleinRete ha subito almeno un evento cardiovascolare in presenza di dislipidemia; il 2% ha subito almeno un evento in assenza di dislipidemia. Nell'ultimo anno, metà di questi soggetti avevano il colesterolo LDL misurato (77% negli ultimi tre anni). La probabilità di avere il colesterolo misurato aumenta progressivamente nei pazienti in prevenzione secondaria fino ad un picco intorno ai 65 anni poi decresce con andamento a campana (App5).

Il 74% dei 9.457 pazienti dislipidemici con eventi cardiovascolari ha avuto prescrizioni di statine. La probabilità di non essere trattati con statine appare influenzata dall'età secondo una curva U-shaped (è minima intorno ai 65-70 anni e poi aumenta) ed è condizionata dal genere (è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi) (App6).

Solo il 14.27% dei 6.098 pazienti in prevenzione secondaria con dato disponibile ha raggiunto la soglia di LDL-c prevista dalla nota per questo strato (<70 mg/dl); il 34.22% presenta valori di colesterolo LDL compresi tra 70mg/dl e <100 mg/dl; il 28.37% tra 100mg/dl e <130 mg/dl; il 23.14% presenta valori di LDL-c  $\geq$ 130 mg/dl (App7). Atorvastatina e Simvastatina (rispettivamente 42.3% e 30.9%) sono le molecole più prescritte nel 2014 nei 7019 pazienti con eventi dislipidemici trattati con farmaci.

### C. Pazienti diabetici

Il 5.3% della popolazione MilleinRete senza eventi CV nell'anamnesi è affetta da Diabete tipo II (6.797 soggetti). 1.879 diabetici sono esenti da complicanze di malattia e non presentano ipertensione o insufficienza renale; 4.918 (72.3%) presentano complicanze specifiche e/o ipertensione e/o insufficienza renale. La nota 13 definisce i primi "diabetici ad alto rischio CV" (soglia LDL-c raccomandata: <100 mg/dl); i secondi "diabetici a rischio CV molto alto" (soglia raccomandata: <70 mg/dl). Questa definizione prognostica si scontra con i dati epidemiologici italiani<sup>3</sup> (App8).

Nel 2014 il colesterolo LDL è stato dosato al 45% dei diabetici "ad alto rischio" e nel 61% dei diabetici "a rischio molto alto"; le percentuali aumentano al 69% e all'85% rispettivamente se si considerano i dosaggi eseguiti negli ultimi tre anni (2012-2014). La probabilità dei diabetici di avere il colesterolo dosato è condizionata dall'età (aumenta fino a 65-70 anni poi cala secondo una curva a campana), è massima al primo livello di comorbidità (Charlson score=1) e aumenta se il diabetico è dislipidemico o se presenta complicanze o fattori di rischio (App8). I 4.342 diabetici dislipidemici risultano trattati con statine nel 2014 nel 55% in assenza di fattori di rischio o complicanze (957 soggetti) e nel 63% se questi sono presenti (3.385 soggetti). La probabilità di non essere trattati con statine appare condizionata solo dall'età, scendendo progressivamente fino all'età di 70 anni per poi crescere con andamento U-shaped (App9). Le statine più prescritte nel 2014 nei pazienti diabetici sono Simvastatina (41.5%) e

Atorvastatina (34.8%). Le soglie raccomandate dall'AIFA nei diabetici sono state raggiunte solo nel 35.1% dei pazienti "ad alto rischio" e solo nell'11.8% dei pazienti "a rischio molto alto" (App10)

### D. Pazienti con insufficienza renale cronica (non diabetici e senza eventi cv)

La nota 13 distingue tra pazienti con insufficienza renale moderata (filtrato glomerulare <60 ml/min) e con insufficienza renale grave (filtrato glomerulare <30 ml/min). Il 2.7% della popolazione MilleinRete *senza diabete e senza eventi cardiovascolari* (n=121461) presenta una diagnosi codificata di Insufficienza Renale (IR). Tra questi (sempre in termini assoluti) il 2.07% (n=2.520) è classificabile come 'Insufficienza renale moderata' e il 0.17% (n=211) è classificabile come 'insufficienza renale grave'; per 517 pazienti con insufficienza renale, i dati di filtrato glomerulare non erano disponibili.

Nel 2014 il colesterolo LDL è stato dosato al 58% dei pazienti con IR moderata e al 42% dei pazienti con IR grave; per tutto il periodo 2012-2014 le percentuali salgono al 76% e al 63% rispettivamente. La probabilità di avere il LDL-c dosato risulta condizionata dall'età secondo una curva a campana (con apice intorno ai 60-65 anni); è inversamente correlata alla comorbidità; aumenta se il paziente con IR è dislipidemico o se l'IR è moderata (App11). I pazienti *dislipidemici con IR non diabetici e senza eventi CV* (2.053 soggetti, 1946 con IR moderata e 107 con IR grave), nel 2014 risultano trattati con statine in percentuali corrispondenti al 36% e al 30% rispettivamente: in altri termini, il trattamento farmacologico è stato destinato solo ad un terzo di questi pazienti. La probabilità di non ricevere trattamento - in base al modello logistico adottato nella analisi - appare direttamente proporzionale all'età ed è massima nei pazienti non ipertesi (App12).

La soglia raccomandata dalla nota AIFA per i pazienti affetti da IR moderata (<100 mg/dl) è stata raggiunta nel 15.1% dei casi (App13); quella raccomandata per i pazienti con IR grave (<70 mg/dl) è stata raggiunta nel 6.1% dei casi (App13). Simvastatina e Atorvastatina (rispettivamente

41.7% e 33.1% ) sono le molecole più prescritte nel 2014 nei 7.019 pazienti dislipidemici nefropatici ma non diabetici in prevenzione primaria.

L'associazione Ezetimibe/Simvastatina è stata prescritta al 2.4% di questi pazienti.

### Discussione

La valutazione dell'appropriatezza nella gestione dell'ipercolesterolemia nel mondo reale offre spunti di discussione sia nei confronti delle direttive AIFA sia nella praticabilità e scientificità delle stesse.

Il rischio SCORE in prevenzione primaria viene calcolato dai medici solo in una percentuale irrisoria (6.5% dei pazienti potenzialmente candidabili); i medici selezionano i soggetti da sottoporre al calcolo di SCORE in base all'età (la probabilità di avere SCORE calcolato aumenta fino a 60-65 anni, poi cala) e in base alla comorbidità, dando preferenza ai pazienti non affetti da importanti co-patologie e ai soggetti con fattori di rischio noti (ipertensione e dislipidemia). Il monitoraggio del LDL-c nelle diverse categorie di pazienti **risulta condizionato dall'età** secondo una curva a campana (la probabilità di averlo dosato aumenta fino a 60/65 anni, poi cala) e **dal livello di comorbidità** (nei soggetti con maggior comorbidità la probabilità cala; ciò potrebbe testimoniare una minore attenzione del medico nei confronti della prevenzione cardiovascolare di fronte a pazienti affetti da patologie gravi (es: tumori); l' LDL-c è più frequentemente dosato in presenza di complicanze o di fattori di rischio CV (ipertensione).

La prescrizione di farmaci ai pazienti candidabili è condizionata dall'età in modi diversi: nei pazienti SCORE (prevenzione primaria in assenza di diabete e insufficienza renale) la probabilità di essere trattati tende ad aumentare con l'età; nei pazienti con insufficienza renale, all'opposto, tende a diminuire. In prevenzione secondaria (ossia in presenza di eventi CV) e nei pazienti diabetici, la probabilità di essere trattati aumenta fino a 60-65 anni e poi cala con andamento a campana. La prescrizione di farmaci non appare condizionata dalla comorbidità o dalla presenza di complicanze ma può essere condizionata dalla coesistenza di fattori di rischio diversi dalla dislipidemia (ipertensione).

*La probabilità di non essere trattati appare significativamente maggiore nelle femmine: una*

attenzione genere-specifica nei confronti della prevenzione cardiovascolare secondaria rappresenta sicuramente un elemento di criticità. I farmaci prescritti più di frequente nel 2014 erano Simvastatina e Atorvastatina (la seconda al primo posto nei pazienti con eventi CV), e ciò vale anche per i pazienti con IR (in cui AIFA raccomanda invece come prima scelta l'associazione Ezetimibe/Simvastatina). I target di LDL-c consigliati dalla nota 13 risultano ampiamente disattesi, risultando raggiunti, in media, solo nel 15% (=media non pesata delle percentuali riportate in tabella 1) di tutti i soggetti nei confronti dei quali AIFA raccomanda determinate soglie.

Le criticità rilevate dal nostro studio vengono di seguito discusse

**1. Calcolo del rischio SCORE.** Le note AIFA 13 emesse dal 2011 in poi hanno ricusato il calcolo del rischio cardiovascolare attraverso le carte CUORE<sup>3</sup>, tarate su dati epidemiologici italiani. La razionalità di questa scelta appare discutibile, in quanto le carte del rischio SCORE<sup>1</sup> sono state elaborate su dati epidemiologici del sud-Europa a cui i pazienti italiani hanno contribuito in modo trascurabile. Una misura periodica a tappeto del rischio SCORE su base opportunistica appare irrealizzabile in assenza di personale di supporto a ciò dedicato, e questo dovrebbe essere valutato (vista l'importanza della prevenzione CV in Sanità Pubblica) in tutti i livelli di sede negoziale.

**2. Rilevazione dei livelli di LDL-c.** Le analisi multivariate presentate in Appendice hanno dimostrato che la prescrizione di accertamenti tende, in generale, ad essere condizionata dall'età in base a una curva a campana (picco a 60/65a) e che è condizionata dall'esistenza di gradi non elevati di comorbidità; la coesistenza di fattori di rischio o di complicanze può comportare maggior probabilità di eseguire accertamenti. Per alcuni di questi soggetti (esempio: pazienti con eventi CV, con IR) il dato è sicuramente migliorabile ma questa criticità dovrebbe essere inserita nel panorama più ampio di una nuova organizzazione del lavoro (che è basata - attualmente - solo su iniziative di opportunità).

**3. Trattamenti farmacologici.** Le note AIFA hanno esteso negli ultimi anni la rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti alle fasce di rischio medio e moderato, sebbene in questi strati di popolazione le statine non si siano mai dimostrate

efficaci nel ridurre il rischio di endpoint fatali. Una elaborazione post-hoc i dei dati epidemiologici del Progetto Verona<sup>6</sup> [dati non pubblicati] dimostra che il 27.12% della popolazione generale senza eventi cardiovascolari rientra in queste fasce di rischio, essendo solo il 3.92% caratterizzato da rischio CV elevato o molto elevato .

Complessivamente, quindi, la rimborsabilità delle statine risulterebbe concedibile dalla nota 13 al 31% dei soggetti in prevenzione primaria. A nostro parere l'opportunità o meno di iniziare trattamenti farmacologici ipolipemizzanti in condizioni di rischio cardiovascolare non elevato dovrebbe essere condivisa e discussa con il paziente, avvertendolo esplicitamente che la terapia non aumenterà le sue probabilità di sopravvivenza ma potrebbe prevenire eventi CV non fatali.

La nostra analisi ha comunque dimostrato importanti aree di criticità:

*il sotto-trattamento dei pazienti dislipidemici in prevenzione primaria (SCORE) a rischio alto o molto alto (26.1%);*

*il sotto-trattamento dei pazienti dislipidemici con eventi CV (in terapia nel 77.0% dei casi) e infine, il sotto-trattamento dei pazienti affetti da IR (risultano trattati con farmaci il 36% nei pazienti con IR moderata e il 30% nei soggetti con IR grave).*

In queste categorie le statine si sono infatti dimostrate efficaci nei confronti sia di endpoint fatali che di endpoint non fatali<sup>7</sup>.

I nostri modelli logistici hanno dimostrato che l'età condiziona la probabilità di trattamento in modi diversi. Nei soggetti in prevenzione primaria (pazienti SCORE) i medici hanno prescritto con maggior frequenza le statine nei pazienti anziani. Ciò può essere senz'altro attribuito alle ricadute dell'emendamento 2014 della Nota 13, che estendeva la rimborsabilità "dei trattamenti ipolipemizzanti" in prevenzione primaria ai pazienti anziani fino all'età di 80 anni. Il rationale di questa scelta tuttavia, ci sembra assai discutibile<sup>8</sup>.

Nelle donne con eventi vascolari (prevenzione secondaria) la probabilità di un trattamento è inferiore rispetto ai maschi: questa differenza di genere rappresenta un elemento critico e dovrebbe essere affrontata e risolta.

**4. I target di LDL-c.** Un messaggio molto forte delle elaborazioni condotte in MilleinRete presentate in questo articolo è che i target proposti da AIFA sono probabilmente irrealizzabili (la media dei pazienti a target nei singoli strati è solo del ~15%).

Teoricamente un intervento massivo, tale da

stravolgere il pattern prescrittivo finora adottato dai medici nel trattamento di decine di migliaia di pazienti e caratterizzato dalla somministrazione di statine ad elevato dosaggio e potenza e/o associate ad Ezetimibe secondo le indicazioni della nota potrebbero portare ad un "miglioramento" parziale della situazione. Tuttavia questa ci sembra una occasione buona per ribadire - ancora una volta e con immutata forza - se ne valga la pena. La teoria delle soglie di colesterolemia LDL è basata su letteratura inconsistente e, soprattutto, su un approccio metodologico sbagliato. Anche abbracciando il punto di vista (sbagliato) dei sostenitori delle 'soglie' qualcuno dovrebbe spiegare perché, secondo le note AIFA, il medico dovrebbe abbassare la colesterolemia LDL a valori inferiori a 70 mg /dl:

- a) *nei diabetici a rischio molto alto* quando in nessun trial su pazienti diabetici le statine hanno prodotto sui livelli di colesterolo questi risultati
- b) *nei pazienti con eventi cardiovascolari* quando tra i 18 trial principali pertinenti all'efficacia delle statine nei pazienti coronaropatici solo in tre<sup>9-11</sup> è stata raggiunta nel braccio di intervento questa soglia (e tra questi solo in due<sup>10,11</sup> con qualche risultato su endpoint compositi)
- c) *nei pazienti con insufficienza renale* quando nei 4 trial principali sull'efficacia delle statine in questi soggetti solo in AURORA<sup>12</sup> è stata raggiunta la soglia 70 mg/dl e con risultati *tra l'altro non significativi* sull'endpoint primario.

In realtà le statine agiscono – probabilmente- in base a meccanismi non legati esclusivamente all'abbassamento del LDL-c (che contribuirebbe solo al 50% della loro efficacia<sup>13</sup>), nonostante quanto asserito, con forza e talora con arroganza<sup>14,15</sup>, dai sostenitori della teoria "Lower is better", basata sui risultati delle metanalisi CTT a propria volta gravati da importanti errori di metodo<sup>16-22</sup>. Una recentissima revisione sistematica di studi osservazionali sui rapporti tra LDL-c e mortalità nei soggetti ultrasessantenni ha prodotto inoltre segnali inquietanti dimostrando per questa relazione l'assenza di qualsiasi associazione o addirittura l'esistenza di una associazione inversa<sup>23</sup>

## Conclusioni

La gestione dell'ipercolesterolemia nell'ambito delle Cure Primarie dovrebbe rientrare in una strategia complessiva della gestione del rischio che richiede l'ausilio di personale di supporto.

Personale infermieristico dedicato potrebbe per esempio

- a. incrementare il numero di soggetti con SCORE misurato attraverso rilevazione sistematica del rischio
- b. incoraggiare la rilevazione periodica dei valori lipidemici nei pazienti ad alto rischio
- c. verificare la *compliance* dei pazienti trattati

I medici dovrebbero essere sottoposti ad aggiornamenti periodici sul management del rischio rivolti

- a. alla definizione e alla misura del rischio cardiovascolare
- b. alla selezione dei pazienti da sottoporre a trattamento

A parere degli autori e nell'ottica dei dati reali, la nota 13 andrebbe fortemente modificata<sup>24</sup>. Nel frattempo, la decisione di trattare pazienti a rischio medio o moderato andrebbe sempre discussa con l'interessato, che dovrebbe essere informato che a questi livelli di rischio le statine non riducono la mortalità ma solo l'incidenza di *endpoint* non fatali. Ancora di più dovrebbe essere condivisa con il paziente l'opportunità di raggiungere o meno le soglie di LDL-c raccomandate dall'AIFA, che implicherebbe uno stravolgimento del pattern prescrittivo attualmente in essere favorendo l'impiego di statine ad alto dosaggio e/o ad alta potenza e/o di molecole come l'Ezetimibe che non hanno mai dimostrato di ridurre l'incidenza di *endpoint* fatali. Queste opportunità di informazione personalizzata al singolo paziente andrebbero sfruttate per ottenere il migliore controllo possibile di eventuali fattori di rischio associati e per promuovere stili di vita salutari.

### Riferimenti bibliografici

1. SCORE Risk Charts – The European cardiovascular disease risk assessment model. <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts> (accesso 12/08/2016).
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *European Heart Journal* 2012 <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/05/02/eurheartj.ehs092> (accesso 12/08/2016).
3. Il Progetto Cuore – Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari <http://www.cuore.iss.it/> (accesso 12/08/2016).
4. Milleinrete. [http://www.svemg.it/?page\\_id=1783](http://www.svemg.it/?page_id=1783)
5. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008; 61: 1234–1240.
6. Bastarolo D, Battaggia A, Blengio G, et al a nome del Gruppo Collaborativo "Progetto Verona". Indagine trasversale per la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare nella popolazione di soggetti assistibili afferenti ai medici di medicina generale nell'area della ASL 20 di Verona. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 382-387.

7. Palmer , Craig JC, Navaneethan SD, et al *Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis* *Ann Intern Med.* 2012; 157: 263–275.
8. Battaggia A Donzelli A Font F et al *Nota 13 2014: di male in peggio - ipolipemizzanti per gli anziani ad alto rischio e ancora soglie di colesterolo LDL* *Infofarma* 2014 n.4: 8-12.
9. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. *Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial.* *JAMA* 2004; 292:1307-1316.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators *Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes.* *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al *Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.* *N Engl J Med*; 372:2387-97.
12. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al, for the AURORA Study Group. *Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis.* *N Engl J Med.* 2009; 360:1395–407.
13. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S et al *Association of LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B Levels With Risk of Cardiovascular Events Among Patients Treated With Statins –A Meta-analysis* *JAMA.* 2012;307:1302-9.
14. Mihaylova B, Emberson J, Keech A, Baigent C, Collins R. *Statins for people at low risk of cardiovascular disease (Authors' reply).* *Lancet* 2012; 380: 1812.
15. Wald N, Law M. *Statins for people at low risk of cardiovascular disease (Authors' reply).* *Lancet* 2012; 380: 1812.
16. Battaggia A, Font M. *Statins for people at low risk of cardiovascular disease (letter).* *Lancet* 2012; 380 1812
17. Battaggia A. *I limiti metodologici della metanalisi CTT.* *Dialogo sui Farmaci* 2012 n. 4.
18. Newman DH, Saini V, Brody H et al. *Statins for people at low risk of cardiovascular disease (letter).* *Lancet* 2012, 380: 181.
19. Simpson WG. *Statins for people at low risk of cardiovascular disease (letter).* *Lancet* 2012; 380: 1816.
20. Ray KK, Redberg RF. *Statins for people at low risk of cardiovascular disease (letter).* *Lancet* 2012; 380: 1816.
21. Mascitelli L, Goldstein MT. *Statins for people at low risk of cardiovascular disease (letter).* *Lancet* 2012; 380: 1816.
22. Zomer E, Owen A, Magliano D et al *Statins for people at low risk of cardiovascular disease (letter).* *Lancet* 2012; 380: 1817.
23. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R et al *Lack of an association or an inverse association between low-density lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review.* *BMJ Open* 2016;6:e010401. doi:10.1136/bmjopen-2015-010401
24. Battaggia A, Bertele V, Bobbio M et al *Concept Paper per una revisione della Nota AIFA 13.* *Infofarma* 2013 1:1-4.

### Richiami all'appendice (sito web InfoFarma)

App1: Appendice: Tabella 1, figure 1a-1e  
 App2: Appendice: Tabella 2  
 App3: Appendice: Tabella 3, figure 3a-3d  
 App4: Appendice : Tabella 4  
 App5: Appendice: Tabella 5 e figure 5a-5d  
 App6: Appendice: Tabella 6, figure 5a-5d  
 App7: Appendice : Figura 7  
 App8: Appendice : Tabella 8, figure 8a-8g  
 App9: Appendice: Tabella 9 , figure 9a-9d  
 App10: Appendice : Figura 10a-10b  
 App11: Appendice: Tabella 11, Figure 11a-11e  
 App12: Appendice : Tabella 12, Figure 12a-12d  
 App13: Appendice: Figure 13a-13b

L Bozzini  
Farmacista.  
Verona

## Ridurre la pressione sistolica a meno 120 mmHg: il bilancio dello studio SPRINT

### Premessa

Una pressione arteriosa (PA) elevata rappresenta il più importante fattore di rischio modificabile per malattie coronariche, ictus cerebrale, scompenso cardiaco, insufficienza renale.

Le linee guida americane sul trattamento dell'ipertensione del Joint National Committee VII (JNC 7), pubblicate nel 2003, indicavano negli adulti un valore pressorio di 140/90 mmHg il limite oltre il quale è possibile definire iperteso un paziente e iniziare una terapia farmacologica. Tali linee guida avevano inoltre creato anche la categoria dei pre-ipertesi, cioè di persone sane con PA vicina ai valori normali più alti e che dovevano tendere ad una pressione di 120/80 mmHg, e altre categorie di ipertensione, quali ipertensione complicata da diabete ed insufficienza renale cronica, in cui la soglia pressoria doveva essere al di sotto di 130/80 mmHg.

Il dato conclusivo di una revisione Cochrane del 2012 era che trattare i pazienti per raggiungere valori pressori inferiori a quelli standard, vale a dire  $\leq 160$ -140 mmHg di pressione sistolica e 100-90 di quella diastolica, non riduceva né la mortalità né la morbilità<sup>1</sup>.

Nell'edizione delle linee guida JNC 8 del 2014, tuttora in vigore, sono state eliminate le categorie specifiche dell'JNC 2007 stabilendo esclusivamente la soglia di ipertensione in cui conviene iniziare il trattamento. Tenendo presente che l'intervento aggressivo in popolazioni anziane può portare a vertigini, svenimenti e cadute pericolose, JNC 8 ha innalzato il valore soglia di PA a 150/90 mmHg nei pazienti di età superiore a 60 anni, mentre indica il limite di 140/90 nei soggetti più giovani e in quelli con storia di diabete o insufficienza renale.

Uno studio molto importante pubblicato nel 2010, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), aveva dimostrato differenze non rilevanti e non significative di eventi cardiovascolari maggiori in diabetici di tipo 2 randomizzati a un target di PA sistemica inferiore a 120 mmHg e quelli assegnati a un target inferiore a 140 mmHg<sup>2</sup>

### Lo studio SPRINT e la sua prematura interruzione

SPRINT (Systolic blood Pressure Intervention Trial) è uno studio di confronto in aperto fra una terapia intensiva dell'ipertensione (target PAS <120 mmHg) rispetto a un approccio di cura standard (PAS <140 mmHg), condotto in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare<sup>3</sup>. Alla fine del 2015 lo studio è stato prematuramente interrotto dopo un follow-up mediano di 3,3 anni (rispetto alla media pianificata di 5 anni), in ragione di manifesta superiorità del trattamento intensivo rispetto al trattamento standard.

Di seguito sono presentati i principali elementi dello studio.

**Popolazione:** sono stati arruolati 9.361 pazienti in 102 centri,

**Criteri d'inclusione:** età  $\geq 50$  anni, pressione sistolica  $\geq 130$  mmHg, rischio cardiovascolare aumentato per la presenza di una o più delle seguenti condizioni: malattia cardiovascolare clinica o subclinica, nefropatia (escluso rene policistico), rischio cardiovascolare a 10 anni  $\geq 15\%$  secondo Framingham, età  $\geq 75$  anni.

**Criteri di esclusione:** Esclusi i pazienti con diabete mellito o pregresso ictus cerebrale.

**Intervento:** I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi con diverso target di PAS da raggiungere: <120 mmHg e <140 mmHg. Prescrivibili i farmaci ritenuti più idonei per

conseguire i valori pressori pre-assegnati. La media di farmaci antipertensivi utilizzati durante il periodo di studio è stato di 2,8 nel gruppo con target di PA più basso e di 1,8 in quello con target standard.

**Endpoint primario composito:** infarto del miocardio, sindrome coronaria acuta, ictus, scompenso cardiaco acuto, morte per cause cardiovascolari;

**Endpoint secondari:** i singoli componenti dell'endpoint composito o morte per qualsiasi causa.

A un anno, la pressione arteriosa media raggiunta è stata rispettivamente 121/69 mmHg nel gruppo di soggetti con target minore e 136/76 mmHg nel gruppo con target standard (differenza media sistolica: 14,8 mmHg). A causa di una percentuale significativamente più bassa dell'endpoint primario composito nel gruppo di trattamento intensivo rispetto a quello standard, lo studio è stato prematuramente interrotto dopo 3,3 anni di follow-up.

**I benefici dello SPRINT**

Endpoint primario composito Dopo 3,3 anni, è risultato pari a 5,2% nel gruppo di trattamento intensivo e 6,8% in quello di trattamento standard. La riduzione assoluta del rischio (ARR) dell'endpoint primario composito nello SPRINT è la differenza aritmetica tra la percentuale dell'endpoint composito osservata nei soggetti trattati con la terapia standard e nei trattati con terapia intensiva. La riduzione del rischio assoluto è allora:  $6,8 - 5,2 = 1,6\%$ .

La riduzione relativa del rischio (RRR) dell'insieme dei possibili eventi costituenti

L'endpoint composito, e che esprime la sua riduzione proporzionale nei soggetti trattati con terapia intensiva rispetto a quelli sottoposti a terapia standard, è del 24%. RRR è un confronto tra percentuali:  $6,8\% \text{ vs } 5,2\%$ .

Riassumendo: dopo a 3,3 anni di trattamento RRR è 24%; ARR 1,6%.

**NNT (Number Needed to Treat)** dello SPRINT è il numero di ipertesi da trattare in modo intensivo perché uno di essi ne tragga beneficio rispetto a quelli sottoposti a trattamento standard; in parole semplici, definisce quanti pazienti bisogna trattare perché uno di essi non incorra negli eventi che costituiscono l'endpoint composito. E' facilmente intuibile che il valore di NNT è pari al reciproco della riduzione del rischio assoluto:  $NNT = 1/ARR = 63$ .

In conclusione, si devono trattare per 3,3 anni 63 pazienti ipertesi con le caratteristiche dello studio SPRINT, portando la loro PA sistemica a ~120 mmHg, perché sia evitato un endpoint composito. Su base annua, i soggetti da trattare per evitare che uno di essi incorra in un evento cardiovascolare maggiore sono pertanto oltre 180.

Endpoint secondari In tabella sono riportati quelli con differenze statisticamente significative tra gruppi trattati con terapia antipertensiva aggressiva e standard con i corrispondenti RRR, ARR e NNT. Anche in questo caso, l'NNT è calcolato a 3,3 anni, e da ciò si può facilmente calcolare quale sia l'NNT a 1 anno.

<b>Endpoint secondari con differenze statisticamente significative (P &lt;0,05)</b>	<b>Trattamento intensivo (%)</b>	<b>Trattamento standard (%)</b>	<b>RRR (%)</b>	<b>ARR (%)</b>	<b>NNT a 3,3 anni</b>
Scompenso cardiaco	1,3	2,1	38,1	0,8	125
Morte per cause cardiovascolari	0,8	1,4	42,8	0,6	167
Morte per ogni causa	3,3	4,5	26,6	1,2	83

In conclusione, nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare non affetti da diabete, i valori target di PAS <120 mmHg invece di <140 mmHg sono risultati associati ad una incidenza più bassa di eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali e ad una minore mortalità per ogni causa.

### I rischi dello SPRINT

Eventi avversi gravi nello SPRINT sono stati definiti quelli letali o pericolosi per la vita perché clinicamente disabilitanti in modo significativo o persistente, oppure quelli che hanno previsto o prolungato l'ospedalizzazione

dei pazienti. Il numero di persone con uno o più eventi gravi è risultato complessivamente simile nei due gruppi dello studio: rispettivamente 38,3% in quello trattato in modo intensivo e 37,1% in quello standard. Gli eventi avversi gravi di ipotensione, sincope, alterazioni degli elettroliti, danno renale acuto o insufficienza renale acuta, classificati come probabilmente o sicuramente correlati al trattamento antipertensivo, sono risultati statisticamente più alti nel gruppo in terapia intensiva rispetto al gruppo in trattamento standard: complessivamente 4,7% verso 2,5% con un aumento del rischio relativo del 48% in 3,3 anni e del 2,2% di quello assoluto.

Eventi avversi gravi con differenze statisticamente significative (P <0,05)	Trattamento intensivo (%)	Trattamento standard (%)	RRI (%)	ARI (%)	NNH a 3,3 anni
Ipotensione	2,4	1,4	41,7	1,0	100
Sincope	2,3	1,7	26,1	0,6	167
Alterazione elettrolitiche	3,1	2,3	25,8	0,8	125
Danno renale acuto o insufficienza renale acuta	4,1	2,5	39,0	1,6	62

Nella Tabella è riportato l'aumento relativo del rischio (RRI) e quello assoluto del rischio (ARI) dei singoli eventi avversi gravi dovuti al trattamento antipertensivo, con differenze statisticamente significative (P <0,05), osservati nel gruppo di soggetti programmato al raggiungimento di un basso indice di PA rispetto al gruppo trattato con terapia standard. E' calcolato inoltre l'NNH, vale a dire il numero di pazienti da sottoporre a trattamento intensivo perché si manifesti una reazione avversa grave. Come si può osservare, tra gli eventi gravi risultano significativamente aumentati gli episodi di ipotensione, sincope, alterazioni degli elettroliti, danno renale acuto o insufficienza renale acuta. Differenze non significative tra gruppi di trattamento si sono invece registrate per bradicardia (1,9% gruppo intensivo, 1,6% gruppo standard) e a cadute lesive (2,2% gruppo intensivo, 2,3% gruppo standard).

Tra i partecipanti con malattia renale cronica all'ingresso nello studio, la percentuale che ha presentato una riduzione del tasso di filtrazione glomerulare (eGFR) di almeno il 50%, o ha raggiunto l'insufficienza renale

terminale durante il follow-up, è risultata praticamente uguale nei due gruppi di trattamento. Tuttavia, tra i partecipanti senza malattia renale cronica all'ingresso, la percentuale che è andata incontro a una riduzione di almeno il 30% dell'eGFR fino a un valore <60 ml/min è risultata circa 4 volte superiore nel gruppo di trattamento intensivo rispetto al gruppo di trattamento standard (1,21% vs 0,35%). Tale evenienza è fonte di preoccupazione, tanto che gli stessi autori dello studio giustamente osservano che "non è possibile escludere a lungo termine l'insorgenza esiti renali negativi<sup>3</sup>. A tale proposito, si pone una domanda ancora più importante: se i risultati dello SPRINT dovessero essere estesi a una popolazione maggiore di ipertesi, quale livello di controllo sarà necessario e come si potrà attuare per garantire l'integrità renale di pazienti sottoposti ad un regime farmacologico intensivo volto a conseguire un target pressorio sistolico ≤120 mmHg<sup>6</sup>

### IL BILANCIO DELLO SPRINT

Lo studio è stato accompagnato da numerosi editoriali e commenti, sottoscritti da riconosciuti

opinion leader e pubblicati in riviste mediche qualificate (NEJM<sup>4</sup> e Hypertension<sup>5</sup>) o in siti web molto influenti (theheart<sup>6</sup>, MedPage<sup>7</sup>, Medscape<sup>8</sup>), in cui è stato valutato in modo particolarmente positivo, talora con enfasi. L'attenzione è stata focalizzata soprattutto sui benefici dimostrati in pazienti ipertesi con aumentato rischio di eventi cardiovascolari per target pressori più bassi ( $\geq 120$  mmHg) rispetto a quelli attualmente raccomandati ( $\geq 140$  mmHg). E' stata inoltre manifestata la certezza che i risultati della ricerca avranno implicazioni e riflessi di ampia portata nella definizione di linee guida di pratica clinica della PA.

Alcuni commentatori hanno però segnalato alcuni limiti e criticità dello studio.

Gli stessi autori dello SPRINT hanno correttamente evidenziato la limitata generalizzabilità dei risultati, in quanto i pazienti con diabete, ictus e di età inferiore a 50 anni erano stati esclusi dallo studio<sup>3</sup>. In particolare, l'esclusione dei diabetici ne limita l'applicabilità ad un'ampia popolazione di ipertesi. Una recente valutazione del database del National Health and Nutrition Examination Survey ha stabilito che solo 1 adulto su 6 ipertesi americani avrebbe soddisfatto i criteri di ammissibilità dello SPRINT<sup>9</sup>.

Un secondo problema riguarda l'aderenza alla terapia antipertensiva. In base a dati raccolti in numerosi indagini, è dimostrato che è molto bassa: in uno studio condotto in Italia più del 40% dei pazienti ipertesi di nuova diagnosi ha interrotto la terapia entro un anno dalla prescrizione iniziale<sup>5</sup>. E' noto altresì quanto sia difficile gestire con regimi politerapeutici un'ipertensione resistente, dove la posta in gioco è molto più alta, per cui si può immaginare la complessità a convincere soggetti ipertesi lievi ( $< 140/80$  mmHg al basale di SPRINT) ad assumere tre farmaci antipertensivi al giorno per tutta la durata della loro vita.

Un evento interessante da sottolineare, e che desta qualche perplessità, è che nello SPRINT non sia stata evidenziata alcuna differenza di cadute lesive nei due gruppi di trattamento: 2,2% intensivo vs 2,3% standard.

La perplessità nasce tenendo conto della differenza significativa dei valori pressori raggiunti nei due gruppi e delle sincope osservate nel gruppo di trattamento intensivo (2,3%) e in quello standard (1,7%). In diversi studi nel corso degli anni precedenti erano state evidenziate correlazioni tra uso di farmaci antipertensivi e infortuni da caduta<sup>7,8</sup>. Forse il rischio di cadute nello SPRINT è stato mitigato da un attento monitoraggio dei pazienti - i dati clinici e di laboratorio sono stati ottenuti al basale e ogni tre mesi successivi - la qual cosa probabilmente è poco fattibile nel contesto della medicina reale<sup>10</sup>.

Una considerazione ulteriore riguarda la tipologia di pazienti arruolati nello studio SPRINT: si trattava infatti di soggetti ipertesi adulti ad alto rischio, di età  $\geq 50$  anni, a rischio cardiovascolare elevato (il 61% aveva uno score secondo Framingham a 10 anni  $\geq 15\%$ ). Non erano eleggibili pazienti diabetici né con storia pregressa di ictus. Questo induce di chiederci come una riduzione pressoria intensiva ( $\leq 120$  mmHg) potrebbe interessare una popolazione di soggetti con rischio cardiovascolare medio-basso che, probabilmente, in assenza di un incremento di beneficio, potrebbero invece essere più vulnerabili nei confronti di un aumentato rischio di eventi indesiderati correlati a un approccio terapeutico aggressivo<sup>9</sup>. Un altro quesito riguarda la possibilità di ridurre in modo intensivo la PA sistolica in pazienti con pressione sistolica non trattata di 170 o più mmHg<sup>9</sup>.

Un problema non evidenziato in nessuno dei numerosi editoriali e commenti apparsi dopo la pubblicazione dello SPRINT, è che esso è uno studio, mentre ne esistono molti altri che hanno confrontato un trattamento aggressivo dell'ipertensione rispetto a quello standard, riscontrando risultati divergenti rispetto a quelli dello studio SPRINT. In altri termini, il problema sollevato, e che presenta una valenza più estesa e generale, è se sia scientificamente accettabile considerare un singolo studio in modo isolato, o se valutarlo nel contesto di altri studi che si sono posti simili quesiti.

Una revisione sistematica Cochrane ha valutato nel 2009 l'eventuale riduzione della morbi-mortalità associata al trattamento antiipertensivo con target pressori ridotti

( $\leq 135/85$  mmHg) rispetto a quelli standard ( $\leq 140-160/90-100$ ) nei pazienti ipertesi<sup>11</sup>. Questa revisione è attualmente in fase di aggiornamento e includerà, oltre allo studio SPRINT altri grossi studi (ACCORD, SPS3, HOPE-3)<sup>12</sup>. I risultati provvisori di questo aggiornamento mostrano che i target più bassi non riducono la mortalità totale e che i risultati dello SPRINT sono discordanti rispetto quelli degli altri studi.

Un'ultima considerazione riguarda le informazioni sullo studio SPRINT fornite da giornali, riviste e siti Internet non medici. Anche in questo caso il clamore è stato assordante, insieme a numerosi inviti a ridurre la pressione arteriosa secondo lo slogan "più bassa è, meglio è". L'informazione risulta più o meno simile a livello mondiale e, salvo poche eccezioni, molto confondente. A questo proposito, si segnala un articolo su SPRINT apparso in un periodico americano molto noto, TIME, in cui sono riportati i benefici dell'intervento antipertensivo aggressivo in termini relativi (riduzione del 43% e 38% rispettivamente di decessi e insufficienza cardiaca) e i rischi in termini assoluti (aumento dell'1% e 2% per sincopi-vertigini e cadute)<sup>10</sup>.

I risultati dello studio SPRINT potrebbero essere riassunti così per i pazienti: Su un gruppo di 1000 pazienti ipertesi trattati per ottenere i target pressori dello studio SPRINT, 16 pazienti beneficeranno del trattamento, 22 ne recheranno effetti avversi gravi e 962 pazienti non avranno né benefici né danni.

### Conclusione

In base ai risultati dello studio SPRINT, da leggere e valutare nel contesto di conclusioni di altre indagini che si erano poste simili quesiti, i medici devono continuare ad agire con particolare cautela nella gestione farmacologica della PA, seguendo ancora le linee guida JNC<sup>8</sup>. La decisione di programmare

ed iniziare una terapia antipertensiva aggressiva, da attuare in soggetti con caratteristiche simili a quelli rappresentati nello SPRINT, dovrebbe basarsi su un attento esame delle condizioni cliniche e il controllo meticoloso della PA del paziente, ed essere il risultato di una decisione condivisa, frutto di un'informazione fornita dal medico sui benefici attesi ed i possibili rischi in termini clinicamente rilevanti.

### Riferimenti Bibliografici

1. Diao D et al. Pharmacotherapy for mild hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15;8:CD006742. doi: 10.1002/14651858.CD006742.pub2
2. Cushman et al for The ACCORD study group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010, 362:1575-85
3. Wright JT et al for the The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Eng J Med. 2015; 373: 2103-16
4. Bress AP . Generalizability of SPRINT results to the U.S. adult population. J Am Coll Cardiol 2016; 67: 463-72
5. Mazzaglia et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. J Hypertens 2005;23:2093-100
6. Lobo MD. Hypertension landmark trials 2015. A European perspective of the practicing clinician. J Am Coll Cardiol. 2016; 67:1372-74
7. Tinetti ME Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. JAMA Intern Med. 2014; 174:588-595
8. Butt DA et al The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. Arch Intern Med. 2012; 172:1739-1744
9. Foy AJ. We shouldn't SPRINT to lower blood pressure targets. JAMA Int. Med. In <https://internalmedicineblog.jamainternalmed.com/2015/12/16/we-shouldnt-sprint-to-lower-blood-pressure-targets/>
10. Cassels A. Informed patients need one thing not provided in SPRINT trial news: what were the absolute benefit/harm numbers? In <http://www.healthnewsreview.org/2015/11/informed-patients-need-one-thing-not-provided-in-sprint-trial-news-what-were-the-absolute-benefit-harm-numbers/> Accesso Giugno 2016)
11. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No. : CD004349.DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.
12. Does SPRINT change our approach to blood pressure targets?. Therapeutic Letter January-february 2016. In: [www.ti.ubc.ca](http://www.ti.ubc.ca)

A cura del  
Servizio  
Farmaceutico  
Territoriale  
ULSS 20 Verona

## INFORMAZIONE SULL'ASSISTENZA FARMACEUTICA Resoconto dell'attività d'informazione del servizio farmaceutico territoriale

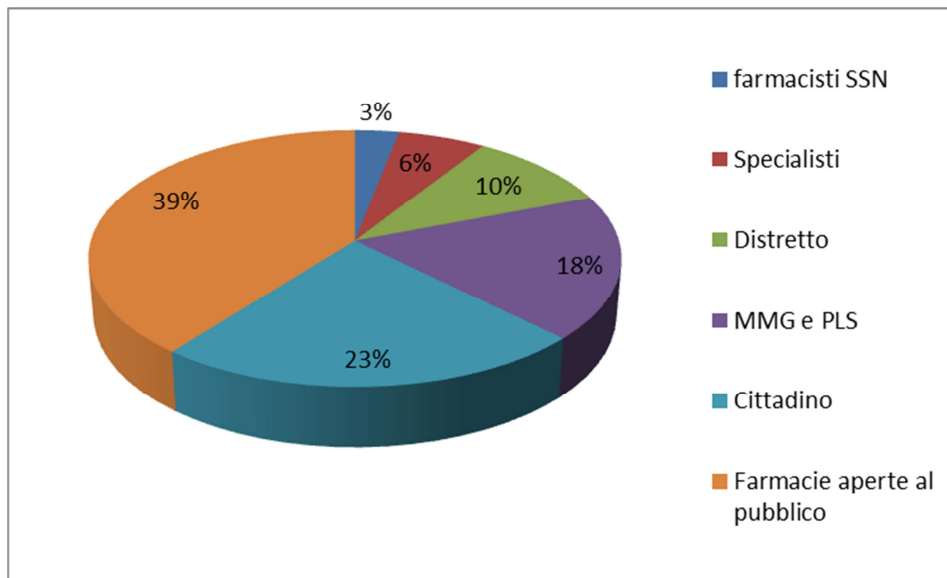
L'informazione sull'assistenza farmaceutica rientra tra le funzioni dei servizi farmaceutici territoriali (SFT). Negli ultimi anni la normativa sulla prescrizione farmaceutica è diventata notevolmente più complessa, rispondendo a regole più stringenti di accesso alle prestazioni dettate dal bisogno di ridurre la prescrizione inappropriata e, di conseguenza, di rendere più sostenibile la spesa farmaceutica.

L'incertezza su come prescrivere un farmaco oppure come rendere accessibile o rimborsabile un determinato trattamento rende essenziale la consultazione del servizio

farmaceutico territoriale da parte degli operatori sanitari e dei cittadini. Per valutare gli aspetti che hanno portato i diversi utenti a porre quesiti a questo servizio, abbiamo valutato l'attività svolta nell'arco di un anno (maggio 2015-maggio 2016).

La tipologia di utenti è rappresentata nella figura 1 e riguarda circa 300 quesiti a carico di farmacisti SSN di altre ULSS oppure aziende ospedaliere (3%) medici specialisti (6%) dei distretti (10%), medici di medicina generale (MMG) oppure dai pediatri di libera scelta (PLS) (18%), direttamente da cittadini (23%) e infine, la parte più cospicua è rappresentata dalle farmacie aperte al pubblico (39%).

Tabella 1: distribuzione dei quesiti per tipo di utenza da maggio 2015 a maggio 2016



### I quesiti per tipo di utenza

#### 1. Le farmacie aperte al pubblico

La maggior parte dei quesiti è stata posta dai farmacisti al pubblico (39%) e ha riguardato soprattutto problemi relativi alla distribuzione per conto -DPC- che ha

generato il 17% dei quesiti, (ad es: paziente non registrato nel sistema oppure paziente non domiciliato nell'ULSS, prodotto non disponibile, ecc). Altri quesiti hanno riguardato medicinali soggetti a piani terapeutico (16%), la normativa relativa alla terapia del dolore (15%) oppure la prescrizione specialistica (10%) (ad es: ricetta

limitativa a carico di determinati specialisti e/o centri autorizzati). L' 11% dei quesiti ha riguardato problemi relativi all'esercizio della farmacia oppure problemi correlati all'assistenza integrativa (AIR). Diversi quesiti sono dovuti da difficoltà all'interpretazione della nota AIFA 75, oppure legati alla prescrizione di prodotti a base di testosterone o di ingenolo mebutato.

## 2. I cittadini

Il motivo principale per cui i pazienti hanno chiesto informazioni ha riguardato problemi di accessibilità al trattamento (farmaci oppure prodotti per assistenza integrativa) nel caso di pazienti fuori ULSS, prescrizioni o piani terapeutici da centri fuori regione, per farmaci non in commercio oppure per prescrizioni off-label, ecc. In alcuni casi si tratta anche di pazienti che si recano all'estero per periodi prolungati e hanno bisogno di farmaci.

Sono altresì frequenti le richieste relative alla rimborsabilità di farmaci senza brevetto, di quelli appartenenti alla lista di trasparenza e per i quali il paziente deve pagare un differenziale di prezzo a volte rilevante, per di più senza alternativa allineata al prezzo di riferimento (es Asacol®). Non è ben chiaro quanto il paziente sia stato informato (dal MMG oppure dal farmacista) dell'esistenza di alternative a minor costo (quando disponibili). Nel 8% dei casi il cittadino chiede informazione su aspetti relativi al profilo di sicurezza di alcuni medicinali.

## 3. I MMG e PLS

Come atteso, i quesiti che i MMG rivolgono ai servizi farmaceutici riguardano aspetti della normativa farmaceutica, sostanzialmente gli stessi dei gruppi precedenti. In questo caso, sembrano profilarsi delle difficoltà relative alla continuità assistenziale (redazione del piano terapeutico da parte dello specialista, prescrizione di farmaci in classe H alla dimissione oppure di farmaci off-label senza la relativa documentazione, prescrizione di farmaci non disponibili in commercio oppure prescrizione di farmaci per malattie rare in

pazienti non registrati nel portale delle malattie rare). Qualunque di queste circostanze, nel caso di pazienti non residenti nell'ULSS oppure in regime STP rende più complesso l'accesso al farmaco. Le disposizioni sulla terapia del dolore, entrate in vigore durante l'anno 2015 sono state oggetto di molti quesiti, probabilmente perché non adeguatamente recepite, oppure di difficile interpretazione. La richiesta d'informazione sulle evidenze di alcuni farmaci è stata limitata (6%). Alcuni quesiti, seppur in numero limitato, hanno fatto rilevare due questioni d'interesse:

- La prima relativa alla richiesta di prescrizione da parte del MMG a pazienti ospedalizzati, apparentemente sollecitata dallo stesso reparto ai familiari a seguito di quella che sembra una erronea interpretazione del Decreto n. 84 del 8 aprile 2015 della Regione Veneto sulle linee di indirizzo regionale per la continuità della prescrizione tra ospedale e territorio e più concretamente sull'utilizzo dei medicinali personali del paziente in regime di ricovero. Tali medicinali sono autorizzati durante il ricovero ma, una volta esauriti, l'approvvigionamento degli stessi deve essere garantito dall'ospedale. In nessun caso il MMG può prescrivere a pazienti ricoverati.
- Sono stati anche rilevati problemi di aggiornamento di alcuni software per la prescrizione dei MMG con informazioni errate riguardo i farmaci (sulla rimborsabilità, ad esempio).

## 4. Farmacisti SSN (di ULSS oppure aziende ospedaliere), medici specialisti, distretti

La valutazione dei singoli quesiti per tipo di utente mostra, nel caso di quesiti posti da colleghi delle altre ULSS o Aziende ospedaliere, da specialisti oppure dai distretti, delle domande ben precise sull'accessibilità al farmaco in circostanze di maggiore complessità (farmaco off-label, carenza di un medicinale, prescrizione per malattia rara, farmaco di distribuzione diretta oppure ospedaliero, accesso all'assistenza integrativa regionale (AIR) per alimenti privi

di glutine oppure per le strisce diagnostiche nel diabete, ecc).

I farmaci sottoposti a ricetta limitativa ripetibile (o non) a carico di determinati specialisti (o centri autorizzati), la richiesta di un piano terapeutico a carico di questi specialisti oppure l'accesso ai farmaci della distribuzione per conto (DPC), in particolare per pazienti di altre ULSS è altresì frequente.

La richiesta circa l'esenzione dal pagamento per farmaci correlati a determinate patologie, normativa di recente modificata, e la sostituibilità tra specialità della lista di trasparenza, sono quesiti comuni. Le domande relative ad informazioni sulle evidenze relative a determinati farmaci ha rappresentato solo l'11% delle richieste da parte dei distretti e il 23% tra gli specialisti.

### **Considerazioni finali**

Attualmente, molti dei nuovi prodotti che arrivano in commercio sono sottoposti a regole di prescrizione stringenti. Infatti,

possono essere prescritti solo da centri autorizzati oppure da determinati specialisti (RNRL), oppure perché l'erogazione del farmaco avviene attraverso canali specifici come la distribuzione per conto, oppure la distribuzione diretta in un centro ospedaliero o distrettuale.

In caso di prescrizioni o piani terapeutici effettuati in centri fuori Regione oppure a cittadini non residenti nel Veneto o nell'ULSS, l'accessibilità al farmaco risulta più complessa e genera spesso una richiesta d'informazioni al SFT. Altrettanto si verifica nel caso di carenza di medicinali. In questi casi, l'ausilio del servizio farmaceutico territoriale è importante per supportare la scelta del prescrittore, per facilitare la dispensazione nel caso del farmacista oppure, per meglio orientare il paziente circa le procedure da seguire per accedere al trattamento.

In ogni caso, la predisposizione di un sito web dove reperire facilmente informazioni sulla prestazione farmaceutica renderebbe più facile la prescrizione e dispensazione dei medicinali.

A Donzelli et al, per Comitato Scientifico Fondazione *Allineare Sanità e Salute*

## INDICAZIONI INTERSOCIETARIE PER L'OSTEOPOROSI Condivise da chi?

Una Commissione composta da rappresentanti di sette Società scientifiche che si occupano di pazienti con osteoporosi ha elaborato un documento per fornire quelle che dichiarano "indicazioni essenziali per un comportamento diagnostico e terapeutico omogeneo e condiviso"<sup>1</sup>. Purtroppo il documento contiene affermazioni che consideriamo molto discutibili, e iniziamo a discuterne tre, concludendo con una considerazione generale.

1.

**1.** Il documento esordisce affermando: *"il primo obiettivo è individuare i soggetti per i quali è più forte l'indicazione al trattamento. Lo strumento ... per identificare i soggetti a rischio elevato di frattura è la nota AIFA 79: se un soggetto risulta incluso nei criteri della nota, il suo rischio di frattura va considerato elevato e ... è sicuramente giustificato il ricorso al trattamento con farmaci"*.

Anzitutto, la nota AIFA è "limitativa", nel senso che chi rientra nei criteri da essa stabiliti **può** essere trattato con farmaci a carico del SSN, ma ciò **non significa** che tutti coloro che vi rientrano siano per definizione "ad alto rischio" e **debbono "sicuramente"** ricevere farmaci.

Ci spieghiamo meglio. La nuova nota AIFA 79 ha ampliato in molte direzioni i possibili destinatari di diagnosi e terapie farmacologiche. Ad es. consente farmaci a carico del SSN, a prescindere dalla densità minerale ossea, per chi abbia diagnosi radiologica di *frattura vertebrale* (anche asintomatica e trovata incidentalmente con una Rx della colonna, come può spesso accadere per fratture di vertebre). È definita "frattura" una **"riduzione ≥20% di almeno una delle altezze vertebrali"**.

Un 20% di riduzione può in effetti indicare, a seguito di ponderato giudizio clinico, il grado più lieve di frattura, ma anche deformazioni di tutt'altra natura: gran parte degli anziani vi rientra! Se quanto **consentito** (non certo **imposto**) dalla Nota 79 fosse applicato alla lettera e in modo sistematico, **i 403.500 italiani in terapia antifratturativa nel 2015** (dati OsMed) **passerebbero a parecchi milioni**.

Ci sono produttori ed erogatori che forzano l'interpretazione della Nota, quasi che nei casi descritti i farmaci fossero *un obbligo*, non solo una

*delle opzioni* legittimate, soggetta a una preventiva e complessiva valutazione clinica.

Il documento delle Società scientifiche ammette che "la maggior parte delle fratture vertebrali è misconosciuta", ma afferma che sarebbe "indicata la loro ricerca con indagini radiografiche del rachide dorsale e lombare", elencando poi condizioni di maggior rischio in cui sarebbero *in particolare* indicate anche in assenza di sintomatologia, come in "tutte le donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni con T-score ≤1,5", cioè in condizione di semplice osteopenia. Si consideri che indagini sulla prevalenza di osteopenia e osteoporosi nella popolazione femminile in Italia (Studio E.S.O.P.O.) mostrano tra 60 e 69 anni una prevalenza di osteopenia+osteoporosi dichiarata che sfiora l'80%! Nelle 70-79enni le donne "normali" sarebbero solo il 14%, mentre la grande maggioranza delle altre (40,3% con osteopenia, 45,7% con osteoporosi) sarebbe candidata a un trattamento farmacologico.

Per inciso, gli specialisti parlano molto di osteoporosi come "malattia", "sottodiagnosticata e sottotrattata". È così se si fa riferimento agli attuali criteri per la diagnosi e la terapia, stabiliti nel 1994 da un gruppo di studio OMS supportato da produttori di farmaci, poi implementati da una task force supportata dall'International Osteoporosis Foundation (IOF) e da altre organizzazioni finanziate da imprese commerciali produttrici di farmaci e tecnologie diagnostiche. Ma non viene il dubbio che tali criteri siano stati troppo ampliati, se fanno definire malate o in carenza l'86% delle ultra70enni?!

**2.** Per quanto riguarda la 25(OH) vitamina D (d'ora in poi vit. D), il documento pone l'"obiettivo da raggiungere" di 30 ng/ml (75nmol/l), stabili nel tempo. Tuttavia sul fabbisogno di vit. D c'è una diatriba tra organismi indipendenti come l'**Institute of Medicine (IOM)** USA, che, dopo una monumentale revisione di letteratura, raccomanda livelli **≥20 ng/ml**, e molte **società scientifiche** e l'industria produttrice, che alzano la raccomandazione a **≥30 ng/ml**, e propongono supplementi per livelli inferiori, definiti *insufficienza*. Ma 3 donne USA su 4 in postmenopausa e la maggior parte della popolazione mondiale hanno livelli <30 ng/ml, e l'indicazione delle Società scientifiche aderenti all'IOF, ecc. favorisce un **gigantesco mercato mondiale**

**dei supplementi** (€ 5 bilioni nel 2013), abbinato a quello delle **misurazioni** (laboratori e produttori di kit di analisi), e dei **latticini/cibi fortificati**<sup>2</sup>

Uno **studio clinico randomizzato controllato in doppio cieco**<sup>3</sup> ha aiutato a chiarire la controversia, assegnando per un anno a 230 donne sessantenni, con livelli basali di 14-27 ng/ml di vit. D, supplementi di vit. D<sub>3</sub> di 800 UI di al giorno, o di 50.000 UI 2 volte al mese, o placebo.

**Obiettivo:** misurare le differenze in assorbimento di calcio (esito primario), BMD, funzione e massa muscolare, punteggio trabecolare e turnover osseo.

**Risultati.** Con 100% di aderenza e abitudini dietetiche costanti, i livelli medi di vit. D sono stati 19 ng/ml con placebo, 28 con la supplementazione *bassa* e 56 con quella *alta*. Il calcio assorbito è stato +1% con l'*alta* e -2% con la *bassa* supplementazione, e -1,3% con placebo.

**Non c'è stata alcuna differenza** in BMD alla colonna lombare, all'anca o total-body, o nel punteggio dell'osso trabecolare, o nei test TUG e STS (tempi: per alzarsi da una sedia, camminare 3 m girarsi e tornare a sedersi; e per alzarsi e risedersi 5 volte da una sedia con braccioli), né nella massa muscolare, nel numero di cadute o di donne cadute, né in questionari di valutazione dello stato di salute, né in ricoveri o fratture. L'ipercalciuria si è verificata 9 volte, di cui 7 con l'*alta* dose di vit. D.

Questo studio supporta dunque la posizione IOM, di considerare adeguati livelli di ~20 ng/ml.

Per altre considerazioni basate sulle prove su: sovradiagnosi e sovratrattamenti, lacune nelle prove su grandi anziane e sui maschi, effetti avversi da diagnosi e terapie, clamorosa sovrastima del rischio individuale di frattura da parte dei pazienti, ma anche di medici di famiglia e specialisti<sup>4</sup>, seri rischi di zoledronato in anziani fragili<sup>5</sup> si rimanda ad altre pubblicazioni<sup>6</sup>. Si fa qui solo riferimento ai problemi di cui al punto seguente, segnalati dal Programma Ermete.

**3.** Il documento contiene, secondo noi, un'errata impostazione metodologica agli esami di laboratorio.

La loro scelta dovrebbe essere basata sulla raccolta di un'anamnesi familiare, remota e recente del paziente, su un esame obiettivo approfondito e sulla sintomatologia per cui la persona si presenta all'osservazione. Da questo

già si dovrebbe riuscire a desumere se ci troviamo di fronte a un'osteoporosi secondaria o meno. Questo perché siamo di fronte a una popolazione over 60 per le donne e over 50 per gli uomini a cui è stata già evidenziata un'osteoporosi e quindi molte delle patologie che possono causare osteoporosi secondaria, secondo la Tabella 1 del documento delle Società scientifiche, dovrebbero essere già note e inquadrare dal punto di vista medico (vedi diabete tipo I e II, tireopatie, uso di certi farmaci, alcolismo, malattie autoimmuni ecc).

Se invece dall'anamnesi o dall'esame obiettivo si avesse il sospetto di una malattia causa di osteoporosi non già evidenziata, la prima prescrizione di esami dovrebbe inserire quelli, **opportunamente mirati**, utili a una ricerca specifica eziologica di osteoporosi secondaria, che in questo caso diventano di I livello: esempio se il paziente riferisce disturbi intestinali non banali, è di I livello richiedere gli anticorpi antitransglutaminasi.

Se l'anamnesi fosse negativa per le patologie/condizioni indicate nella Tabella 1, il I livello (Tabella 2) serve a evidenziare un'ipocalcemia e, se presente, ricercarne le eventuali cause non note. Errore del documento è considerare come I livello il protidogramma che ha come razionale solo l'identificazione di componenti monoclonali nel sospetto di discrasie plasmacellulari. Quindi non fornisce alcuna informazione sullo stato della calcemia.

Se invece il protidogramma è stato inserito per avere notizie sulla distribuzione delle proteine per identificare uno "stato infiammatorio" o una nefropatia per valutare una proteino-dispersione, le prove scientifiche ci dimostrano che uno stato infiammatorio non si evince da un protidogramma e la nefropatia si diagnostica con altri esami. L'immunofissazione indicata come esame di II livello non è un esame diagnostico, ma una tecnica di laboratorio utilizzabile in molti ambiti. Nel caso specifico, gli autori probabilmente intendevano indicare invece la tipizzazione dell'eventuale componente monoclonale (rilevata dal protidogramma), che si può ottenere con le tecniche dell'immunofissazione o della immunosottrazione.

A questo punto si capisce che il test da richiedere non è l'immunofissazione bensì la tipizzazione delle componenti monoclonali. Sarà poi scelta dal laboratorio la tecnica per tipizzare.

Altro errore per una linea guida è indicare il test fosforemia (termine inappropriato di uso comune) quando l'analita da dosare è il fosfato inorganico.

In natura il fosforo non esiste come tale perché è molto instabile e si lega immediatamente all'ossigeno per formare fosfati, presenti in tale forma nel sangue.

Infine, la calcemia totale corretta per l'albuminemia è un artificio per ottenere una stima del calcio libero (lo ione attivo) che qualsiasi laboratorio pubblico italiano può fornire con un emogasanalizzatore come calcio ionizzato, test che invece la Tabella 2 indica come esame di II livello. La calcemia corretta per albuminemia ha scarsa accuratezza e precisione, invece garantite dal dosaggio del calcio ionizzato.

### Considerazione finale

L'Onorevole Gelli ha apprezzato il suddetto coordinamento di più Società Scientifiche nell'elaborazione di linee guida unitarie, definendolo un buon esempio di ciò che si prefigge il Ddl sulla responsabilità professionale, di cui è stato relatore per la Commissione Affari Sociali della Camera.

In particolare la versione originaria di Gelli (in un articolo che Senato e Parlamento ci auguriamo vogliano rettificare) escludeva colpa grave se il sanitario «si è attenuto alle buone pratiche e linee guida adottate dalle Società scientifiche» ... iscritte in elenco del Ministero Salute.

Tale delega anomala attribuirebbe alle Società scientifiche (escludendo tutti gli altri attori!) la titolarità per legge di stabilire ciò cui tutti i sanitari si dovranno attenere per non rischiare.

Il documento intersocietario per l'Osteoporosi dà un'idea di dove si potrebbe andare a finire, se quella versione venisse confermata. Tra l'altro, la dichiarata aspettativa di "recuperare 10 miliardi di Euro di medicina difensiva" sarebbe illusoria, dato che solo nell'esempio citato, qualora applicato sul serio, la spesa per farmaci e tecnologie aumenterebbe di almeno un ordine di grandezza, senza alcuna valida prova che i benefici nella riduzione di fratture non sarebbero sovrastati dagli effetti avversi di terapie croniche, spalmati su molti milioni di persone, di cui solo una piccola minoranza avrebbe vantaggi.

La nostra proposta è nota:

le **Società scientifiche non possono essere uniche né prime titolari della formulazione di Linee Guida/raccomandazioni per i sanitari italiani**, a maggior ragione per chi opera nel SSN.

**Linee Guida nazionali andrebbero progressivamente elaborate da un Sistema Nazionale Linee Guida, coordinato da pubbliche istituzioni.** Inoltre:

- tali linee guida dovrebbero aver valore di orientamento culturale più che normativo (pur potendo essere utili riferimenti nel contenzioso)
- i gruppi di lavoro per formularle, **coordinati sin dall'inizio da Pubbliche Istituzioni**, dovrebbero comprendere esponenti delle Società scientifiche, degli Ordini, metodologi con esperienza di Linee Guida, esperti di valutazioni comparative di interventi sanitari, rappresentanze di pazienti, tutti tenuti a dichiarare le proprie relazioni finanziarie, inclusi dirigenti di sanità pubblica in grado di entrar nel merito di valutazioni di efficacia e costo-efficacia, e responsabilità personale verso il datore pubblico di lavoro di esplicitarne l'impatto previsto sui costi del SSN (mentre è evidente che non avrebbero la stessa credibilità dichiarazioni sui "sicuri risparmi" rilasciate da esponenti di Società scientifiche con chiari conflitti d'interesse\*)
- infine, ma **IMPORTANTISSIMO**, le bozze andrebbero **aperte a contributi /commenti pubblici** prima di adozioni formali (come fanno in altri paesi: è il caso del NICE, dell'USPSTF, ecc.), che le arricchiscano e favoriscano la condivisione, oltre a consentire di evidenziare e correggere errori sfuggiti al gruppo di lavoro.
- \* chi avesse ancora dubbi, dopo la ricerca sui siti di tutte le Società scientifiche italiane iscritte alla FISM comparsa sul BMJ (<http://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e011124.full>), può dare un'occhiata a quelli delle Società coinvolte nella Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi, per verificare la presenza di tutti o parte dei tre indicatori di conflitto di interessi considerati nella ricerca pubblicata dal BMJ...

**Per il Consiglio Direttivo e il Comitato Scientifico della Fondazione Allineare Sanità e Salute**

*Alberto Donzelli, Alberto Aronica, Alessandro Battaglia, Franco Berrino, Antonio Bonaldi, Gianfranco Domenighetti, Giuseppe Fattori, Paolo Longoni, Andrea Mangiagalli, Giulio Mariani, Luca Mascitelli, Alessandro Nobili, Alberto Nova, Gianfranco Porcile, Luisa Ronchi*

**Per Ermete – Regione Veneto**

*Alessandro Camerotto, Vincenza Truppo*

**Emilio Maestri**

*Responsabile Endocrinologia Guastalla AUSL Reggio Emilia e coautore di “Vitamina D per la pratica”.  
Pacchetti Informativi sui Farmaci 2015;2:1-8, e dei precedenti Pacchetti informativi sull’Osteoporosi  
Regione Emilia-Romagna*

Testo condiviso anche da:

**Roberto Iovine**

*Direttore UOC Medicina Riabilitativa AUSL di Bologna  
Coord. Sezione Evidence-based Rehabilitation della Soc.It.Medicina Fisica e Riabilitazione*

**Vittorio Caimi**

*Presidente CSERMeG, a nome del Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale*

**Ernesto Mola**

*Presidente WONCA Italia, Coordinamento Italiano delle Società Scientifiche aderenti a WONCA*

**Piergiorgio Duca**

*Presidente, a nome di Medicina Democratica*

**Adriano Cattaneo**

*a nome del Gruppo NoGrazie*

**Roberto Romizi**

*Presidente di ISDE Italia (Associazione Medici per l’Ambiente)*

**Riferimenti bibliografici**

1. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7573393.pdf>
2. Grey A et al. BMJ 2015; 351:h3170
3. Hansen KE et al. JAMA Intern Med 2015
4. Douglas F et al. Osteoporos Int 2012; 23:2135
5. Greenspan SL et al. JAMA Intern Med 2015; 175:913
6. *Pillole di buona pratica clinica* 2015; 126-127

MR Luppino

Farmacista,  
Azienda  
ULSS 20,  
Verona.

## TERATOGENESI

**Antiepilettici**

**Valproato**

*Tutte le specialità e gli equivalenti*

Classe A, classe H OSP

Con **Nota Informativa Importante** dello scorso maggio, l'AIFA ha ricordato agli operatori sanitari i **rischi, dose-dipendenti, di esito anormale della gravidanza nelle donne in età fertile che assumono valproato**, in ragione dei quali il farmaco non deve essere prescritto per il trattamento dell'epilessia o del disturbo bipolare, tranne nei casi in cui altre opzioni terapeutiche abbiano dimostrato l'inefficacia o la mancata tollerabilità<sup>1</sup>. Nel caso in cui sia comunque necessario prescrivere il trattamento con valproato in questa fascia della popolazione, va utilizzato un efficace metodo contraccettivo<sup>1</sup>.

L'Agenzia ha evidenziato che **la frequenza di malformazioni congenite nei bambini nati da madri esposte al farmaco durante la gravidanza è di circa il 10% quando il valproato viene assunto in monoterapia ma aumenta fino al 30% quando il farmaco viene utilizzato in associazione ad altri antiepilettici**.

Gli ultimi dati diffusi dall'AIFA hanno rilevato che tra i bambini esposti in utero al valproato circa il 30-40% sviluppa un **ritardo psico-motorio** dopo la nascita. Inoltre, l'esposizione al farmaco determina un incremento di circa 3 volte del rischio di sviluppare un **disturbo dello spettro autistico** e di circa 5 volte di un **autismo infantile**, ed aumenta la probabilità di manifestare un disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività (**ADHD**)<sup>1</sup>.

Alla Nota Informativa, è stato allegato del materiale informativo rivolto sia agli operatori sanitari sia ai pazienti nonché la "carta per il paziente" da consegnare alla paziente al momento della prescrizione e della dispensazione del farmaco<sup>1</sup>.

1. AIFA, Nota Informativa Importante Maggio 2016 [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it) (accesso del 29/07/2016).

## AGGIORNAMENTO PROFILO DI SICUREZZA

**Fluorochinoloni**

**Ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina**

*Tutte le specialità e gli equivalenti*

Classe A, classe H OSP

La FDA ha recentemente aggiornato le informazioni presenti sui foglietti illustrativi di tutti i principi attivi appartenenti alla classe dei **fluorochinoloni**, sia in **formulazione orale che iniettabile**, che **risultano associati a reazioni avverse gravi, disabilitanti e potenzialmente permanenti, a carico di tendini, muscoli, articolazioni, sistema nervoso centrale e periferico**<sup>1</sup>. Tra le informazioni già presenti all'interno dei foglietti illustrativi, le seguenti reazioni avverse erano già state messe in evidenza dalla FDA sotto forma di **boxed warning**: tendinite, rottura del tendine, peggioramento della miastenia gravis, effetti sul sistema nervoso e neuropatia periferica potenzialmente irreversibile. **L'Agenzia ha, pertanto, stabilito che la terapia con i fluorochinoloni per le tre indicazioni - sinusite acuta batterica, esacerbazione acuta batterica della bronchite cronica e infezioni urinarie non complicate - debba essere considerata come ultima opzione** di trattamento poiché i rischi cui espongono i fluorochinoloni superano i benefici<sup>1</sup>.

Nel caso di infezioni batteriche sensibili a questa classe terapeutica, come la polmonite oppure infezioni addominali, secondo la FDA il rapporto beneficio/rischio di questi antibiotici rimane, invece, positivo<sup>1</sup>.

L'azione regolatoria implementata dalla FDA si è basata sulla revisione degli studi clinici vs placebo condotti in pazienti affetti dalle patologie per le quali è stato ristretto l'impiego dei fluorochinoloni e sull'analisi delle segnalazioni post-marketing presenti nel database statunitense. I **dati riportati dalla FDA** si riferiscono alle sole segnalazioni pervenute all'Agenzia nel range temporale novembre 1997-maggio 2015, nelle quali l'indicazione d'uso dei fluorochinoloni era, appunto, sinusite acuta batterica o esacerbazione acuta batterica della bronchite cronica o infezioni urinarie non complicate.

In totale sono state documentate 178 segnalazioni riferite a pazienti senza patologie concomitanti che hanno sviluppato una o più reazioni avverse a livello del sistema muscolo-scheletrico (**tendinite, rottura del tendine, dolore/debolezza delle articolazioni e dei muscoli**) e del sistema nervoso periferico o centrale (**ansia, depressione, allucinazioni pensieri suicidari, confusione**)<sup>1</sup>.

Nel 74% dei casi si trattava di pazienti tra i 39 e i 59 anni di età, la durata media delle reazioni avverse è stata di 14 mesi, e il dolore nel lungo termine è stato il sintomo più comunemente riportato, nel 97% dei casi associato a reazioni avverse di tipo muscolo-scheletrico<sup>1</sup>.

La **revisione da parte dell'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) delle segnalazioni pervenute nel 2015** alla FDA, elaborate in funzione della persistenza della reazione avversa, ha evidenziato che per i due fluorochinoloni levofloxacina e ciprofloxacina è stato riportato il maggior numero di segnalazioni, 489 casi per la levofloxacina e 366 casi per la ciprofloxacina<sup>2</sup>. Le reazioni avverse maggiormente segnalate erano disturbi articolari, muscolari e tendinei ai quali erano associati dolore alle estremità (200 segnalazioni), dolore aspecifico (n=162) e dolore tendineo (n=119); nel 65% dei casi la reazione è stata considerata disabilitante da parte del paziente<sup>2</sup>.

Accanto alla revisione sul profilo generale di sicurezza dei fluorochinoloni effettuata dalla FDA, **l'Agenzia canadese, ha recentemente concluso la sua revisione in merito** ad uno specifico grave evento avverso, il **distacco di retina**, ed ha evidenziato che la correlazione tra questa reazione avversa e l'uso dei fluorochinoloni per via orale non può essere esclusa<sup>3</sup>.

1. FDA Drug Safety Communication, July 26, 2016. FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accesso del 29/07/2016).

2. ISMP, June 2016 – Data from 2015 Q4. Annual report issue. [www.ismp.org](http://www.ismp.org) (accesso del 29.07.2016).

3. Health Canada January 8, 2016. Summary safety review – Oral fluoroquinolones – Assessing the potential risk of retinal detachment. [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (accesso del 29.07.2016).

## POTENZIALE RISCHIO DI AMPUTAZIONE

### Ipoglicemizzanti

#### Canaglifozin, Canaglifozin/metformina

Invokana®/JANSSEN CILAG

Vokanamet®/JANSSEN CILAG

#### Dapaglifozin, Dapaglifozin/metformina

Forxiga®/ASTRA ZENECA

Xigduo®/ASTRA ZENECA

#### Empaglifozin

Jardiance®/BOEHRINGER INGELHEIM

Classe A PHT

**Il 15 aprile scorso, l'EMA ha comunicato di avere iniziato, su richiesta della Commissione Europea, una revisione sul canaglifozin**, uno degli esponenti della classe terapeutica degli ipoglicemizzanti orali che inibiscono il trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), **ed il potenziale rischio di amputazione degli arti inferiori e delle estremità, soprattutto delle dita dei piedi**, osservato con il farmaco durante alcuni studi clinici in corso (CANVAS e CANVAS-R)<sup>1,2</sup>. Questa comunicazione è stata aggiornata dall'EMA lo scorso luglio rendendo noto che **la revisione è stata estesa anche agli altri principi attivi** che fanno parte della classe degli SGLT2, dapaglifozin ed empaglifozin, e che l'esito della revisione è atteso entro marzo del 2017<sup>3,4</sup>.

Quasi contemporaneamente all'EMA, anche la FDA ha pubblicato un *alert* in merito<sup>5</sup>. I dati riportati dalle due Agenzie regolatorie sono relativi allo studio CANVAS (*Canaglifozin Cardiovascular Assessment Study*), condotto su circa 4.300 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare randomizzati a canaglifozin (100 mg/die oppure 300 mg/die) o a placebo, seguiti per 4,5 anni in media<sup>1-5</sup>. **Da quanto comunicato dalla FDA, il rischio di amputazioni agli arti inferiori osservato nello studio CANVAS è stato di circa il doppio nei pazienti trattati con il canaglifozin (entrambi i dosaggi) rispetto al braccio placebo**<sup>5</sup>.

Un'analisi ad interim ad un anno ha mostrato che l'incidenza di amputazione degli arti inferiori osservata nello studio era pari a 7 su 1.000 pazienti-anno con canaglifozin 100 mg/die, a 5 su 1.000 pazienti-anno con canaglifozin 300 mg/die rispetto a 3 su 1.000 pazienti-anno con placebo<sup>1,2,5</sup>. L'incremento del rischio di amputazione è risultato indipendente da altri fattori di rischio e, in termini assoluti, è stato maggiore nei pazienti con precedenti amputazioni, con vasculopatie periferiche o con neuropatie<sup>6</sup>.

Un secondo studio in corso, il CANVAS-R, simile al primo ma con un follow-up medio di 9 mesi, ha mostrato un'incidenza di amputazioni pari a 7 su 1.000 pazienti-anno con canaglifozin rispetto a 5 su 1.000 pazienti-anno con placebo, con una differenza non statisticamente significativa tra i gruppi<sup>1-3,5</sup>.

**Il possibile meccanismo alla base dell'insorgenza di questi eventi è ancora sconosciuto**, tuttavia le Agenzie regolatorie ritengono che **la disidratazione con riduzione del volume plasmatico possa incrementarne il rischio** e formulano delle raccomandazioni rivolte agli operatori sanitari:

- 1) sospendere il trattamento in caso di complicanze significative (es. ulcere cutanee alle estremità, osteomielite, cancrena), almeno fino alla risoluzione della condizione, e poi stretto monitoraggio;
- 2) monitorare i pazienti con fattori di rischio (es. precedenti amputazioni, vasculopatie periferiche o neuropatie) e con segni di disidratazione o perdita di sali;
- 3) raccomandare ai pazienti di seguire una routinaria cura preventiva del piede ed incoraggiarli ad idratarsi<sup>2,6</sup>.

In riferimento allo studio CANVAS, oltre all'incremento dell'incidenza di amputazioni alle estremità degli arti inferiori tra i trattati con il canaglifozin, **l'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) ha rilevato un secondo segnale, l'aumento del rischio di fratture** con il farmaco rispetto al placebo (4% vs 2,6%), evento avverso già evidenziato dalla FDA circa un anno fa (*cfr InfoFarma 6/2015, pag. 24*)<sup>7</sup>.

**Il rischio di fratture appare coerente con la riduzione della densità minerale ossea e l'aumento del turnover osseo imputabile al canaglifozin**<sup>7</sup>.

1. EMA, Press release 15 April 2016. EMA reviews diabetes medicine canaglifozin. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 29/07/2016).

2. AIFA, Nota Informativa Importante 2 maggio 2016. [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it) (accesso del 29/07/2016).

3. EMA, Press release 08 July 2016. EMA reviews diabetes medicine canaglifozin. Update of 8 July 2016. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 29/07/2016).

4. Addendum to notification to the PRAC/EMA secretariat of a referral under article 20 of regulation (EC) 726/2004 (procedure number EMEA/H/A-20/1442). [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (accesso del 29/07/2016).

5. FDA Drug Safety Communication, May 18, 2016. Interim clinical trial results find increased risk of leg and foot amputations, mostly affecting the toes, with the diabetes medicine canaglifozin (Invokana, Invokamet); FDA to investigate. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accesso del 29/07/2016).

6. Drug Safety Update, 15 June 2016. Canaglifozin (Invokana, Vokanamet): signal of increased risk of lower extremity amputations observed in trial in high cardiovascular risk patients. [www.gov.uk](http://www.gov.uk) (accesso del 29/07/2016).

7. ISMP, June 2016 – Data from 2015 Q4. Annual report issue. [www.ismp.org](http://www.ismp.org) (accesso del 29.07.2016).

## POTENZIALE RISCHIO DI DANNO RENALE ACUTO

### Ipoglicemizzanti

#### Canaglifozin, Canaglifozin/metformina

Invokana®/JANSSEN CILAG

Vokanamet®/JANSSEN CILAG

#### Dapaglifozin, Dapaglifozin/metformina

Forxiga®/ASTRA ZENECA

Xigduo®/ASTRA ZENECA

### Classe A PHT

Il 16 giugno scorso, **la FDA**, sulla base di segnalazioni post-marketing statunitensi, **ha pubblicato un comunicato relativo al rischio di danno renale acuto correlabile a canaglifozin ed a dapaglifozin** i cui foglietti illustrativi sono stati aggiornati con le nuove informazioni<sup>1</sup>. L'interrogazione del **database di farmacovigilanza della FDA** relativa al periodo marzo 2013-ottobre 2015 ha rilevato **101 casi di danno renale acuto, sufficientemente documentati da confermare la diagnosi e da dimostrare la correlazione temporale con il canaglifozin (73 pazienti) e con il dapaglifozin (28 pazienti)**<sup>1</sup>.

Sul totale delle 101 segnalazioni (età mediana dei pazienti 57 anni), in 96 casi il danno renale acuto ha determinato l'ospedalizzazione ed in 22 casi l'accesso in terapia intensiva. Tra le 96 ospedalizzazioni, gli esiti fatali sono stati quattro, due dei quali per cause cardiache. Sul totale dei report, in 10 casi era stata riportata l'anamnesi di insufficienza renale cronica. In seguito all'insorgenza della reazione avversa, la terapia è stata sospesa in 78 casi, dei quali in 56 è stato evidenziato il miglioramento dei sintomi, in 11 la loro mancata risoluzione (tra i quali i quattro decessi sopra riportati) ed in 3 casi una risoluzione con postumi<sup>1</sup>.

1. FDA Drug Safety Communication, June 14, 2016. FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canaglifozin (Invokana, Invokamet) and dapaglifozin (Farxiga, Xigduo XR). [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (accesso del 29/07/2016).

F Schievenin  
Farmacista  
ULSS 2 Feltre

## SINTESI NORMATIVA IN AMBITO SANITARIO G.U. e Normativa regionale dal 16.04.2016 al 05.08.2016

### NORMATIVA NAZIONALE e REGIONALE

#### Legge 648/96

- A partire dal 19.04.2016 il medicinale **nivolumab** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96. L'esclusione è avvenuta a seguito della definizione del regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale Opdivo®, contenente nivolumab, per la stessa indicazione terapeutica che ne aveva determinato l'inserimento che è "trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti".
- A partire dal 23.04.2016 il medicinale **alteplase (Actilyse®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione terapeutica "trattamento dei pazienti con ictus ischemico acuto di età superiore agli 80 anni".
- A partire dal 23.04.2016 il medicinale **dexrazoxano (Cardioxane®)** è **inserito** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione terapeutica "trattamento dello stravasamento di antracicline negli adulti".
- A partire dal 24.04.2016 è **prorogato l'inserimento** del medicinale **afamelanotide** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione terapeutica "trattamento della Protoporfiria Eritropoietica (EPP)".
- A partire dal 07.05.2016 il medicinale **chetoconazolo** è **escluso** dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96. L'esclusione è avvenuta a seguito della riclassificazione del medicinale Ketoconazole HRA per la stessa indicazione terapeutica che ne aveva determinato l'inserimento che è "trattamento della sindrome di Cushing endogena in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni".
- A partire dal 23.06.2016 è **prorogato l'inserimento** del medicinale **Atgam® (siero antilinfocitario di cavallo)** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione terapeutica "terapia dell'aplasia midollare acquisita, anche denominata anemia aplastica, dopo fallimento di trattamento con siero antilinfocitario di coniglio (Thymoglobuline®)".

- 
- *Determina del 05.04.2016 in G.U. n. 90 del 18.04.2016*
  - *Determina del 11.04.2016 in in G.U. n. 94 del 22.04.2016*
  - *Determina del 14.04.2016 in G.U. n. 95 del 23.04.2016*
  - *Determina del 06.05.2016 in G.U. n. 109 del 11.05.2016*
  - *Determina del 16.06.2016 in G.U. n. 144 del 22.06.2016*

#### Centri regionali autorizzati alla prescrizione di medicinali

- Sono stati individuati** i Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di alcuni farmaci.
- **Nintedanib (Ofev®)** indicato negli adulti per il trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF): ULSS 6, ULSS 9, ULSS 12, AOU di Padova AOU di Verona;
  - **Nivolumab (Opdivo®)** per il trattamento in monoterapia del melanoma metastatico avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti: ULSS 1, ULSS 6, ULSS 9, ULSS 12, ULSS 18, AOU di Verona, IRCCS IOV;
  - **Nivolumab (Opdivo®)** per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule squamoso localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti: ULSS 1, ULSS 6, ULSS 9, ULSS 12, ULSS 18, AOU di Verona, IRCCS IOV;
  - **Enzalutamide (Xtandi®)** per il trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, asintomatici o lievemente sintomatici dopo fallimento terapeutico della terapia di deprivazione androgenetica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata: tutte le UU.OO. di Oncologia delle Strutture sanitarie della Regione del Veneto;
  - **Vedolizumab (Entyvio®)** per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno

perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del TNF $\alpha$ ; e per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del TNF $\alpha$ : Centri Prescrittori già autorizzati alla prescrizione dei farmaci biologici – area gastroenterologia (malattie infiammatorie croniche intestinali) – nel paziente adulto;

- **Farmaci soggetti a Registro di monitoraggio AIFA dell'area oncoematologica e attivazione della rete dei Centri Regionali autorizzati.** La rete prescrittiva è organizzata su due livelli e comprende i **Centri di riferimento sovra aziendali** e i **Centri periferici**. Sono Centri di riferimento sovra aziendali i seguenti: UOC Ematologia ULSS 9 (Treviso) per le province di Treviso e Belluno, UOC Ematologia ULSS 6 (Vicenza) per la provincia di Vicenza, UOC Ematologia ULSS 12 (Mestre) per la provincia di Venezia, UOC Ematologia AO Padova per la provincia di Padova, UOC Ematologia AOUI Verona per le province di Verona e Rovigo. I Centri periferici sono rappresentati dalle UO di Ematologia periferiche;
- **Aflibercept (Eylea®)** indicato per il trattamento negli adulti di compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale): tutte le U.O. di Oculistica delle Strutture sanitarie della Regione del Veneto;
- **Pembrolizumab (Keytruda®)** per il trattamento in monoterapia del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti: ULSS 1, ULSS 6, ULSS 9, ULSS 12, ULSS 18, AOUI di Verona, IRCCS IOV;
- **Olaparib (Lynparza®)** indicato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, BRCA-mutato, che rispondono alla chemioterapia a base di platino: ULSS 1, ULSS 6, ULSS 9, ULSS 12, ULSS 18, AOUI di Verona, IRCCS IOV;
- **Nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) per il trattamento dell'Epatite C cronica (integrazione Centri Autorizzati):** risultano aggiunti l'UOC Gastroenterologia dell'ULSS 8 (Castelfranco Veneto) e l'Ambulatorio multidisciplinare integrato tra le UU.OO. di Gastroenterologia (Dolo), Medicina (Dolo) e

Medicina (Mirano) dell'ULSS 13;

- **Farmaci con Nota AIFA e/o Piano**

**Terapeutico:** integrazione dell'elenco dei centri prescrittori per alcuni farmaci, individuazione dei centri prescrittori per i nuovi farmaci e revisione dell'elenco dei centri privati autorizzati alla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)

- 
- Decreto n. 41 del 05.05.2016
  - Decreto n. 42 del 05.05.2016
  - Decreto n. 43 del 05.05.2016
  - Decreto n. 44 del 05.05.2016
  - Decreto n. 46 del 11.05.2016
  - Decreto n. 48 del 17.05.2016
  - Decreto n. 50 del 08.06.2016
  - Decreto n. 51 del 08.06.2016
  - Decreto n. 52 del 08.06.2016
  - Decreto n. 60 del 22.06.2016
  - DGR n. 1121 del 29.06.2016 in BUR n. 68 del 15.07.2016

**Divieto di prescrizione e somministrazione di preparazioni magistrali contenenti il farmaco Cloralio Idrato**

Dal 16.07.2016 è fatto **divieto ai medici di prescrivere e somministrare** preparazioni magistrali contenenti il principio attivo **cloralio idrato** e ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali contenenti il predetto principio attivo.

Le motivazioni sono rappresentate dalla **sospetta cancerogenicità** e dalla presenza di **valide e più sicure alternative**.

- 
- Decreto del 30.06.2016 in G.U. n. 165 del 16.07.2016

**Linee di indirizzo regionale per l'impiego delle gonadotropine nella procreazione medicalmente assistita**

Il documento, approvato dalla CTRF nella seduta del 11.02.2016, ha come obiettivo quello di fornire **indicazioni sulle tecniche di PMA e su un utilizzo razionale e corretto delle gonadotropine** supportando lo specialista all'atto della prescrizione.

- 
- Decreto del Direttore Generale dell'area Sanità e Sociale n. 34 del 13.04.2016 in Bur n. 41 del 06.05.2016

**Linee di indirizzo regionali per l'impiego dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta nella terapia dell'epatite C cronica – aggiornamento a febbraio 2016**

Il documento, licenziato dalla CTRF nella seduta del 11.02.2016, **aggiorna le linee di indirizzo** con riferimento al **paragrafo 5 “Schemi terapeutici e prezzi dei DAA”**, alla luce delle nuove evidenze rese disponibili, delle nuove linee guida dell'Associazione Italiana Studio Fegato, delle variazioni dei prezzi di detti farmaci.

*- Decreto del Direttore Generale dell'area Sanità e Sociale n. 35 del 13.04.2016 in Bur n. 41 del 06.05.2016*

**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nel paziente adulto affetto da infezione HIV/AIDS nella Regione Veneto**

Il documento **aggiorna il PDTA** alla luce delle nuove entità terapeutiche disponibili, delle evidenze emerse successivamente alla stesura del precedente documento, del recente aggiornamento delle linee guida prodotte dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali in collaborazione con il Ministero della Salute e della variazione dei prezzi di alcuni farmaci antiretrovirali.

Con il Provvedimento è stato anche **aggiornato l'elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione e dispensazione dei farmaci antiretrovirali**, ai quali si conferma l'incarico di mettere in atto controlli sulla distribuzione dei farmaci antiretrovirali, affinché vengano **erogati farmaci sufficienti a soddisfare un fabbisogno massimo di 60 giorni di terapia**.

*Decreto del Direttore Generale dell'area Sanità e Sociale n. 55 del 08.06.2016*

### **ALIROCUMAB (PRALUENT®)**

**CODICE ATC:** C10, sostanze modificatrici dei lipidi  
**PRALUENT®** - Sanofi Spa

2 pen 75 mg 1 ml € 1272,00 (PVP);

2 pen 150 mg 1 ml € 1272,00 (PVP);

**Classificazione:** CLASSE CN; Tipo di ricetta: Rnrl, ricetta limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (cardiologo, endocrinologo, internista).

**Data dell'autorizzazione europea:** 29/09/2015 (procedura centralizzata) **Data AIC:** 07/03/2016

**Indicazione:** Alirocumab è indicato in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione con una statina o una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti non in grado di raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL con la dose massima tollerata di statine
- in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

**Posologia e modalità di somministrazione:**

La dose iniziale abituale di alirocumab è 75 mg, somministrata **per via sottocutanea** una volta ogni 2 settimane. I pazienti che richiedono una riduzione maggiore del C-LDL (>60%) possono iniziare con una dose di 150 mg, somministrata per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane. La dose di alirocumab può essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente, l'obiettivo della terapia e la risposta. I pazienti devono essere trattati con la dose minima necessaria per ottenere la riduzione di C-LDL desiderata<sup>1,2</sup>.

### **IL NOSTRO GIUDIZIO:**

Come per Evolocumab, mancano dati sul reale beneficio clinico di questo farmaco nella riduzione del rischio cardiovascolare e sulla sicurezza a lungo termine. In particolare l'immunogenicità, gli effetti avversi a livello oftalmico, i disturbi neurocognitivi, e in generale sugli effetti a lungo termine di livelli molto bassi di LDL-c.

### **PUNTI CHIAVE**

- Alirocumab è il secondo anticorpo monoclonale che inibisce la proteina PCSK-9, responsabile della degradazione del recettore delle LDL a

livello epatico. L'anticorpo monoclonale si lega alla proteina PCSK-9 impedendole d'interagire con il complesso LDL-recettore. Ne consegue un aumento dei livelli epatici dei recettori LDL e una diminuzione dei suoi livelli circolanti. Indicato nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, sia in monoterapia che in associazione a farmaci ipolipemizzanti. A differenza del primo anticorpo di questa classe, evolocumab, alirocumab non ha l'indicazione nell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

- L'efficacia e la sicurezza di alirocumab è stata valutata in 10 RCT di fase 3 (in terapia combinata con statina; in monoterapia o in associazione con ezetimibe) della durata di 24-104 settimane sia in monoterapia, sia in associazione a statine e/o altri farmaci ipolipemizzanti in pazienti con ipercolesterolemia non familiare o familiare eterozigote o con dislipidemia mista. Nella maggior parte degli studi, alirocumab è stato somministrato al dosaggio più basso ma, se il target di LDL-C non veniva raggiunto all'ottava settimana, il dosaggio veniva raddoppiato a partire dalla 12° settimana
- Lo scopo degli studi era quello di dimostrare la superiorità di alirocumab in associazione con statine e/o altri farmaci ipolipemizzanti versus placebo e versus ezetimibe, nella riduzione del colesterolo LDL alla 24° settimana rispetto al baseline. Alirocumab ha ridotto i trigliceridi e aumentato il colesterolo HDL e l'apolipoproteina (Apo A-1) rispetto al placebo. L'effetto ipolipemizzante è stato osservato entro 15 giorni dopo la prima dose e ha raggiunto l'effetto massimo dopo circa 4 settimane.
- Alirocumab alla 24° settimana ha ridotto l'LDL-C tra il 39% e il 62% rispetto al placebo mentre, rispetto all'ezetimibe come controllo attivo, la riduzione è stata del 24-36%. Non sono stati effettuati studi su outcome clinici per valutare la riduzione del rischio cardiovascolare.
- Gli eventi avversi più comuni che si sono verificati con maggior frequenza nel gruppo trattato rispetto al placebo sono stati: reazioni al sito di iniezione (6.7% alirocumab vs 4.8% placebo), influenza (5.7% vs 4.6%), mialgia (4.2% vs 3.4%), spasmi muscolari (3.1% vs 2.4%), contusioni e dolore muscoloscheletrico (2.1% vs 1.6%).

- **Gli eventi avversi di natura allergica sono stati riportati con maggior frequenza nei trattati con alirocumab (8.6%) rispetto con il placebo (7.8%). Lo sviluppo di anticorpi anti-alirocumab è stato riscontrato nel 4.8% dei trattati rispetto allo 0.6% nel gruppo controllo.**
- **Nello studio a lungo termine (ODYSSEY LONG TERM)<sup>3</sup>, in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, la percentuale di eventi avversi cardiovascolari nel braccio trattato con alirocumab (4.6%) è stata inferiore rispetto al placebo (5.1%).**
- **Nei pazienti trattati con alirocumab è stata riscontrata una percentuale superiore di eventi avversi a livello oftalmologico (2.9% vs 1.9%) e, come nel caso di evolocumab, un incremento di eventi avversi di tipo neurocognitivi (amnesia, disturbi nella memoria e stato confusionale) (1.2% vs 0.5%)<sup>3</sup>.**
- **15 studi già in corso valuteranno la sicurezza di alirocumab a lungo termine. Altri 4 studi, non ancora iniziati prendono in considerazione, tra altri outcome, l'impatto clinico dei bassi livelli di LDL-c e i potenziali effetti neurocognitivi del farmaco. I risultati sono attesi a fine 2022.**

#### **COSTO MENSILE**

In attesa della riclassificazione del prodotto, attualmente in classe CNN, il costo della terapia con alirocumab è di 1.272.00€ (PVP) per entrambi i dosaggi ogni 4 settimane. Evolocumab, anch'esso in classe CNN, col dosaggio di 140 mg ogni 2 settimane il prezzo è 1.272.48 € (PVP) mentre al dosaggio di 420 mg ogni 4 settimane il prezzo sale a 1.908,72 € (PVP).

#### **REGIONE VENETO: DOCUMENTO DI HTA**

In attesa della pubblicazione dei risultati sulla riduzione degli eventi cardiovascolari associati all'utilizzo degli inibitori della PCSK9 da parte dell'AIFA, il documento di HTA della Regione Veneto<sup>4</sup> ha valutato le evidenze relative ai due anticorpi monoclonali, individuando i pazienti che potrebbero beneficiare di tali trattamenti.

Pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote a rischio cardiovascolare alto o molto alto oppure affetti da ipercolesterolemia non familiare a rischio cardiovascolare molto alto con valori di C-LDL che si discostano di almeno il 30% dal valore target nonostante:

a) un trattamento di I linea alla più alta dose tollerata di statina per un periodo di almeno 6 mesi ricorrendo ad una statina ad alta potenza (atorvastatina >40 mg o rosuvastatina >20 mg) nel caso in cui non si raggiungesse il target terapeutico o fosse richiesto un abbassamento >50% per raggiungere il valore di C- LDL target;

b) l'associazione della statina ad alta dose con ezetimibe come terapia di II linea o, in caso di intolleranza o controindicazione alle statine, l'impiego di ezetimibe in monoterapia;

c) l'aderenza al trattamento somministrato per un periodo continuativo di almeno 6 mesi<sup>4</sup>.

#### **VISTO DAGLI ALTRI:**

##### **Arznei-Telegramm (Germania)**

*Come per l'evolocumab, mancano forti evidenze di efficacia clinica e mancano dati sulla sicurezza a lungo termine<sup>5</sup>.*

##### **La revue prescrire (Francia)**

*L'efficacia di alirocumab non è stata dimostrata su criteri clinici. Gli effetti avversi a lungo termine e i rischi associati a una forte diminuzione di colesterolo LDL sono poco conosciuti in un farmaco destinato ad uso cronico. Non apporta niente di nuovo<sup>6</sup>*

#### **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:**

1. Scheda Tecnica, AIFA (31-03-2016).
2. EPAR- Public assessment report (31-03-2016)
3. N. Eng. J. Med., 2015, 372:1489-1499.
4. Documento di HTA - Proposta per un accesso controllato al mercato dei nuovi anticorpi monoclonali per la cura dell'ipercolesterolemia primaria, www.cruf.veneto.it, Maggio 2016
5. Arznei-telegramm, 2016, 47:1-2.
6. La revue Prescrire. 2016, 36 (391):331-35

## SACUBITRIL/VALSARTAN (ENTRESTO®)

**CODICE ATC:** Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; antagonisti dell'angiotensina II, altre associazioni - C09DX04

**Entresto®** - Novartis Farma Spa

24 mg/26 mg	28 compresse	€ 127,08 (PVP)
49 mg/51 mg	28 compresse	€ 127,08 (PVP)
49 mg/51 mg	56 compresse	€ 254,16 (PVP)
97 mg/103 mg	56 compresse	€ 254,16 (PVP)

**Classe C(nn).** Tipo ricetta RRL Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialista cardiologo

**Data dell'autorizzazione europea:** 19/11/2015  
(procedura centralizzata) **Data AIC:** 4/04/2016

### Indicazione:

In soggetti adulti, trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione.

### Posologia e modalità di somministrazione:

La dose iniziale raccomandata di Entresto è una compressa da 49 mg/51 mg due volte al giorno. La dose deve essere raddoppiata ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento della dose ottimale di una compressa da 97 mg/103 mg due volte al giorno, in base alla tollerabilità del paziente.

### IL NOSTRO GIUDIZIO:

I dati in letteratura sull'associazione sacubitril/valsartan sono ancora limitati, derivando da un unico studio (PARADIGM-HF), anche se di grandi dimensioni, con una popolazione di pazienti con caratteristiche particolari, in cui la combinazione viene usata a dosaggio pieno e confrontata con un ACE-i a dosaggio dimezzato.

### PUNTI CHIAVE

- L'insufficienza cardiaca (IC) si manifesta quando il cuore non riesce a pompare abbastanza sangue e ossigeno per soddisfare le esigenze dell'organismo. Oltre ad essere gravata da elevata incidenza e prevalenza soprattutto nelle fasce d'età più avanzata, si tratta della patologia cronica a più elevato

impatto sulla sopravvivenza (il 50% circa dei pazienti scompensati decede entro 5 anni dalla diagnosi), sulla qualità di vita e sull'impiego di risorse.

- Negli ultimi 30 anni, i notevoli progressi in ambito farmacologico, il miglioramento dei presidi terapeutici e della prevenzione cardiovascolare hanno reso possibile un miglioramento della sopravvivenza e una complessiva riduzione della mortalità, comunque ancora non soddisfacenti
- Dal punto di vista farmacologico, i capisaldi della terapia dello scompenso cardiaco sono rappresentati da ACE-i e B- bloccanti, che hanno dimostrato, usati in associazioni e avviati il più precocemente possibile, di ridurre la mortalità e la morbilità di pazienti con IC con ridotta frazione di eiezione sintomatici. Accanto a queste categorie farmacologiche, anche i MRAs si sono dimostrati in grado di ridurre la mortalità e la reospedalizzazione in pazienti sintomatici per IC, già in terapia con ACE-i e B-bloccanti
- I Sartani (ARB) sono stati fino ad ora considerati l'unica valida alternativa agli ACE-i nei pazienti intolleranti ad essi
- La neprilisina è un endopeptidasi organica coinvolta nella degradazione di numerose sostanze vasoattive, quali peptidi natriuretici, bradichinina, adrenomedullina. La sua inibizione aumenta i livelli di tali sostanze vasoattive in circolo, che inducono vasodilatazione, facilitano la diuresi e l'escrezione di sodio e hanno effetti positivi sul rimodellamento del miocardio.
- Sacubitril è una sostanza in grado di inibire la neprilisina. Si è ipotizzato che somministrandola in associazione ad un ARB (che riduce la vasocostrizione e la ritenzione idro-salina indotta dall'attivazione del SRAA), tramite un'azione sinergica, sia possibile aumentare i livelli dei peptidi vasoattivi migliorando la risposta positiva del sistema neuro-ormonale in caso di scompenso cardiaco.
- Entresto® è una combinazione di un Valsartan con Sacubitril.

- Si è ipotizzato che gli effetti a lungo termine su mortalità e morbilità dell'associazione Valsartan/Sacubitril siano migliori di quelli di una monoterapia con un ACE-i nel trattamento della IC con ridotta frazione di eiezione.
- Un recente trial, il PARADIGM-HF (1), studio comparativo, randomizzato, prospettico, multicentrico, ha testato questa ipotesi, dimostrando che la combinazione Valsartan/Sacubitril è più efficace della monoterapia con Enalapril nel ridurre la mortalità e l'ospedalizzazione per IC (endpoint primario composito).
- La combinazione valsartan/sacubitril 200 mg due volte al giorno è equivalente a valsartan 160 mg due volte al giorno, che è la dose giornaliera target nell'IC. I pazienti randomizzati al trattamento con enalapril ricevevano 10 mg di tale prodotto due volte al giorno, mentre la dose giornaliera standard nell'IC è di 20 mg due volte al giorno.
- Il rischio di morte per cause CV o di ospedalizzazione per IC nel gruppo sperimentale è risultata ridotta del 20% circa in termini relativi e del 4,7% in termini assoluti rispetto al gruppo di confronto.
- La maggiore efficacia di Valsartan/Sacubitril rispetto a Enalapril è stata inoltre confermata nei singoli componenti dell'end-point primario.
- In seguito ad un'analisi ad interim, sulla base di questi dati, lo studio PARADIGM HF è stato interrotto dopo un follow-up medio di 27 mesi.
- Rispetto ai soggetti trattati con Enalapril, in quelli trattati con Valsartan/Sacubitril è stata osservata una più alta percentuale di ipotensione sintomatica e pressione arteriosa sistolica <90 mmHg.
- Valsartan/Sacubitril presenta alcune controindicazioni e precauzioni d'impiego, oltre ad interazioni clinicamente rilevanti.
- La ditta titolare dell'AIC di Valsartan/Sacubitril è tenuta ad effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel piano di gestione del rischio concordato con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).
- E' emersa la necessità di realizzare uno studio post-AIC per individuare o approfondire outcome di sicurezza relativi a angioedema, ipotensione, insufficienza renale, iperpotassiemia, epatotossicità.
- Al momento attuale, Entresto trova indicazione al posto dell'ACE-I in pazienti con IC e FE ridotta che restano sintomatici nonostante terapia stabile con ACE-I e B-bloccanti e MRAs (ESC Guidelines 2016)

**Per maggiori approfondimenti, vedi studio PARADIGM-HF NELLO SCOMPENSO CARDIACO in appendice 2 (sito web InfoFarma)**

#### Costi del trattamento

Farmaco	Posologia	Costo/30 giorni
<b>Sacubitril/valsartan</b>	<b>97/103 mg - 2 volte al giorno</b>	<b>272,31€</b>
Valsartan	160mg – 2 volte al giorno	15,43€
Candesartan	32 mg - 1 volta al giorno	9,95€
Enalapril	20 mg – 2 volte al giorno	12,60€
Ramipril	10 mg – 1 volta al giorno	6,20€
Spironolattone	50 mg – 1 volta al giorno	8,73€
Eplerenone	50 mg – 1 volta al giorno	31,86€

#### Visto dagli altri

##### Arzney-Telegram (17)

*Sacubitril/valsartan è stato autorizzato come farmaco di prima linea per l'IC, anche se non è stato studiato come tale. Dovrebbe essere considerato, in linea con lo studio registrativi, soltanto per i pazienti che sono sintomatici nonostante una terapia con ACE, betabloccanti oppure aldosteronantagonisti. Per questi pazienti sacubitril/valsartan è un'alternativa valida rispetto agli ACEI, anche se con prove relativamente limitate e con dati a lungo termine mancanti.*

**Drug and Therapeutics Bulletin (19)**

*I risultati dello studio PARADIGMA-HF sono incoraggianti. Considerando le limitazioni dello studio, sarà necessario un approccio strutturato per l'introduzione del farmaco nella pratica clinica. In particolare non è chiaro quanto efficace è in pazienti con insufficienza cardiaca severa e in pazienti con età sopra i 75 anni.*

**NICE (UK) (18)**

*Sacubitril/valsartan è un'opzione per trattare l'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con frazione di eiezione ridotta, soltanto in pazienti con sintomi di NYHA II-IV, frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤35% e in trattamento stabile con ACEi oppure ARB. Il trattamento con sacubitril/valsartan dovrebbe essere iniziato da uno specialista in insufficienza cardiaca con partecipazione di un team multidisciplinare per l'insufficienza cardiaca*

**Riferimenti bibliografici**

1. McMurray JJ et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure" *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004
2. Bui AL et al. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8:30-41
3. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *NEJM* 1987;316:1429-35
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *NEJM* 1991;325: 293-302
5. Yancy CW et al. "013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation.* 2013;128: e240-e327
6. Packer M et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE). *Circulation.* 2002; 106: 920-26
7. Langenickel TH et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2012; 9:e131-e139
8. Entresto. INN-sacubitril-valsartan. Riassunto caratteristiche prodotto In [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004062/WC500197536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf).

9. Feldman AM et al. Valsartan/Sacubitril for heart failure - Reconciling disparities between preclinical and clinical investigations. *JAMA.* 2016;315(1):25-26. doi:10.1001/jama.2015.17632
10. <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/02/09/10/19/paradigm-hf-prospective-comparison-of-arni-with-acei>
11. Pablos-Mendez A et al. Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice. *JAMA* 1998; 279:222-5
12. Yancy CW et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239
13. Kostis JB et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103-11
14. Bardy GH et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-37
15. Moss AJ et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;3 61:1329-38
16. Goldenberg I et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy. *N Engl J Med* 2014; 371:477-8
17. Sacubitril plus valsartan (Entresto) ...Ende der ACE-Hemmer-Ära bei Herzinsuffizienz?. a-t 2016; 47:1-4
18. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. NICE technology appraisal guidance. [TA388], published 27.07.2016.
19. Sacubitril valsartan for heart failure. *Dtb* 2016;54:66-68.

**Riferimenti bibliografici VORTIOXETINA (vedi pg 36-38):**

1. AIFA. *Brintellix®-Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Reso disponibile da AIFA il 23.01.2015.*
2. EMA. *EPAR - European Public Assessment Report (23-10-2013)*
3. FDA. *Description of the Hamilton depression rating scale (HAM-D) and the Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS). 2007.*
4. Cosgrove L. et al. *Under the influence: The interplay among industry, publishing, and drug regulation. Account Res.* 2016;23(5):257-79.
5. *Arznei-telegramm, Antidepressivum Vortioxetin (Brintellix). 2015;46:65-6.*
6. *La Revue Prescrire, vortioxétine (Brintellix®) Un antidépresseur proche des IRS, sans progrès. 2015;35(383):646-7.*
7. NICE, *Vortioxetine for treating major depressive episodes - Technology appraisal guidance TA367. 25.11.2015*

**VORTIOXETINA (BRINTELLIX®)**

**CODICE ATC:** N06AX26 Vortioxetina  
**BRINTELLIX®** Lundbeck Italia Spa  
 28 cpr riv 5 mg € 16,27 (PVP); classe A  
 28 cpr riv 10mg € 32,54 (PVP); classe A  
 28 cpr riv 20mg € 72,10 (PVP); classe C  
 os gtt 15 ml 20mg/ml € 32,54 (PVP); classe A

**Tipo di ricetta:** Rr - ricetta ripetibile  
**Data dell'autorizzazione europea:** 18/12/2013  
 (procedura centralizzata) **Data AIC:** 9/03/2014  
**Indicazione:**

Brintellix® è indicato per il trattamento degli episodi depressivi maggiori negli adulti.  
**Posologia e modalità di somministrazione:**  
 La dose iniziale raccomandata di Brintellix® per gli adulti con meno di 65 anni di età è 10 mg di vortioxetina una volta al giorno, per i pazienti sopra 65 anni è di 5 mg una volta al giorno. In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere incrementata fino ad un massimo di 20 mg di vortioxetina una volta al giorno o ridotta ad un minimo di 5 mg di vortioxetina una volta al giorno. Dopo la risoluzione dei sintomi depressivi, è raccomandato continuare il trattamento per almeno 6 mesi al fine di consolidare la risposta antidepressiva<sup>1,2</sup>.

**IL NOSTRO GIUDIZIO:**

Vortioxetina® è un nuovo antidepressivo di cui non sono chiari né i vantaggi rispetto altri antidepressivi né il tipo di pazienti che potrebbe trarre beneficio di questo farmaco. Da non usare in prima linea.

**PUNTI CHIAVE**

- Vortioxetina è un antidepressivo con un meccanismo d'azione non ancora ben chiaro. Si ritiene che agisca soprattutto sul sistema della serotonina (antagonista, agonista parziale, agonista su vari recettori della serotonina e inibitore del trasportatore), ma probabilmente anche sulla noradrenalina, dopamina, istamina, acetilcolina, GABA e glutammato. L'insieme di questi effetti viene descritto come effetto multimodale<sup>1</sup>.

Gli studi effettuati

- L'efficacia e la sicurezza di vortioxetina sono state studiate in 12 RCT di fase 3 della durata di 6-8 settimane in pazienti con disturbo depressivo maggiore, controllati contro placebo. Sei di questi studi avevano anche uno standard attivo interno (1 venlafaxina, 5 duloxetina). Uno di questi studi è stato effettuato in pazienti ≥65 anni. Inoltre è stato condotto uno studio di non inferiorità versus agomelatina della durata di 12 settimane e uno studio sulla prevenzione delle ricadute che ha confrontato vortioxetina versus placebo a 24 settimane<sup>2</sup>.
- Complessivamente nei 14 studi sono stati coinvolti circa 7.600 pazienti, di cui 4.700 trattati con vortioxetina.
- Sono stati esclusi pazienti con altri disturbi psichiatrici, comorbidità significative, a elevato rischio di suicidio e/o dipendenze. Sono stati anche esclusi i pazienti resistenti al trattamento, considerando come resistente il peggioramento a due principi attivi diversi impiegati per almeno 6 settimane.
- Endpoint primario dei 12 RCT era la dimostrazione di superiorità versus placebo nella riduzione dei valori della scala MADRS oppure della scala HAM-D24 alla settimana 6/8 rispetto al valore basale. La scala MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale - 60 punti-) e quella HAM-D24 (Hamilton Rating Scale -66 punti-) sono scale per valutare la gravità della depressione, attraverso un colloquio semi-strutturato in cui il clinico risponde alle domande del questionario sullo stato del paziente. L'FDA ha condotto un confronto delle due scale, dal quale emerge, che il quadro dei sintomi indagati si sovrappone, ma esistono anche delle differenze: la scala HAM da più spazio all'ansia e ai sintomi fisici da stress e analizza un range più ampio di sintomi puramente psichiatrici. Nonostante ciò è generalmente accettato che le scale HAM e MADRS si correlano bene tra di loro<sup>3</sup>.

**Efficacia antidepressiva**

- Almeno uno dei dosaggi di vortioxetina ha dimostrato una differenza di almeno due punti sulla scala MADRS rispetto il placebo, in 8 dei 12 RCT. Eventuali vantaggi della vortioxetina **oppure l'equivalenza rispetto ad altri antidepressivi standard non è stata dimostrata nei 12 RCT verso placebo**: sei studi avevano un controllo attivo di duloxetine (60mg/giorno, 5 studi) oppure venlafaxina (225 mg/giorno, 1 studio), ma non è stata fatta l'analisi statistica verso tali comparator. Fa eccezione lo studio di non inferiorità verso agomelatina (25 e 50 mg) in cui i dosaggi da 10 mg o 20 mg di vortioxetina hanno dimostrato una maggiore efficacia (10/20mg: -2,1 punti) rispetto i dosaggi di agomelatina. Lo studio con pazienti  $\geq 65$  anni, condotto con vortioxetina 5 mg vs. placebo ha raggiunto l'endpoint primario (diff. MADRS vs. placebo: -4,3)<sup>2</sup>.
  - Il mantenimento dell'effetto antidepressivo è stato valutato in **uno studio di prevenzione delle ricadute**. Dopo un trattamento di 12 settimane, in aperto, con vortioxetina 5mg o 10mg, i pazienti con un MADRS $\leq 10$  sono stati randomizzati a vortioxetina 5mg, 10 mg oppure a placebo. Il tempo fino alla ricaduta (MADRS $\geq 22$ ), valutato entro le prime 24 settimane dopo la randomizzazione risultava in un Hazard Ratio di 2,01 a favore di vortioxetina<sup>2</sup>.
  - Uno dei 12 studi ha valutato anche l'effetto della vortioxetina 10 mg o 20mg sulle funzioni cognitive in 591 pazienti vs. placebo. L'analisi statistica è stata condotta mediante le variazioni di punteggi rispetto al basale di varie scale (DSST, RAVLT). Soprattutto per la mancanza di un comparator attivo EMA non ha autorizzato questa indicazione<sup>2</sup>.
  - Una metanalisi che ha incluso 11 dei 12 studi registrativi (escluso lo studio con pazienti  $\geq 65$  anni) mostra una differenza significativa sulla scala MADRS per i dosaggi di 5 mg, 10 mg e 20 mg rispetto a placebo (5 mg: -2,27 punti [-0.63;-3.92], 10 mg: -3,57 punti [-2.17;-4.97], 20 mg: -4,57 punti [-2.57;-6.57]). Per il dosaggio da 15 mg non è stato dimostrato un vantaggio significativo rispetto a placebo (-2,60 punti [+0.54; -5.75])<sup>2</sup>.
  - Un'altra metanalisi effettuata da autori indipendenti ha valutato l'efficacia dei 4 dosaggi di venlafaxina (5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg) verso un comparator attivo. Sono stati inclusi 6 studi registrativi con comparator attivo (5 duloxetine, 1 venlafaxina) e altri 7 studi più recenti vs venlafaxina (non inclusi nei dossier registrativi di FDA né di EMA). **Complessivamente, il comparator attivo era significativamente più efficace di vortioxetina in 3 dei 4 dosaggi confrontati**. Le differenze medie variavano da 1,7 punti [0,5 a 2,8] per vortioxetina 5 mg ai 3,4 punti [1,8 a 5,0] per vortioxetina 15 mg. Per il dosaggio da 10 mg la differenza media era simile -0,2 punti [-1,5;1,1] tra comparator attivo e vortioxetina<sup>4</sup>.
  - L'EMA considera l'effetto complessivo della vortioxetina di moderata importanza clinica, **definendo come clinicamente rilevante l'abbassamento della differenza di punteggio sulla scala MADRS di almeno due punti rispetto il placebo**. Tuttavia, gli studi condotti (anche solo parzialmente) negli USA hanno portato a risultati peggiori per la vortioxetina, cosa, che per EMA rimane difficile da spiegare<sup>2</sup>.
  - Nessuna delle due agenzie, FDA o EMA, ha richiesto di valutare l'efficacia con **outcome clinicamente rilevanti**, per esempio la percentuale di pazienti in remissione oppure altri outcome funzionali come il ritorno al lavoro<sup>4</sup>.
- Sicurezza e tollerabilità**
- Gli eventi avversi più comuni sono disturbi gastrointestinali quali nausea e diarrea, di grado lieve o moderato e si manifestano soprattutto nelle prime due settimane di trattamento. Il drop out negli studi a 6/8 settimane nei gruppi di vortioxetina è stato del 16-23%, mentre in quelli a lungo termine ha raggiunto valori del 37-46%.<sup>2</sup>
  - In alcuni studi la disfunzione sessuale è stata valutata utilizzando l'Arizona Sexual Experience Scale. E' stata osservata una correlazione tra l'aumento del dosaggio e l'incidenza della disfunzione durante il trattamento. La dose da 20 mg raggiunge delle percentuali di pazienti

con disfunzione sessuale simili a quelli dei trattati con duloxetine<sup>2</sup>.

- La rilevazione degli eventi avversi è avvenuta tramite una domanda aperta (“Come si sente?”) al momento della visita, oppure attraverso la segnalazione spontanea. Questi metodi passivi sono noti per fornire risultati sottostimati<sup>4</sup>. Il disegno degli studi a 6-8 settimane non è adatto a valutare la sicurezza di un farmaco a lungo termine, neppure per rilevare eventi avversi non frequenti<sup>4</sup>.
- Tra i rischi rilevati potenzialmente importanti la calcolosi renale e quella biliare, la comparsa di convulsioni, i possibili effetti sulla riproduzione, l’aumento dell’ideazione suicidaria e di suicidio (un effetto di classe per gli antidepressivi), sindrome serotoninergica, iponatriemia, ed emorragia. Risulta in corso uno studio osservazionale di coorte (europeo) che dovrebbe produrre informazione sul rischio nella pratica clinica di vari di questi effetti avversi e i cui risultati sono attesi per aprile 2018.
- Secondo l’EPAR la vortioxetina viene metabolizzata attraverso vari citocromi P450 e ha solo un effetto debole sulla induzione oppure inibizione dei vari citocromi. Perciò ha un potenziale basso per sviluppare interazioni con altri principi attivi clinicamente rilevanti<sup>2</sup>. Tuttavia, il riassunto delle caratteristiche del prodotto riporta potenziali interazioni con altri farmaci quali: tutti i tipi di inibitori delle monoamminossidasi, medicinali serotoninergici, altri antidepressivi, neurolettici, anticoagulanti, antiplastrinici e induttori o inibitori delle citocromi P450<sup>1</sup>.
- Vortioxetina non deve essere usata in corso di gravidanza e durante l’allattamento<sup>1</sup>.

Riferimenti bibliografici: vedi pg 35

### COSTO MENSILE

Farmaco	Posologia giornaliera	Prezzo per 30 giorni
Vortioxetina	5 mg	€ 17,44
Vortioxetina	10 mg dosaggio consigliato	€ 34,86
Vortioxetina	20 mg dosaggio massimo	€ 77,25
Duloxetine	60 mg dosaggio consigliato	€ 17,69
Venlafaxina	225 mg (150 mg + 75 mg)	€ 36,03
Agomelatina	25 mg dosaggio consigliato	€ 67,23
Agomelatina	50 mg dosaggio massimo	€ 134,46
Citalopram	20 mg dosaggio consigliato	€ 6,74
Sertralina	50 mg dosaggio consigliato	€ 6,00
Paroxetina	20 mg dosaggio consigliato	€ 6,95

### VISTO DAGLI ALTRI:

#### Arznei-Telegramm<sup>5</sup> (Germania)

Vortioxetina, presentato come antidepressivo multimodale, risulta essere un altro inibitore selettivo della serotonina. Eventuali vantaggio oppure l’equivalenza con antidepressivi standard non sono stati dimostrati a sufficienza. Arznei-Telegramm non vede indicazioni per il costoso “farmaco me-too”.

#### La Revue Prescrire<sup>6</sup> (Francia)

Non ci sono studi di confronto con antidepressivi SSRI oppure imipraminici. Gli effetti avversi simili a quelli degli SSRI, anche le interazioni sono numerose. Non riporta niente di nuovo.

#### NICE<sup>7</sup> (Inghilterra)

Vortioxetina è raccomandata come opzione per il trattamento dei episodi depressivi maggiori in adulti, che nell’episodio corrente non hanno risposto adeguatamente a altri due antidepressivi. Sottolinea che non c’è evidenza convincente per dimostrare che vortioxetina sia più o meno efficace che altri antidepressivi.

R. Zimol  
Farmacista  
ULSS 21 Legnago

**NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)**  
**16 aprile - 31 luglio 2016**

**NET NEL TERRITORIO**

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
<b>Acido acetilsalicilico / atorvastatina / ramipril</b>	Trinomia® - Ferrer Internacional 28 cps 100 + 20 + 2,5 mg € 16,00 28 cps 100 + 20 + 5 mg € 19,00 28 cps 100 + 20 + 10 mg € 22,00 Classe: C Ricetta: RR	Prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i monocomponenti somministrati in concomitanza, a dosi terapeutiche equivalenti.
<b>Acidinio/ formoterolo</b>	Duaklir Genuair® - Astrazeneca inal 60 dosi polv 340 mcg + 12 mcg/erogaz € 62,56  Classe: A PT AIFA Ricetta: RRL (pneumologo, allergologo, geriatra, internista)	Trattamento broncodilatatore di mantenimento per il sollievo dei sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).
<b>Everolimus</b>	Votubia® - Novartis Farma 30 cpr orodispers 2 mg € 1.628,75 30 cpr orodispers 3 mg € 2.408,82  Classe: A PHT PT AIFA Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo, neuropsichiatra infantile)	Trattamento di pazienti con astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a sclerosi tuberosa (TSC) che richiedono un intervento terapeutico ma non sono trattabili con intervento chirurgico. L'evidenza è basata sull'analisi della variazione di volume del SEGA. Ulteriore beneficio clinico, come il miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, non è stato dimostrato.
<b>Fenofibrato/ simvastatina</b>	Cholib® - Bgp Products (gruppo Mylan) 30 cpr riv 145 + 20 mg € 15,50 30 cpr riv 145 + 40 mg € 16,50  Classe: C Ricetta: RR	Terapia aggiuntiva alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti adulti a elevato rischio cardiovascolare affetti da dislipidemia mista, per ridurre i trigliceridi e aumentare i livelli di colesterolo HDL quando i livelli di colesterolo LDL sono adeguatamente controllati con la dose corrispondente di simvastatina in monoterapia.

Nuove entità terapeutiche

<p><b>Propranololo</b></p>	<p>Hemangirol® - Pierre Fabre os fl 3,75mg/ml 120 ml € 297,90</p> <p>Classe: A PHT PT AIFA Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pediatra/neonatólogo, chirurgo pediatra, chirurgo vascolare, dermatologo, cardiologo pediatra, chirurgo plastico)</p> <p>La Regione Veneto ha disposto che l'erogazione vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta (Nota regionale n. 263750 del 07.07.2016)</p>	<p>Trattamento di emangiomi infantili in fase proliferativa che richiedono una terapia sistemica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• emangiomi che costituiscono una minaccia per la vita o per le funzioni;</li> <li>• emangiomi ulcerati accompagnati da dolore e/o non rispondenti ai normali interventi di medicazione,</li> <li>• emangiomi a rischio di cicatrici o deformazioni permanenti.</li> </ul> <p>Il trattamento deve essere iniziato in bambini di età compresa tra 5 settimane e 5 mesi.</p>
<p><b>Vortioxetina</b></p>	<p>Brintellix® - Lundbeck 28 cpr riv 5 mg € 16,27 28 cpr riv 10 mg € 32,54 os gtt 20 mg/ml 15 ml</p> <p>Classe: A Ricetta: RR</p> <p>28 cpr riv 20 mg € 72,10 Classe: C Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento degli episodi depressivi maggiori negli adulti.</p>

**NET IN OSPEDALE**

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
<p>Atazanavir/cobicistat</p>	<p>Evotaz® - Bristol-myers Squibb 30 cpr riv 300 + 150 mg € 373,55 (ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo)</p>	<p>In associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di soggetti adulti infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza ad atazanavir</p>
<p>Defibrotide</p>	<p>Defitelio® - Gentium ev 10 fl 80 mg/ml 2,5 ml € 4.260,00</p> <p>Classe: C Ricetta: OSP</p>	<p>Trattamento della malattia veno-occlusiva epatica grave (VOD) nota anche come sindrome da ostruzione dei sinusoidi (SOS) nel trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Esso è indicato in adulti e in adolescenti, in bambini e lattanti oltre 1 mese di età.</p>

<p><b>Isavuconazolo</b></p>	<p><b>Cresemba® - Basilea Medical Limited</b>                  ev 1 fl polv 200 mg 10 ml € 361,0 (ex-factory)                  Classe: H                  Ricetta: OSP</p> <p>14 cps 100 mg € 1.042,64                  Classe: A PHT                  Ricetta: RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo, ematologo).</p> <p>La Regione Veneto ha disposto che l'erogazione vada riservata esclusivamente alla distribuzione diretta (Nota regionale n. 223006 del 08.06.2016)</p>	<p>Trattamento negli adulti di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aspergillosi invasiva;</li> <li>• mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato.</li> </ul> <p>Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato dei farmaci antimicotici</p>
<p><b>Lenvatinib</b></p>	<p><b>Lenvima® - Eisai</b>                  30 cps 4 mg € 1.692,07                  30 cps 10 mg € 1.692,07                  Classe: H</p> <p>Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, endocrinologo)</p>	<p>Trattamento negli adulti per il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide (Differentiated Thyroid Carcinoma, DTC) (papillare/follicolare/a cellule di Hürthle) progressivo, localmente avanzato o metastatico, refrattario allo iodio radioattivo (Radioactive Iodine, RAI) .</p>
<p><b>Levometadone</b></p>	<p><b>Ellepalviron® - Molteni &amp; C. F.lli Alitti</b>                  os soluz 5 mg/ml 100 ml € 52,80                  os soluz 5 mg/ml 500 ml € 264,00</p> <p>Classe: C                  Ricetta: OSP                  Tabella medicinali sezione A</p>	<p>Terapia sostitutiva di mantenimento nella dipendenza da oppioidi negli adulti, in associazione con un adeguato supporto medico, sociale e psicosociale.</p>
<p><b>Nintedanib</b></p>	<p><b>Ofev® - Boehringer Ingelheim</b>                  60 cps molli 100 mg € 2.454,16 (ex-factory)                  60 cps molli 150 mg € 2.454,16 (ex-factory)</p> <p>Classe: H                  Ricetta: RNRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (pneumologo)</p> <p>Scheda monitoraggio AIFA</p>	<p>Trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF).</p>

<p><b>Secukinumab</b></p>	<p><b>Cosentix® - Novartis Farma</b>                  sc 2 siringhe 150 mg/ml € 947,63 (ex-factory)                  sc 2 penne 150 mg/ml € 947,63 (ex-factory)</p> <p><b>Classe: H</b>  <b>Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo, reumatologo, internista)</b></p> <p><b>Gli specialisti dovranno compilare la scheda cartacea di appropriatezza prescrittiva.</b></p>	<p><b>Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica.</b></p>
<p><b>Vedolizumab</b></p>	<p><b>Entyvio® - Takeda</b>                  ev 1 fl polv 300 mg 20 ml € 2.036,04 (ex-factory)</p> <p><b>Classe: H</b>  <b>Ricetta: RRL, su prescrizione specialistica (internista, gastroenterologo)</b></p>	<p><b>Colite ulcerosa</b>  <b>Trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFa).</b></p> <p><b>Malattia di Crohn</b>  <b>Trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave, che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o alla somministrazione di un antagonista del fattore di necrosi tumorale alfa (TNFa).</b></p>

**NET IN ATTESA DI DEFINIZIONE DELLA RIMBORSABILITA'**

<i>Principio attivo</i>	<i>Specialità/Ditta Prezzo al pubblico</i>	<i>Indicazioni</i>
<p><b>Cangrelor</b></p>	<p><b>Kengrexal® - The Medicines Company</b>                  ev 10 fl polv 50 mg PVP € 11.000,00</p> <p><b>Classe: CNN</b>  <b>Ricetta: OSP</b></p>	<p><b>In co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la riduzione degli eventi cardiovascolari trombotici nei pazienti adulti con cardiopatia coronarica sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI, percutaneous coronary intervention) che non hanno ricevuto un inibitore orale del recettore P2Y12 prima della procedura di PCI e nei quali la terapia con gli inibitori del recettore P2Y12 per via orale non è fattibile o auspicabile.</b></p>

<p><b>Dexlansoprazolo</b></p>	<p>Gladexa® - Takeda</p> <p>14 cps ril mod 30 mg PVP € 46,39</p> <p>14 cps ril mod 60 mg PVP € 50,81</p> <p>Classe: CNN</p> <p>Ricetta: RR</p>	<p>E' indicato negli adulti per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva;</li> <li>• la terapia di mantenimento dell'esofagite da reflusso erosiva cicatrizzata e mantenimento della riduzione del bruciore gastrico;</li> <li>• il trattamento a breve termine del bruciore gastrico e del rigurgito acido associato a malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) non erosiva sintomatica.</li> </ul>
<p><b>Ceftolozano/tazobactam</b></p>	<p>Zerbaxa® - Msd Italia</p> <p>ev 1 fl polv 100 mg + 50 mg/ml 10 ml PVP € 1.820,10</p> <p>Classe: CNN</p> <p>Ricetta: OSP</p>	<p>Trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infezioni intra - addominali complicate;</li> <li>• pielonefrite acuta;</li> <li>• infezioni complicate del tratto urinario</li> </ul> <p>Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.</p>
<p><b>Lumacaftor/ivacaftor</b></p>	<p>Orkambi® - Vertex Pharmaceuticals</p> <p>112 cpr riv 200 + 125 mg PVP € 21.445,30</p> <p>Classe: CNN</p> <p>Ricetta: RRL, su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri di cura fibrosi cistica)</p>	<p>Trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione F508 del nel gene CFTR.</p>
<p><b>Tiotropio/Olodaterolo</b></p>	<p>Spiolto Respi® - Boehringer Ingelheim</p> <p>inal 2,5+2,5 mcg PVP € 79,22</p> <p>Classe: CNN</p> <p>Ricetta: RRL</p>	<p>Terapia broncodilatatoria di mantenimento nel sollievo dei sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)</p>

## CONFEZIONI COMPLEMENTARI

### **BUPRENORFINA/NALOXONE**

Farmaci utilizzati nella dipendenza da oppioidi – N07BC51

**Suboxone**® Indivior

28 cpr sublinguali 16 + 4 mg € 400,00

*Classe CNN MMR Tabella medicinali sezione A*

#### **Indicazioni:**

Trattamento sostitutivo per la dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. L'obiettivo del componente naloxone è di scoraggiarne il misuse per via endovenosa. Il trattamento è destinato all'uso su adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano dato il proprio consenso al trattamento della dipendenza.

Il dosaggio contenente buprenorfina 16 mg e naloxone 4 mg si affianca alle compresse sublinguali già in commercio contenenti buprenorfina e naloxone rispettivamente 2 mg + 0,5 mg e 8 mg + 2 mg.

### **CELECOXIB**

Coxib – M01AH01

**Celebrex**® Pfizer

40 cps **100 mg** € 10,40

*Classe A Nota 66 RR*

#### **Indicazioni:**

Trattamento sintomatico dell'osteoartrosi, dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante. La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente

Il dosaggio da 100 mg si affianca a quello da 200 mg per un miglior adattamento posologico poichè la dose giornaliera è di 200 mg una volta al giorno o in due dosi refratte.

### **FOSFOMICINA**

Antibatterici per uso sistemico – J01XX01

**Infectofos**® Nordic Pharma

ev 10 fl polv **40 mg/ml** 50 ml € 138,54 (ex-factory)

ev 10 fl polv **40 mg/ml** 100 ml € 277,07(ex-factory)

*Classe H OSP*

#### **Indicazioni:**

La fosfomicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini, neonati inclusi :

- osteomielite
- infezioni complicate delle vie urinarie
- infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori
- meningite batterica

– batteriemia che si manifesta in associazione o che si ritiene eventualmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopracitate.

La fosfomicina deve essere utilizzata esclusivamente quando l'uso degli antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale delle infezioni sopracitate non è considerato opportuno o quando tali antibatterici alternativi non sono stati efficaci.

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali per l'uso corretto degli antibatterici.

**Le nuove formulazioni utilizzabili tramite somministrazione ev si affiancano alla formulazione orale in buste, fino ad ora in commercio, indicata solamente per le infezioni dell'apparato urinario.**

### **GABAPENTIN**

Antiepilettici – N03AX12

**Keneil**® Eg

30 cpr riv **600 mg** € 16,20

*Classe A RR (per epilessia)*

*Classe A RR Nota 4 (per dolore neuropatico)*

#### **Indicazioni:**

##### **- Epilessia**

Gabapentin è indicato, unicamente in pazienti già stabilizzati al dosaggio massimo giornaliero, come terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e nei bambini dai 6 anni in poi. Gabapentin è indicato, unicamente in pazienti già stabilizzati al dosaggio massimo giornaliero, in monoterapia nel trattamento delle convulsioni parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età in poi.

##### **- Trattamento del dolore neuropatico periferico**

Gabapentin è indicato negli adulti, unicamente in pazienti già stabilizzati al dosaggio massimo giornaliero, nel trattamento del dolore neuropatico periferico, quale la neuropatia diabetica dolorosa e la nevralgia postherpetica.

**Gabapentin 600 mg, si affianca ai dosaggi inferiori già in commercio pari a 100, 300 e 400 mg.**

### **INSULINA LISPRO DA DNA RICOMBINANTE**

Insuline ed analoghi – A10AB04

**Humalog KwikPen**® Eli Lilly

sc 5 penne preriempite **200U/ml** 3 ml € 104,70

*Classe A RR*

#### **Indicazioni:**

Trattamento di adulti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del

glucosio. Humalog 200 unità/ml KwikPen è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

La nuova concentrazione pari a 200 U/ml si affianca a quella da 100 UI/ml e deve essere riservata al trattamento di pazienti con diabete che richiedono dosi giornalieri superiori alla 20 unità di insulina ad azione rapida.

**LAMOTRIGINA**

Antiepilettici – N03AX09

Lamictal® Glaxosmithkline

30 cpr dispers/mast 2 mg € 9,53

Classe A RR

**Indicazioni:**

**Epilessia**

Bambini ed adolescenti da 2 a 12 anni di età:

- Trattamento aggiuntivo delle crisi convulsive parziali e generalizzate, comprese le crisi tonico-cloniche e le crisi associate alla sindrome di Lennox–Gastaut.
- Monoterapia delle crisi convulsive di assenza tipiche.

Il dosaggio da 2 mg, utilizzato nella popolazione pediatrica, si affianca a quelli da 5, 25, 50, 100, e 200 mg utilizzati nei bambini-adolescenti o negli adulti.

**METOTREXATO**

Analoghi dell'acido folico – L01BA01

Afslamet® Fenix Pharma

sc 4 siringhe 12,5 mg 0,31 ml € 34,14

Classe A RNR

**Indicazioni:**

Trattamento di:

- artrite reumatoide attiva in pazienti adulti,
- forme poliartriche di artrite idiopatica giovanile severa in fase attiva, quando la risposta ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) è inadeguata,
- psoriasi grave, recidivante e disabilitante, che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia, PUVA e retinoidi, e artrite psoriasica grave in pazienti adulti.
- malattia di Crohn da lieve a moderata, da solo o in associazione a corticosteroidi in pazienti adulti refrattari o intolleranti alle tiopurine.

Il dosaggio da 12,5 mg si affianca a quelli già presenti in commercio in formulazione sottocutanea pari a 7,5, 10, 15, 20 e 25 mg.

**PANCRELIPASI**

Preparati a base di enzimi – A09AA02

Creon 5.000 U® Bgp Products (gruppo Mylan)

os granulato gastroresistente 1 fl 20 g € 18,00

Classe C RR

**Indicazioni:**

Trattamento dell'insufficienza pancreatica esocrina causata da fibrosi cistica, pancreatite cronica, pancreatemia, gastrectomia totale e resezioni gastriche parziali (Billroth I/II), ostruzione duttale da neoplasie (es. del pancreas o del coledoco).

La supplementazione di enzimi pancreatici può anche essere di aiuto nell'insufficienza pancreatica esocrina dell'anziano.

Il granulato gastroresistente, che si affianca alle capsule da 10.000 U (in classe A) e 25.000 U (in classe C) è particolarmente adatta per i neonati e i bambini che non sono in grado di inghiottire le capsule.

**PASIREOTIDE**

Somatostatina ed analoghi – H01CB05

Signifor® Novartis Farma

im 1 fl 20 mg + siringa 2 ml € 5.029,94

im 1 fl 40 mg + siringa 2 ml € 5.917,57

im 1 fl 60 mg + siringa 2 ml € 6.805,21

Classe A Nota 40 PT PHT RNRL (internista, endocrinologo)

**Indicazioni:**

Trattamento di pazienti adulti con acromegalia per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o non è stato risolutivo e che non sono adeguatamente controllati con il trattamento con un altro analogo della somatostatina.

I nuovi dosaggi somministrabili per via intramuscolare si affiancano a quelli sottocute presenti ad un dosaggio pari a 0,3, 0,6 e 0,9 mg/ml indicati nel trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace.

**SUFENTANIL**

Anestetici– N01AH03

Zalviso® Grunenthal

800 cpr sublinguali 15 mcg € 3.300,00

Classe CNN OSP

**Indicazioni:**

Gestione del dolore post-operatorio acuto da moderato a severo in pazienti adulti.

La formulazione sublinguale si affianca a quella endovenosa (indicata nell'anestesia) e alla via epidurale indicata sia nell'anestesia spinale che nell'analgesia

**TACROLIMUS**

Immunosoppressori – L04AD02

Adoport® Sandoz

30 cps **0,75 mg** € 36,15

30 cps **2 mg** € 96,39

*Classe A RNR PT PHT*

**Indicazioni:**

Profilassi del rigetto da trapianto nei pazienti che ricevono trapianto allogenico di fegato, rene o cuore.

Trattamento del rigetto allogenico resistente al trattamento con altri medicinali immunosoppressori.

I dosaggi da 0,75 mg e 2 mg si affiancano a quelli da 0,5, 1, 3 e 5 mg.

**UROFOLLITROPINA**

Gonadotropine – G03GA04

**Fostimon**® Ibsa Farmaceutici

im sc 1 fl polv e solv **150 UI/ml** +1 siringa € 43,06

im sc 5 fl polv e solv **150 UI/ml**+5 siringhe € 215,38

im sc 1 fl polv e solv **225 UI/ml** + 1 siringa € 64,60

im sc 5 fl polv e solv **225 UI/ml**+5 siringhe € 323,01

im sc 1 fl polv e solv **300 UI/ml** + 1 siringa € 64,60

im sc 5 fl polv e solv **300 UI/ml** + 5 siringa € 430,67

*Classe A RR Nota 74 PT PHT*

**Indicazioni:**

**Sterilità femminile**

Induzione dell'ovulazione, in associazione con gonadotropina corionica, in pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico; amenorrea o stati anovulatori da insufficienza della fase follicolare; altri stati di infertilità associata ad un aumentato rapporto LH/FSH.

FOSTIMON è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro (IVF) ed altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET-GIFT-ZIFT).

**Sterilità maschile**

Induzione della spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo, in associazione alla gonadotropina corionica umana (hCG).

I tre nuovi dosaggi da 150 UI/ml, 225 UI/ml e 300 UI/ml si affiancano all'unico dosaggio già in commercio pari a 75 UI/ml.

**FARMACI EQUIVALENTI**

**NUOVI PRINCIPI ATTIVI**

**RASAGILINA**

Antiparkinsoniani – N04BD02

**Rasagilina Aurobindo**®,

28 cpr **1mg** € 70,49

**Rasagilina Doc**®, **Sandoz**®

28 cpr **1mg** € 67,68

*Classe A RR PT*

**VORICONAZOLO**

Antimicotici per uso sistemico – J02AC03

**Voriconazolo Accord**®, **Mylan**®, **Sandoz**®, **Teva**®

28 cpr riv **50 mg** € 229,08

**Voriconazolo Accord**®, **Doc**®, **Eg**®, **Mylan**®, **Sandoz**®, **Teva**®

28 cpr riv **200 mg** € 450,00 28 cpr riv **200 mg** € 916,32

*Classe A PHT RNRL (internista, infettivologo, ematologo), ex OSP-2*

**Voriconazolo Doc**®, **Eg**®, **Sandoz**®, **Teva**®

ev inf 1 fl polv **200 mg** 10 mg/ml € 76,78 (ex-factory)

*Classe H RNRL (internista, infettivologo, ematologo)*

**FARMACI EQUIVALENTI  
NUOVI DOSAGGI**

**LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE**

Antiparkinsoniani – N04BA03

**Levodopa/carbidopa/entacapone Teva<sup>®</sup>**

100 cpr riv **75+ 18,75+ 200 mg** € 57,86

100 cpr riv **125+ 31,25+ 200 mg** € 57,86

**Classe A RR PT PHT**

**ACIDO IBANDRONICO**

**Bifosfonati – M05BA06**

Acido Ibandronico Accord<sup>®</sup>,

1 siringa 3 mg/ml € 50,30 (ex-factory)

**Classe H OSP**

**RICLASSIFICAZIONI**

**EMPAGLIFOZIN/METFORMINA**

Ipoglicemizzanti – A10BD20

Synjardy<sup>®</sup> Boehringer Ingelheim

56 cpr riv 5 + 850 mg PVP € 59,22

56 cpr riv 5 + 1.000 mg PVP € 59,22

56 cpr riv 12,5 + 850 mg PVP € 59,22

56 cpr riv 12,5 + 1.000 mg PVP € 59,22

Dalla Classe CNN Alla Classe A

RRL (internista, endocrinologo, geriatra)

PT PHT