

Luglio 2014

3

EDITORIALE

Nuovi farmaci,
miracoli o miraggi?

FORUM CLINICO

Vivere in terapia con un
anticoagulante orale

Informazione agli MMG
sull'uso appropriato degli IPP

Evidenze contrastanti e
pressing sugli editori

**NOVITÀ SULLE REAZIONI
AVVERSE**

**SINTESI NORMATIVA IN AMBITO
SANITARIO**

ATTUALITÀ IN TERAPIA

Vaccino herpes zoster

Avanafil

Nuove Entità Terapeutiche
da maggio 2014



InfoFarma

INFORMAZIONE INDIPENDENTE E
AGGIORNAMENTO SANITARIO



L Bozzini
Farmacista, Verona.

NUOVI FARMACI – MIRACOLI O MIRAGGI?

Su un numero recente di *JAMA*¹ è apparso un articolo dal titolo “**New drugs: miracles or mirages?**”.

“*Niente di nuovo sotto il sole*”, si può dire, riprendendo un passo del Qohelet, a cui si potrebbe aggiungere la prima parte del versetto biblico “*Ciò che è stato sarà e ciò che si è fatto si rifarà*”².

Attira, pertanto, l’attenzione l’editoriale di *JAMA*, in quanto scritto più di 60 anni fa (aprile 1955, un vero pezzo da museo)³ e oggi riprodotto nella sua forma originale¹, in quanto i suoi contenuti sono tuttora del tutto veritieri e condivisibili.

Nella sua essenzialità, l’articolo pone per prima volta due questioni essenziali riguardo i trattamenti.

La prima, riguarda la questione del valore aggiunto dei nuovi farmaci. Al di là di ben noti casi limite di promesse di cura di patologie rare o degenerative (Stamina ad esempio), il problema dei farmaci miracolosi si pone anche per prodotti attualmente immessi sul mercato per il trattamento di patologie per le quali esistono già interventi curativi. Si tratta di un avvertimento e una raccomandazione a non credere che gli ultimi farmaci resi disponibili siano stati sviluppati secondo una metodologia blindata agli errori. Medici e pazienti sono pertanto invitati a non accettare che tutte le novità farmacologiche siano il risultato di una scienza basata su principi scientifici ineccepibili, scoperte portentose di aziende e di scienziati dediti soprattutto al bene dell’umanità

La seconda questione riguarda il problema della comunicazione degli effetti avversi dei farmaci in un tempo dove la farmacovigilanza era assente e l’attività regolatoria agli albori (prima del caso talidomide!). L’editore sembra di dover giustificare la scelta di pubblicare alcuni report sugli effetti avversi (anche gravi) di alcuni farmaci, “*non tanto per sconsigliare l’uso di un dato farmaco ma per richiamare l’attenzione su un problema che necessiterebbe di ulteriori indagini o, al limite, fornire un avvertimento ad una maggiore cautela*”.

Un obiettivo che le più attendibili riviste scientifiche da allora si sono poste e che, indipendente e/o complementariamente all’attività regolatoria, adesso ben più sviluppata, continua ad essere una attività fondamentale per conoscere meglio il rapporto di rischio e beneficio dei farmaci.

Di seguito “*New drugs: miracles or mirages?*” è riportato nella sua interezza, in modo che il lettore possa rendersi conto e verificare che gli avvertimenti di quasi 60 anni fa mantengono tuttora la loro piena validità.

“Nel corso degli ultimi 20 anni il termine ‘farmaco miracoloso’ si è ampiamente diffuso da essere utilizzato in modo indifferente, e senza nessuna esitazione, da professionisti e dalla gente comune. La gente attende nuovi rimedi, sperando di alleviare le proprie sofferenze e gli oneri economici, mentre i medici sono fiduciosi di poter disporre di un flusso inesauribile di farmaci nuovi e migliori per alleviare le sofferenze dei propri pazienti. Pertanto, non è raro osservare i segni e manifestazioni di entusiasmi ingiustificati.

Lo sviluppo di un nuovo farmaco o di una nuova tecnica non è qualcosa che avviene nell’arco di un giorno. Tempo, denaro e fatica spesi nella ricerca sono a volte demoralizzanti. E, troppo spesso, non producono i risultati attesi..... Esistono molti aspetti dello sviluppo di un nuovo farmaco che potrebbero essere discussi, ma lo spazio disponibile limita tale discussione. Due problemi significativi oggi più che mai sembrano stiano alla base di molta confusione e di alcune differenze di opinione. Essi riguardano gli eventi indesiderati che sono evidenziati dopo che un nuovo farmaco è stato commercializzato e in seguito alla pubblicazione di documenti che segnalano queste reazioni avverse.

Quando un nuovo farmaco è introdotto sul mercato, deve essere stato sottoposto a studi sufficienti in grado di soddisfare determinati requisiti previsti dall’autorità sanitaria. In generale, i dati necessari per rispondere a quanto richiesto sono acquisiti da settori medici e da dipartimenti legali dell’industria farmaceutica dopo studi esaustivi condotti da ricercatori ben preparati, ben informati e responsabili. Esistono ovviamente delle eccezioni, ma nel tempo stanno diventando sempre meno.

Ciò che, però di solito, di tanto in tanto preoccupa è l’osservazione che un farmaco, dopo mesi di normale impiego, rivela la possibilità che, occasionalmente, insorgano discrasie ematiche o altre reazioni sistemiche ugualmente preoccupanti. Non è insolito che, dopo centinaia di test su un nuovo farmaco, si affermi che è privo di reazioni avverse, e poi ci si rende conto che avviene l’imprevisto.....

Di tanto in tanto sulla stampa scientifica compaiono segnalazioni di eventi avversi osservati in pazienti trattati con qualcuno dei farmaci più recenti. L'editore di una rivista medica non è obbligato ad accettare un articolo per avvertire a non usare un determinato farmaco. Può semplicemente decidere di richiamare l'attenzione su un problema che necessiterebbe di ulteriori indagini o, al limite, fornire un avvertimento ad una maggiore cautela.

Ci sono molti farmaci ora abitualmente in uso, nei confronti dei quali sono apparsi in letteratura medica commenti sfavorevoli. Eppure continuano a soddisfare bisogni di rimedi in aree della medicina a cui sono stati destinati. Ed anche se i medici perderebbero ben poco se questi farmaci dovessero non essere più disponibili, la loro pratica professionale ne soffrirebbe se il ritiro dal commercio avvenisse prima dello sviluppo di trattamenti migliori in sostituzione.

Accettando le segnalazioni perché siano pubblicate, gli editori contribuiscono ad aiutare i medici, i pazienti e l'industria farmaceutica. In coscienza, nessuno può discutere sulla necessità di presentare la verità, purché sia offerta nella sua totalità e non sia distorta e stampata con intento fraudolento. La moderna farmacoterapia richiede che tutte le parti interessate siano correttamente informate per adempiere alle loro responsabilità.

La comparsa di un rapporto, o di più segnalazioni, su discrasie ematiche, danno renale o altri eventi non dovrebbero portare ad una condanna immediata e definitiva di un farmaco. Il tempo può provare che il suo impiego non deve continuare ma, finché non esisteranno rapporti confirmatori delle

prime segnalazioni, dovrebbe essere solamente un monito per un suo uso più attento. Anche se compaiono altri rapporti, il medico non deve abbandonare tout court l'uso del farmaco; dovrebbe invece chiedersi se l'utilizzo è veramente indicato e se esiste un farmaco alternativo altrettanto efficace e potenzialmente meno pericoloso; se non esiste, dovrebbe chiedersi se i benefici superano i rischi. Se, dopo tutte queste domande, il prescrittore è convinto che sta utilizzando il farmaco giusto, la sua formazione, esperienza, giudizio e coscienza devono essere la sua guida.

Quando un medico, o il suo paziente, si chiedono oggi se i nuovi farmaci sono miracolosi, egli deve solamente pensare quale pratica clinica si seguiva prima che essi fossero resi disponibili.

Le vite salvate, la riduzione delle sofferenze, la convalescenza più breve, un minor numero di complicanze, una degenza ospedaliera più breve: questi e altri risultati testimoniano l'impatto che ha avuto la farmacoterapia nella cura medica. Forse qualcuno può mettere in discussione l'opportunità di riferirsi alla terapia farmacologica come miracolosa, soprattutto perché non tutti i farmaci sono ugualmente efficaci, ma nessuno adeguatamente informato può considerare tutti i farmaci come "miraggi".

Riferimenti bibliografici:

1. JAMA. January 22/29, 2014, Vol 311, No. 4:423
2. Qohelet 1,9
3. JAMA. April 16, 1955, Vol 157, No. 16: 1410-1411.

L Bozzini¹; G. Dal Cortivo²

1. Farmacista,
Verona

2. MMG. Verona

VIVERE IN TERAPIA CON UN NUOVO ANTICOAGULANTE ORALE (NAO)

Le principali domande che può porre il paziente a cui è stato prescritto un NAO per la fibrillazione atriale:

Quando e come si deve prendere questo medicinale?

Si deve prendere con regolarità e rigidità, esattamente secondo le istruzioni del medico. Per avere una protezione adeguata contro la formazione di coaguli di sangue, non si deve dimenticare nessuna dose. Se nascono dei dubbi, è opportuno consultare sempre il medico.

Se il medico prescrive:

- **Xarelto[®], una volta al giorno¹:** si deve prendere una compressa di questo medicinale alla stessa ora di ogni giorno, alla mattina **oppure** alla sera, a seconda sia più facile ricordare l'ora.

Se il medico prescrive:

- **Pradaxa[®], due volte al giorno²** si deve prendere una capsula di questo medicinale al mattino e una capsula alla sera, lasciando che tra le due assunzioni trascorra un intervallo di 12 ore (ad esempio, alla 7 del mattino e alle 7 della sera)².

Se il medico prescrive:

- **Eliquis[®], due volte al giorno³:** si deve prendere una compressa di questo medicinale al mattino e una compressa alla sera, lasciando che tra le due assunzioni trascorra un intervallo di 12 ore (ad esempio, alla 7 del mattino e alle 7 della sera).

Note importanti - Per i pazienti con problemi di memoria è bene che un familiare o altra persona capace si prenda la responsabilità di somministrare la terapia. È importante che il tempo di assunzione del medicinale diventi un'abitudine.

Il medicinale va preso a digiuno o con il cibo?

Se il medicinale prescritto è:

- **Xarelto[®], una volta al giorno:** la compressa di questo medicinale deve essere presa **insieme con il cibo¹**.
- **Pradaxa[®], due volte al giorno:** la capsula deve essere inghiottita intera, **con o senza cibo**, con un bicchiere d'acqua, senza rompere, masticare o rimuovere i granuli dalla capsula².
- **Eliquis[®], due volte al giorno:** la compressa può essere assunta **con o senza cibo³**.

Come si deve conservare questo medicinale?

Le capsule di **Pradaxa[®]** devono essere conservate nella confezione originale (blister), per proteggerle dall'umidità. Quando si deve prendere una capsula, va estratta dal blister sollevando il foglio di alluminio posto sulla parte posteriore, senza spingere la capsula

attraverso il blister. Il foglio di alluminio del blister deve essere sollevato solo quando occorre estrarre una capsula. Non trasferire le capsule in scatolette portamedicinali². **Xarelto[®]** ed **Eliquis[®]** non richiedono alcuna condizione particolare di conservazione^{1,2}.

Perché il paziente in trattamento con NAO deve essere intensamente e ripetutamente istruito sulla necessità di aderire con rigore alla terapia?

Tutti i NAO presentano una emivita relativamente breve e sono pertanto soggetti ad un declino consistente dell'effetto terapeutico (anticoagulante) nell'arco di 12 ore (**Pradaxa[®], Eliquis[®]**) o 24 ore (**Xarelto[®]**). Se da un lato ciò rappresenta un potenziale beneficio in caso di necessità di intervento invasivo o di stato emorragico, dall'altro, in caso di scarsa aderenza/persistenza alla terapia, può aumentare il rischio di ictus o di embolia sistemica. Per tale motivo, il medico è tenuto a spiegare al paziente quali misure adottare per ottenere una sua collaborativa aderenza al trattamento, ricordando che il medicinale funziona solo se viene assunto ogni giorno e nel dosaggio prescritto. L'insistenza su questo aspetto della terapia anticoagulante va esercitata nel corso della prima visita, così come in tutti gli accessi successivi. Anche il farmacista che distribuisce il farmaco può esercitare un ruolo importante su questo aspetto del trattamento con NAO.

Come può il medico verificare l'aderenza alla terapia da parte del paziente?

Chi prescrive regolarmente la ricetta del farmaco è nella posizione migliore per verificare l'aderenza alla terapia. Ad esempio, ad ogni prescrizione può controllare nella cartella clinica che il numero delle confezioni prescritte sia sufficiente a fornire le dosi necessarie per tutto il periodo di tempo fino al successivo controllo, in cui può verificare che non sia trascorso un intervallo di tempo superiore alle dosi prescritte. Questo controllo dovrebbe essere effettuato ad ogni prescrizione e, in caso di possibile inadeguata aderenza, il problema dovrebbe essere immediatamente affrontato con il paziente⁴.

Il farmacista può avere un suo ruolo per favorire l'aderenza alla terapia anticoagulante?

Il farmacista può monitorare in tempo reale l'impiego della specialità medicinale anticoagulante, verificando se, in base al dosaggio prestabilito, il

numero di dosi distribuite siano bastate a coprire l'arco di tempo previsto, oppure se si verifica il mancato ritiro del farmaco nella data prestabilita, ecc. Oltre a ciò, le farmacie possono essere luogo di counselling attraverso un'assistenza personalizzata fatta di informazioni, avvertimenti, attenzioni, suggerimenti, ecc.

Che cosa fare se ci si dimentica di assumere una dose di questo nuovo anticoagulante?

Riguardo la possibile mancata assunzione di una dose, le indicazioni formulate nel documento "European Heart Rhythm Association. Guida pratica all'impiego dei NAO nei soggetti con FA non valvolare"⁵ sono le seguenti (per Eliquis e Xarelto, le indicazioni sono diverse rispetto ai relativi RCP):

- Se il medicinale prescritto è: **Pradaxa**[®] oppure **Eliquis**[®] una dose ogni 12 ore, si può assumere la dose dimenticata fino a **6 ore prima della dose successiva**; se questo non è più possibile, si deve tralasciare la dose omessa riprendendo quella successiva all'ora prefissata.
- Se il medicinale prescritto è: **Xarelto**[®] una dose al giorno, si può prendere la dose dimenticata fino a **12 ore prima della dose successiva**; se questo non è più possibile, si deve tralasciare la dose omessa e riprendere quella successiva all'ora prefissata.

In ogni caso non si deve mai assumere una dose doppia nello stesso tempo per compensare la dose dimenticata, così come si non deve recuperare il giorno dopo la dose dimenticata il giorno prima.

Che cosa fare se non si è sicuri di aver preso una dose di questo medicinale?

A volte può capitare che il paziente sia incerto sul fatto di aver preso o no una dose del medicinale. Il comportamento da seguire potrebbe essere il seguente:

- Se il medicinale prescritto è: **Pradaxa**[®] oppure **Eliquis**[®], una dose ogni 12 ore, si potrebbe consigliare di non prendere un'altra capsula o compressa, ma solo di continuare con il regime previsto, cioè ripartendo con la dose successiva rispettando l'intervallo di 12 ore.
- Se il medicinale prescritto è: **Xarelto**[®] una dose al giorno, si potrebbe consigliare di prendere un'altra compressa e poi continuare con il dosaggio previsto⁵.

Che cosa fare se si è già in trattamento con determinati medicinali ed è prescritto un NAO?

E' necessario informare il medico che si stanno assumendo altri prodotti: farmaci di prescrizione o di non prescrizione, prodotti a base di erbe, integratori acquistati in farmacia, al supermercato o in negozi di alimenti biologici. Per ridurre al minimo il rischio di interazioni di altri prodotti con l'anticoagulante orale,

bisogna che colui che prescrive la terapia anticoagulante sappia quali sono i farmaci regolarmente assunti prima della prescrizione del NAO. Dopo la prescrizione, prima che il MMG o altri specialisti possano prescrivere nuovi farmaci per altre patologie, bisogna informarli che si è in trattamento anticoagulante orale. Tali precauzioni sono necessarie per evitare possibili interazioni farmaco-farmaco, che potrebbero aumentare o ridurre l'effetto anticoagulante⁶.

Si deve seguire una particolare dieta nel corso del trattamento con NAO?

Non esiste una dieta specifica per i pazienti in terapia con i nuovi anticoagulanti orali. L'ideale è un regime alimentare equilibrato mantenendo costante l'apporto di frutta e vegetali. Fare attenzione in particolare alla giusta idratazione specie negli anziani, nei periodi più caldi, per evitare di affaticare il rene. Inoltre, il rischio di sanguinamento aumenta in caso di disidratazione (che può risultare quale conseguenza di vomito, diarrea, febbre, forte calore, ecc). Pradaxa[®] può causare disturbi dello stomaco: se si dovessero manifestare bruciori o dolori informare subito il MMG. L'alcol può interagire con i NAO ed avere un effetto sul sanguinamento. Evitare bevute abbondanti mentre si è in terapia con gli anticoagulanti. Piccole quantità di alcol (1-2 bicchieri da tavola al giorno) non dovrebbero causare problemi.

Quando si assume un NAO esiste il rischio di eventi emorragici (sanguinamenti)?

Come per tutti gli anticoagulanti, gli eventi emorragici costituiscono il principale effetto indesiderato dei NAO. Tuttavia, se si prende il medicinale secondo le modalità prescritte, cioè rispettando le dosi e i tempi di assunzione, oltre a ridurre il rischio di formazione di coaguli di sangue, si riduce il rischio di sanguinamenti.

Quali sono i segni e i sintomi di eventi emorragici anormali?

Sono rappresentati da:

- sanguinamenti inattesi, anche se poco abbondanti, o perduranti a lungo (sono compresi: sangue dal naso, da gengive, da ferite conseguenti a tagli o graffi, periodi mestruali prolungati o troppo abbondanti, ecc);
- ecchimosi (macchie scure sulla pelle) più o meno gravi o inspiegabili, o lividi che tendono ad allargarsi senza una causa;
- urine rosse o scure;
- feci nere o sangue rosso vivo nelle feci;
- tracce di sangue nel catarro (escreato);
- vomito con sangue;
- forte mal di testa o vertigini;
- dolore inatteso, gonfiore o fastidio.

Come ci si deve comportare se si manifestano segni e sintomi di eventi emorragici anormali?

Il Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna - Azienda Ospedaliera Università di Parma e Azienda USL di Parma - nel gennaio 2014 hanno pubblicato un manuale dal titolo “La terapia con nuovi anticoagulanti orali - Guida pratica per il paziente”⁷.

Un capitolo di questa guida – “Cosa fare in caso di.....” - è dedicato a particolari condizioni cliniche che possono insorgere nel paziente in terapia con NAO. Per l'autorevolezza e l'affidabilità dell'argomento trattato, lo sottoponiamo nella sua completezza all'attenzione dei medici e, tramite essi, anche a quella dei pazienti (Tabella 1).

Tabella 1. Cosa fare in caso di⁷

FERITE: Le piccole ferite superficiali non rappresentano un grave problema, infatti l'emorragia potrà essere arrestata esercitando una pressione sulla ferita per qualche minuto.

SANGUE DALLE GENGIVE: E' un'evenienza abbastanza frequente, ma quasi mai pericolosa. Si verifica abitualmente durante la pulizia dei denti, oppure al risveglio, come una chiazza di sangue sul cuscino, senza cause apparenti. L'emorragia delle gengive è frequentemente dovuta ad una patologia dei denti o infiammazione delle gengive. Qualora le gengivorragie dovessero essere frequenti è indicata una rivalutazione del trattamento.

SANGUE DAL NASO (epistassi): La perdita di sangue dal naso è un'evenienza che può manifestarsi, ma quasi mai è pericolosa. Le cause principali possono essere: a) raffreddore (rinite acuta); b) ipertensione arteriosa.

Se dovesse presentarsi, la prima cosa da fare è di mettersi in posizione seduta con il capo leggermente piegato in avanti e comprimere esternamente la narice del naso in modo continuo per almeno 5 minuti. Se tale manovra non avesse successo, sarà utile ricorrere ad un tamponamento nasale presso strutture di pronto intervento (Pronto Soccorso). Cercare di non ingerire il sangue che eventualmente cola in bocca dal retro del naso (epistassi posteriore). Se le epistassi si ripetono o sono molto abbondanti è utile procedere a una rivalutazione del trattamento.

URINE ROSSE (Ematuria): La presenza di sangue nell'urina può essere determinata da una infezione della vescica (cistite) oppure da altre cause che andranno valutate in accordo con il MMG e lo specialista. Se si verificasse la presenza di sangue nelle urine, quindi, è indispensabile informare tempestivamente il proprio medico per poter individuare rapidamente la causa di tale manifestazione. Se l'ematuria è molto abbondante o recidivante il trattamento anticoagulante andrà rivalutato.

FECI NERE O SANGUE ROSSO VIVO NELLE FECI: Una tale complicanza si può verificare durante il trattamento con anticoagulanti orali e non deve essere assolutamente sottovalutata perché, nella maggioranza dei casi, è determinata dalla presenza di un'alterazione del tratto gastro-enterico (ulcera gastrica, polipo intestinale, emorroidi). A volte il sanguinamento gastrico può anche presentarsi come vomito di color caffè. Se si verificasse una simile evenienza, quindi, è indispensabile informare tempestivamente (subito) il proprio medico per poter individuare rapidamente la causa di tale manifestazione. In caso le feci si presentino liquide e/o la pressione arteriosa sia bassa o vi siano sintomi gravi quali svenimenti o sudorazioni o eccessiva tachicardia, è consigliabile chiamare subito il 118 o accedere subito al PS più vicino.

VOMITO CON SANGUE (ematemesi): Il sangue nel vomito può essere nero o rosso. Se le quantità sono molto scarse può trattarsi di piccole emorragie gastriche o sangue ingerito dal naso. In questi casi sentire subito il medico curante. Se invece la quantità è maggiore o sono presenti segni di allarme (pressione bassa, svenimento, polso accelerato, sudorazioni) è indispensabile chiamare subito il 118 o recarsi al PS.

MACCHIE SCURE SULLA PELLE: Esse compaiono in seguito a traumi, anche lievi, in qualsiasi parte del corpo, ma a volte possono anche manifestarsi spontaneamente, senza alcuna causa apparente, precedute o no da una sensazione di bruciore. In questi casi è necessario contattare il proprio medico per valutare il da farsi.

ARROSSAMENTO DEGLI OCCHI (Emorragie congiuntivali): Compaiono in seguito a infiammazione delle congiuntive, ma a volte possono anche manifestarsi spontaneamente, senza alcuna causa apparente, precedute o no da una sensazione di bruciore. In questi casi è necessario contattare il proprio medico per valutare il da farsi.

TRAUMI: In corso di terapia con anticoagulanti orali i traumi possono causare un aumento della emorragia nella sede traumatizzata. In tale evenienza sarà opportuno, se non esistono ferite sanguinanti, applicare un impacco con ghiaccio e prendere contatto rapidamente con il MMG. Se il trauma occorso ha comportato un danno alla testa o alla colonna vertebrale è indispensabile informare subito il MMG per valutare la necessità di rivolgersi al più vicino punto di Pronto Soccorso per eseguire esami approfonditi.

INIEZIONI INTRAMUSCOLARI: L'iniezione intramuscolare provoca un trauma che, pur di piccole dimensioni, può determinare ematomi nella zona interessata (che a volte si possono complicare in ascessi). La terapia intramuscolare deve essere limitata ai casi strettamente necessari (quando il farmaco può essere somministrato solo con questa modalità) e bisogna avere l'avvertenza di utilizzare un ago piccolo e di applicare dopo l'iniezione una pressione sul punto di iniezione ed impacco con ghiaccio per 5-10 minuti.

VARIAZIONE DELLO STATO DI SALUTE: Qualsiasi inconveniente o variazione dello stato di salute vanno segnalati tempestivamente al MMG o allo specialista che ha prescritto il farmaco. In alcune condizioni morbose si rende necessaria la verifica della funzione renale per evitare accumuli pericolosi del farmaco, specialmente in caso di febbre, diarrea, periodi anche brevi di digiuno per vomito o inappetenza, qualora sia necessario assumere antibiotici o antipiretici. I pazienti più anziani sono i più esposti a tali problematiche e devono stare più attenti a queste situazioni.

Ci si può vaccinare contro l'influenza in caso di trattamento anticoagulante?

I pazienti in trattamento anticoagulante orale possono praticare la vaccinazione antinfluenzale, in quanto

non esistono dimostrazioni che il vaccino interferisca con l'attività degli anticoagulanti. Bisogna, comunque, seguire le stesse precauzioni consigliate per le iniezioni intramuscolari⁷. (vedi Tabella 1).

Se si è in trattamento con un NAO si possono eseguire le normali attività quotidiane?

La risposta è sì, anche se bisogna sempre ricordare che si è a rischio di sanguinamento in caso di trauma (urto o ferita). Per ridurre al minimo il rischio di lesioni che possono provocare sanguinamenti, è pertanto necessario prendere alcune precauzioni, tra cui:

- evitare attività sportive di contatto (calcio, rugby, ecc) che possono causare lesioni;
- fare attenzione a prevenire le cadute, in quanto possono causare lesioni significative;
- indossare guanti quando si fa giardinaggio;
- considerare l'opportunità di utilizzare un rasoio elettrico invece che con lama (a mano libera).

Se si è in trattamento con un NAO si può pianificare una gravidanza?

I NAO sono controindicati in gravidanza e durante l'allattamento¹⁻³. Se si intende pianificare una gravidanza o si pensa di essere gravida, conviene parlarne immediatamente con il proprio medico.

Per quali segni di reazioni avverse conviene consultare rapidamente il medico curante o rivolgersi al pronto Soccorso?

In caso dovessero manifestarsi una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- reazioni allergiche quali eruzione cutanea, prurito, gonfiore in qualsiasi parte del corpo, difficoltà respiratorie;
- segni di disturbi epatici, come ingiallimento della pelle e/o delle sclere degli occhi (ittero);
- segni di eccessivo sanguinamento (vedi Tabella 1).

Per quali altri effetti collaterali conviene informare il medico curante?

In caso dovessero presentarsi:

- indigestione, difficoltà nella deglutizione;

- diarrea, mal di stomaco;
- nausea, vomito;
- febbre o malessere generale.

E' bene che ogni soggetto in trattamento con NAO disponga di un documento identificativo (identity card) che attesti che è in terapia anticoagulante?

Come avviene nel trattamento con i farmaci antivitamina K (*Coumadin*[®], *Sintrom*[®]), i pazienti sottoposti a NAO (*Xarelto*[®], *Pradaxa*[®], *Eliquis*[®]) sono invitati a fornire con regolarità informazioni dettagliate in merito all'andamento della terapia anticoagulante a quanti sono coinvolti nella gestione (prescrittori, MMG). Va ricordato che l'impiego di tali prodotti, non esistendo più la necessità della valutazione periodica dell'INR, fa mancare un riferimento clinico particolarmente importante. Per tale motivo, al fine di meglio gestire il follow-up dei pazienti che assumono i NAO, viene suggerita l'adozione di una scheda per il paziente che contenga informazioni e raccomandazioni sul farmaco e la programmazione di periodiche visite di controllo. Quella di seguito riportata (Figura 2) è ripresa (con modifiche) da quella elaborata dalla Società Europea di Cardiologia⁵. Oltre a contenere nome e indirizzo del paziente, il NAO prescritto, l'indicazione e le modalità di assunzione, la scheda prevede il monitoraggio raccomandato del paziente nel tempo, gli interventi clinici e laboratoristici del programma di follow-up, importanti istruzioni per il paziente per un corretto impiego del farmaco, informazioni su come comportarsi in caso di ricovero in ospedale o di interventi invasivi, ecc.

Si ritiene che sia un dovere che ogni paziente trattato con *Pradaxa*[®], *Xarelto*[®], *Eliquis*[®] possieda un documento identificativo, che consenta in ogni situazione, ma specialmente in caso di emergenza, di avere un quadro rapido e completo della condizione clinica del paziente.

Figura 2. CARD PER IL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE IN TRATTAMENTO CON UN NUOVO ANTICOAGULANTE ORALE (da ritagliare)

Nome e cognome Data nascita Gruppo sangue	
Indirizzo Telefono	
Medicinale prescritto Dose Tempo assunzione Con o senza cibo	
Data inizio trattamento	
Centro prescrittore Medico prescrittore Nome e telefono	
Medico curante domicilio Nome Telefono	
Importanti istruzioni per il paziente	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prenda il farmaco tutti i giorni esattamente come prescritto. Niente terapia, niente protezione! ➤ Non sospenda mai di prendere il farmaco senza aver prima consultato il suo medico curante. ➤ Non assuma mai un altro farmaco senza prima avere consultato il proprio medico, neppure un antidolorifico acquistabile anche senza prescrizione. ➤ Mostrì questa scheda al dentista, al chirurgo o a qualsiasi altro medico prima di ogni intervento o prescrizione. ➤ Se viene ricoverato in ospedale o al Pronto Soccorso mostrì immediatamente questa scheda. 	
Terapie concomitanti	
Medicinale: _____	dose: _____
Medicinale: _____	dose: _____
Medicinale: _____	dose: _____
FOLLOW-UP RACCOMANDATO	
<p>Visite di controllo programmate _____</p> <p>Ad ogni visita verificare:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aderenza alla terapia (il paziente dovrebbe portare il medicinale rimanente) ➤ Eventi tromboembolici? ➤ Eventi emorragici? ➤ Altri eventi collaterali? <p>Altri eventuali farmaci assunti, compresi prodotti da banco?</p> <p>Analisi del sangue:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Non richiesto monitoraggio livelli di anticoagulazione ○ Annualmente: Hb, funzionalità renale ed epatica ○ Se CICr 30-60 ml/min, età >75 anni, soggetto fragile: funzionalità renale ogni 6 mesi ○ Se CICr 15-30 ml/min: funzionalità renale ogni 3 mesi <p>Se insorge una condizione che può avere un impatto su stato di salute: funzionalità renale e/o epatica</p>	

Raccomandazioni per migliorare la sicurezza del paziente sottoposto a trattamento anticoagulante:

Quelle di seguito riportate sono state predisposte da:
Sociedad Española de Calidad Asistencial – Asociación
Madrilena de Calidad Asistencial – Socieda Valenciana de

Calidad Asistencial – Sociedad Andaluza de Calidad
Asistencial⁸

- **Pianificare e implementare attività educative a favore degli operatori sanitari coinvolti nella gestione dei NAO:**
 - attività di formazione in collaborazione con Società scientifiche e/o Ordini Professionali;
 - creazione ed utilizzo di una banca tecnica e scientifica sulla base della documentazione e dei migliori dati scientifici disponibili.
- **Potenziare la formazione e l'informazione a favore dei pazienti e dei famigliari in tutte le fasi del processo e sempre all'inizio del trattamento:**
 - fornire ai pazienti che iniziano il trattamento con NAO informazioni semplici, chiare e comprensibili, sia orali che scritte;
 - prevedere, se possibile ed opportuna, un'attività educativa e formativa di gruppo, con partecipazione attiva delle Associazioni dei pazienti e di pazienti esperti.
- **Sviluppare, con la partecipazione dei professionisti che si occupano di questo tipo di pazienti, raccomandazioni relative a procedure operative standard (POS) in grado di ridurre la variabilità della pratica clinica:**
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO che dovranno sottoporsi a interventi di chirurgia maggiore;
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO che dovranno sottoporsi a interventi di chirurgia minore (estrazioni dentarie ed altre procedure odontoiatriche);
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO che dovranno sottoporsi a interventi chirurgici d'urgenza;
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO che andranno a sottoporsi a procedure invasive (infiltrazioni, endoscopie, biopsie, arteriografie, ecc);
 - raccomandazioni su POS nella gestione di pazienti in trattamento con NAO con complicanze di tipo emorragico, compresi i sanguinamenti minori.
- **Rafforzare l'importanza dell'adesione terapeutica (compliance) ai NAO:**
 - stabilire sistemi di alert in caso di mancato ritiro del farmaco dal circuito previsto (farmacia ospedale, farmacia aperta al pubblico per Distribuzione per Conto);
 - intervistare il paziente e contare il numero di unità del farmaco in caso di sospetta non adesione;
 - eseguire un approccio attivo al paziente in caso di mancata presenza ad una visita programmata;
 - effettuare la registrazione iniziale di apertura del contenitore del paziente;
 - includere i promemoria di assunzione del farmaco.
- **Per una gestione sicura dei pazienti in trattamento con NAO, prevedere una check list di indagini cliniche e di laboratorio: all'inizio del trattamento, a 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi.**
- **Migliorare i record della storia sanitaria del paziente in modo da facilitare i possibili cambiamenti clinici e di contesto socio-economici che potrebbero influenzare l'efficacia del trattamento e la sicurezza del paziente.**
- **Utilizzare le potenzialità offerte dai sistemi informativi nella pratica clinica per identificare e monitorare i pazienti trattati con NAO.**
- **Utilizzare il potenziale delle tecnologie dell'informatica per migliorare la comunicazione medico-paziente.**
- **Notificare in modo sistematico le reazioni avverse a questi farmaci.**
- **Stabilire un sistema di monitoraggio basato su indicatori di struttura, processo e risultato, che consenta la valutazione e il miglioramento continuo del processo di cura del paziente con i NAO e di benchmarking tra unità, centri e servizi.**

Riferimenti Bibliografici:

1. Summary of Product Characteristics. Xarelto. EMC. Last updated 06.01.2014. In <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25586/SPC/Xarelto+20mg+film-coated+tablets/> (Accesso Aprile 2014)
2. Summary of Product Characteristics. Pradaxa. EMC. Last updated 28/01/2014. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839/SPC/Pradaxa+150+mg+hard+capsules/> (Accesso Aprile 2014)
3. Summary of Product Characteristics. Eliquis. EMC. Last updated. 01.10.2013. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24988/SPC/Eliquis+2.5+mg+film-coated+tablets/> (Accesso Aprile 2014)
4. Cancian M et al. Nuovi Anticoagulanti orali per la prevenzione di ictus ed embolia sistemica nella fibrillazione atriale non valvolare. Sintesi di aggiornamento per Medici di Medicina Generale. In http://www.svemg.it/wpcontent/uploads/2013/09/NAO_sintesiIMG.pdf. (Accesso Aprile 2014).
5. Heidbuchel H. et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51. doi: 10.1093/europace/eut083. In <http://europace.oxfordjournals.org/content/15/5/625.long#sec-2>
6. Problemi relativi alla sicurezza dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) - Reazioni avverse, controindicazioni, interazioni, avvertenze e precauzioni. Infofarma 2014; 2: 1-6. In: http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma_2_2014.pdf
7. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna - Azienda Ospedaliera Università di Parma e Azienda USL di Parma La terapia con i nuovi anticoagulanti orali - Guida pratica per il paziente. Gennaio 2014. In [http://www.fcspa.it/sito2008/bacheca/Ail%205%20Guida%20NAO%20Paziente\(5\).pdf](http://www.fcspa.it/sito2008/bacheca/Ail%205%20Guida%20NAO%20Paziente(5).pdf).
8. <http://www.calidadasistencial.es/images/gestion/biblioteca/414.pdf>

A. Donzelli¹, G. Consalvo¹, M. Flammini², C. Lattes¹, A. L. Rivolta³, L. Ronchi², S. Sacchi², M. Tringali⁴, D. Sghedoni⁵, G. Lacaïta⁶

¹ Medici e ².Amm.vi, SC Educazione all'Appropriatezza ed EBM, ASL Milano

³ Farmacista, DG Salute Regione Lombardia/RL - Centro Reg. Farmacovigilanza

⁴ Medico, DG Salute RL - U.O. Governo dati, strategie e piani - Valutazione Tecnologie Sanitarie

⁵ Medico, resp. Ss Medicina Generale di SC Assistenza Primaria, ASL Milano

⁶ Medico, direttore SC Assistenza Primaria e Dip. SSB Cure Primarie, ASL Milano

INFORMAZIONE AI MMG SULL'USO APPROPRIATO DEGLI IPP

Le Pillole per Medici sono schede incisive EB che promuovono interventi più costo/efficaci, affiancate da schede per assistiti, che il MMG può veicolare in modo mirato. L'articolo ne valuta l'impatto su un uso appropriato e sulla spesa per IPP, da ridurre all'indispensabile. L'ASL di Milano ha curato e diffuso i materiali informativi.

In coincidenza con l'intervento, gli storici consumi di IPP dell'ASL, sopra la media regionale, sono stati frenati.

Nel 2012 (e 2013) l'ASL di Milano ha registrato la terza minor spesa pesata/1000 residenti Lombardi, riducendo inappropriata e sprechi, con soddisfazione della MG.

1. Introduzione e informazioni generali

Il finanziamento della maggior parte della

ricerca medica da parte di sponsor commerciali e la loro pressione su ricercatori, istituzioni e strutture sanitarie ha introdotto gravi conflitti d'interesse e distorsioni nella produzione, interpretazione, diffusione e applicazione delle conoscenze¹⁻³. Oggi le ricerche indipendenti e con priorità individuate in base al punto di vista del SSN o della comunità dei cittadini sono una minoranza e i loro risultati non sono adeguatamente portati all'attenzione dei medici o dei cittadini interessati. E' stata pubblicata poca ricerca su come migliorare per medici e assistiti l'accesso e l'utilizzo di conoscenze indipendenti da interessi commerciali su efficacia-sicurezza e costo-efficacia di comuni trattamenti, in base a studi validi e loro revisioni sistematiche, e su strategie efficaci e a basso costo (ad es. basate su stampati educazionali) per favorire i cambiamenti attesi⁴⁻⁵. E' interesse del SSN che i risultati di tali ricerche giungano a clinici e assistiti, come informazione credibile e comparativa.

1.1. Il Progetto Pillole, per dare maggior valore all'assistenza medica primaria

Le **Pillole di buona pratica clinica (BPC)** per medici sono nate nel 2003 come una delle possibili risposte al problema evidenziato, in attesa di risposte più strutturali⁶. Il loro scopo dichiarato è fornire informazioni scientifiche chiare, indipendenti, *evidence based* e comparative, per aumentare il valore dell'assistenza sanitaria erogata.

Nell'esplicita filosofia del progetto, il valore dell'assistenza sanitaria è espresso con la formula⁷:

$$\text{Valore} = \frac{\text{Efficacia netta (in termini di salute)}}{\text{Risorse}}$$

Sono affiancate dalle **Pillole di educazione sanitaria (ES)**, linea parallela destinata a pazienti/assistiti.

Sono già state sperimentate con riscontri favorevoli in alcune Regioni e ASL, che vi hanno abbonato i propri MMG e le utilizzano in specifiche iniziative formative, e usufruiscono anche del supporto di Associazioni nazionali di tutela dei consumatori (ACU-Associazio-, ne Consumatori-Utenti, Lega Consumatori, Movimento Consumatori, Federconsumatori, Cittadinanzattiva, Confconsumatori, Unione Nazionale Consumatori). Le **Pillole** di ES sono comunicazioni di divulgazione scientifica, aggiornate ed essenziali, in forma incisiva, comprensibili ad assistiti motivati (per esperienza del problema di volta in volta trattato), ispirate in modo esplicito al punto di vista del SSN, della comunità dei cittadini e della salute dei pazienti. Di preferenza sono veicolate dal medico di fiducia, e concepite per incoraggiare gli assistiti a:

- far buon uso dei servizi sanitari, consapevoli di diritti e responsabilità
- non sollecitare i medici a prescrizioni irrazionali di natura consumistica
- sviluppare un sano senso critico, con maggior consapevolezza di limiti, rischi e costi dei trattamenti correnti e della disponibilità di efficaci alternative
- conoscere elementi fondamentali di autogestione della propria salute e acquisire migliori capacità per metterli in pratica. Le proposte formulate per razionalizzare i comportamenti clinici attraverso le **Pillole** per medici hanno le seguenti caratteristiche generali, allo stato delle conoscenze nel momento in cui vengono scritte:
- **efficacia netta** nella pratica, in termini di salute, **superiore** (o almeno pari) rispetto a pratiche correnti, alla luce della Medicina/Assistenza sanitaria basata sulle prove di efficacia
- **costi netti inferiori** rispetto a pratiche correnti direttamente confrontate
- **rilevanza nella pratica delle cure mediche primarie**, e nell'assistenza specialistica di primo livello.

I riferimenti forniti sono sintetici ed espliciti, ferma restando l'ovvia autonomia di ogni professionista nel valutare il materiale presentato e nell'accoglierne o meno i suggerimenti, in scienza e coscienza.

Uno strumento analogo nel SSN canadese ha dimostrato⁸⁻⁹ di modificare nel verso desiderato le prescrizioni, con costi minimi. Risultati simili erano stati confermati nell'ASL Città di Milano con il monitoraggio di una *Pillola*-prototipo di ES sugli acidi grassi omega-3.

Per rendere ancora più trasparente il punto di vista cui le *Pillole* si ispirano, la valutazione del rapporto tra efficacia e costi dei trattamenti messi a confronto si può rappresentare con una tabella dove efficacia e costi si incrociano in nove combinazioni.

		Efficacia incrementale		
		-	=	+
Costi incrementali	+	Eliminare con priorità	Scartare	? Analisi incrementale
	=	Scartare	Ci sono altre ragioni per adottare?	Adottare
	-	? Analisi incrementale	Adottare	Adottare con priorità

In ciascuna cella è indicata la raccomandazione che scaturisce all'intersezione, **secondo il punto di vista del SSN o della comunità dei cittadini-consumatori** (e non secondo i punti di vista/interessi oggi dominanti in sanità, dei produttori e degli erogatori). Le *Pillole* concentrano l'attenzione con priorità sulle (molte) aree dove vi sono evidenti ragioni per adottare un intervento, e su quelle dove vi sono ragioni altrettanto forti per scartarlo/ridimensionarlo. Per scelta non affrontano aree con punti di domanda, in attesa che il progresso delle conoscenze le riconduca ad aree più "definite", e/o che la cultura corrente sia disposta ad affrontare i dilemmi decisionali con metodi più razionali. Per ottenere una più formale verifica del loro potenziale la Regione Lombardia ha approvato il progetto "Impatto di un programma di informazione rivolto a Medici di MG, e per loro tramite ai pazienti, sull'appropriatezza d'uso di farmaci e della relativa spesa farmaceutica". *Running title*: Pillole di BPC e Pillole di ES. Il progetto ha riguardato alcune ASL lombarde, con l'ASL di Milano capofila.

2. Descrizione sintetica dello studio

La ricerca ha inteso misurare in alcune ASL l'impatto, in consumi e spesa farmaceutica, di un programma d'informazione credibile su efficacia e sicurezza comparative di statine e/o ezetimibe, omega-3 e IPP, rivolto ai MMG, e per loro tramite agli assistiti potenzialmente interessati. Le aree terapeutiche sono state scelte perché, seguendo indicazioni di appropriatezza clinica allo stato delle conoscenze, ritenute suscettibili di forti riduzioni di spesa con miglior scelta delle molecole da prescrivere, nel caso delle statine; e di riduzioni di spesa e consumi (in DDD), razionalizzando le indicazioni per IPP; e infine per ezetimibe e omega-

3, per i quali si ritengono razionali contrazioni ancor maggiori, per la carenza di prove di efficacia netta in esiti *patient oriented*.

Si è chiesto alle ASL partecipanti di inviare ai MMG, con le comunicazioni periodiche dei Distretti, le schede *Pillole* di BPC per medici, di informazione scientifica e valutazione comparativa di efficacia e costi, e *Pillole* di ES, per supportare il counselling dei Medici, o per consentire di consegnarle direttamente a pazienti motivati.

Le schede hanno ricevuto rinforzi, feed-back e ove possibile specifici eventi ECM.

La valutazione è stata di tipo *controlled before and after*, usando come controllo i trend paralleli rilevati nell'insieme delle ASL italiane, e di quelle lombarde non destinatarie dell'intervento.

I MMG, a loro discrezione, hanno consegnato ad assi-stiti selezionati specifiche *Pillole* di ES, con un breve messaggio di valorizzazione o, secondo

disponibilità, con interventi di counseling breve e proposta/prescrizione di modifiche appropriate dello stile di vita. Per altri dettagli organizzativi vedi *Appendice 1*.

3. Obiettivi

Obiettivi primari

Aumento dell'appropriatezza d'uso di statine ed ezetimibe, omega-3 e IPP e riduzione della spesa farmaceutica pubblica relativa (senza aumento fuori controllo della corrispondente spesa privata).

Strategie: intensificazione e qualificazione di interventi sullo stile di vita, e spostamento da altre molecole, nei casi appropriati a giudizio del medico, verso:

- simvastatina equivalente, sino a riduzioni di cLDL del 40%. Da aprile 2012 con la perdita del brevetto atorvastatina è diventata molecola di 1^a scelta, dominante per efficacia e costi a dosi ≥ 10 mg, mentre simvastatina è rimasta con poche eccezioni la scelta dominante a ≤ 10 mg
- minor prescrizione di omega-3 e prescrizione alternativa di pesce grasso (o di vegetali ricchi di omega-3)
- IPP equivalenti (privilegiando i meno costosi, in base all'andamento dei prezzi), e riduzione dell'eccesso di assuntori [*Altri articoli*¹⁰⁻¹¹ hanno presentato indicatori e risultati per statine/ezetimibe e omega-3. Questo d'ora in avanti presenterà solo l'intervento sugli IPP].

Obiettivi secondari

Aumento di soddisfazione dei destinatari dell'intervento, senza pregiudizio complessivo per la salute (espressa dall'indicatore *mortalità evitabile/100.000 abitanti*, come da definizione OCSE, entro un quadro di controllo).

4. Indicatori per valutare gli esiti (su IPP)

L'esito primario è il miglioramento dell'appropriata d'uso di IPP, oggi abusati rispetto a indicazioni *evidence based* (che incorporino effetti netti e sicurezza a lungo termine¹²⁻¹³), e la riduzione della spesa farmaceutica relativa, senza ridurre la soddisfazione dei destinatari. In particolare:

Indicatori di risultato

- riduzione di DDD e spesa per IPP (con invito ad abbandonare/ridurre usi impropri, a favore di strategie alternative)
- soddisfazione di MMG e pazienti rispetto a materiali informativi, strategie ed esiti, rilevata con questionario a MMG testimoni privilegiati, nominati dalle rispettive OO.SS. per il monitoraggio del Progetto
- vincolo di non peggioramento della mortalità evitabile, misurata ogni 6 mesi con i dati delle anagrafi comunali secondo la metodologia OCSE (tutti gli anni, mesi o giorni persi prima dei 75 anni per 100.000 abitanti)
- vincolo di non aumento della spesa farmaceutica privata relativa, fuori da un quadro di controllo che consideri i trend regionali, misurata attraverso i dati disponibili.

5. Risultati finali sui consumi di IPP

Risultati sulla spesa sanitaria pubblica

Nei confronti relativi di spesa netta pesata x 1000 ab. res. l'ASL di Milano, che ha garantito sufficiente continuità nelle azioni programmate, ha registrato il progresso di seguito riportato (i risultati delle altre ASL sono disponibili a richiesta).

Per l'area IPP le specifiche *Pillole*¹²⁻¹³ sono state rese disponibili solo a inizio 2011.

L'ASL di Milano aveva una spesa storica ben superiore della media regionale, e ha chiuso il 2010 in 9^a posizione (Grafico 1; +3,2% vs media regionale). A inizio 2011 ha distribuito ai MMG le due *Pillole* sugli IPP¹²⁻¹³ ed effettuato in marzo un corso di formazione obbligatoria coerente. Già in aprile (Graf. 2) la spesa ASL è scesa sotto la media regionale, chiudendo il 2011 per la prima volta sotto la media (-1,5%). Il miglioramento relativo è continuato, raggiungendo la 3^a posizione nel 2012 (Graf. 3; -5,6% vs media Regione). Nel 2013, a progetto formalmente concluso, il risultato si è consolidato (-8% vs media Regione).

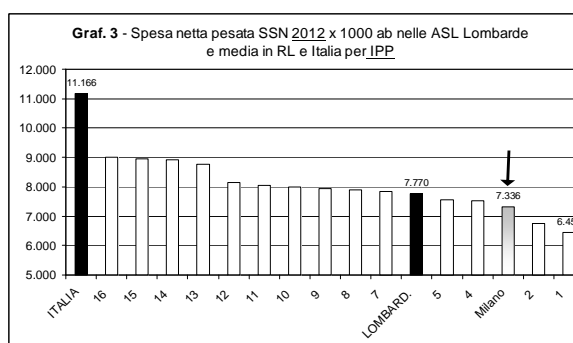
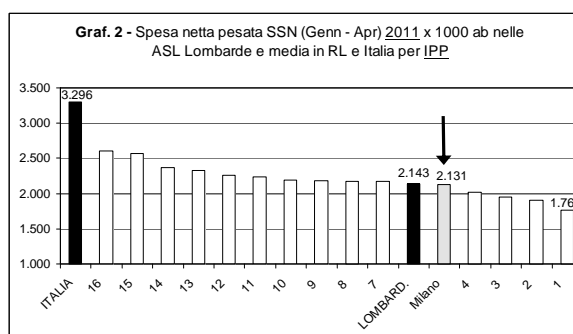
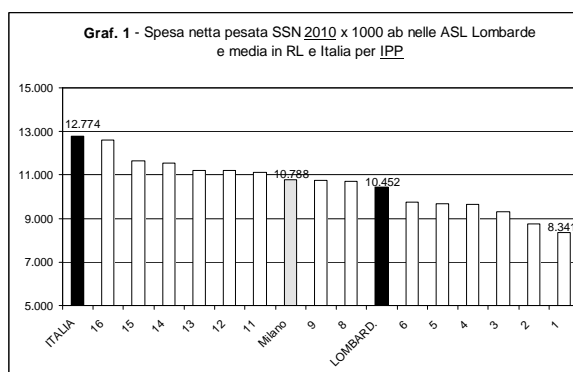
Se la spesa pesata procapite 2012 dei residenti nell'ASL di Milano per IPP fosse stata

- pari alla media lombarda, l'ASL avrebbe speso in più **722 mila €** nel 2012 e **1,02 ml di €** nel 2013
- pari alla media Italiana, l'ASL avrebbe speso in più **6,37 ml di €** nel 2012 e **7,25 ml di €** nel 2013

NB: i buoni risultati dell'ASL di Milano non sono affatto una tendenza generale, perché la sua spesa farmaceutica in altre aree ha tutt'altro andamento,

come ci si può aspettare in una metropoli dove densità (e continua pressione) di strutture specialistiche ha pochi eguali. Tuttavia nell'ASL si sono identificati almeno tre fattori associati con buoni risultati, anche finanziari:

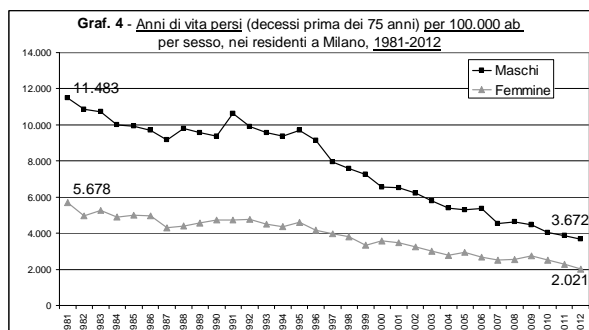
1. Produzione di numerose *Pillole* (per medici e per assistiti) o strumenti simili su un determinato tema, con messaggi reiterati negli anni
2. Produzione di percorsi-preventivo-diagnostico-terapeutico-assistenziali/pPDTA coerenti con le *Pillole*, e viceversa, coordinati e presidiati nel merito dall'ASL-acquirente, e formalmente sottoscritti dopo un lungo confronto dai rappresentanti designati dalle AA.OO./IRCCS e dalla Medicina Generale (NB: avere un pPDTA che non presidi il "punto di vista" del SSN è spesso peggio che non averlo affatto)



3. Attuazione di corsi di formazione per i MMG, coerenti con pPDTA e *Pillole*, gestiti e coordinati dall'ASL, che si riserva almeno una relazione-chiave.

Un'analisi esplorativa nel 2009 ha mostrato che - in aree terapeutiche con presenza delle tre condizioni descritte - la spesa farmaceutica dell'ASL di Milano era sotto la media regionale, mentre - dove le

suddette condizioni erano assenti - la spesa farmaceutica era molto sopra la media regionale. Infine, in aree dove erano presenti solo alcune delle condizioni descritte, si osservavano differenziali meno marcati, benché di regola in eccesso, rispetto alle medie regionali.



6. Risultati relativi ad altri indicatori

La **soddisfazione di MMG e pazienti** rispetto a materiali informativi, strategie ed esiti è stata rilevata ogni anno in modo formale con questionari concordati e confermata (v. *eAppendice 2*).

La **mortalità evitabile** non solo non è peggiorata, ma nel corso del Progetto ha continuato a diminuire in misura pari o superiore a quella dei decenni precedenti (Graf. 4).

La **spesa farmaceutica privata** relativa non è aumentata. Infatti, confrontando la spesa privata 2012/2009 (dati Sfera), gli aumenti di spesa privata per IPP (€ 3,43/2,88 ml, cioè +19%) sono stati minori dell'aumento medio regionale (€ 17,69/14,24 ml, +24%).

7. Criticità

I risultati possono essere stati inferiori al potenziale anche per una quota di contaminazione dei contenuti in ASL formalmente non partecipanti (ad es. all'inizio hanno partecipato anche le ASL di Monza-Brianza e di Cremona, e quest'ultima ha continuato a usare le *Pillole* anche dopo l'uscita ufficiale dal Progetto. L'ASL di Lecco è entrata solo a metà percorso; l'ASL Milano 1 – non partecipante – ha però utilizzato per un certo tempo le *Pillole* di ES, e l'ASL di Bergamo ha negli ultimi due anni abbonato tutti i propri MMG alle *Pillole*).

Pur essendo stati via via messi a punto strumenti tecnico-scientifici informativi specifici e di buon livello per ogni area di intervento (per IPP: *Pillole* di BPC¹² e di ES¹⁴⁻¹³, lettere-tipo personalizzabili ad uso di MMG che non condividano le terapie impostate o modificate da specialisti ospedalieri, newsletter denominate *NIFIC Breaking News* e, in chiusura di progetto, anche specifiche locandine da esporre nelle sale d'attesa di studi medici), questi strumenti sono stati utilizzati quasi solo nell'ASL di Milano, grazie alla presenza del nucleo di

coordinamento centrale, che ha stimolato le altre articolazioni ASL interfacciate con i MMG.

Salvo che nell'ASL di Milano, la diffusione delle *Pillole* ai MMG è avvenuta in modo irregolare, e – anche dove si sono organizzati eventi formativi dedicati – solo una minoranza dei MMG vi ha effettivamente partecipato.

La **maggior criticità**, da cui discendono anche le precedenti, è che il Progetto non è stato assunto dalle ASL tra le priorità, quindi non è stato percepito come una priorità dai partecipanti e l'impegno dedicato è stato residuale.

Inoltre le ASL non hanno ad oggi forti incentivi regionali a condurre azioni di governo come quella descritta (come sarebbe ad es. la possibilità di utilizzare in autonomia una forte quota delle risorse finanziarie recuperate grazie a predefinite azioni di governo clinico); e non sentono per ora il bisogno di investire in dirigenti che costruiscano competenze per **entrare nel merito clinico** di ciò che l'ASL "acquista". Necessità e contenuti di ciò che molte ASL acquistano sono oggi stabiliti soprattutto dai produttori e dagli erogatori che lo forniscono, e da loro "Linee Guida" che dichiarano di essere *evidence based*, ma spesso alle verifiche si mostrano autoreferenziali.

Per altro la Regione Lombardia, con un programma regionale di Valutazione di Efficacia Comparativa e con l'istituzione nel 2011 dei Nuclei di informazione farmaceutica indipendente e comparata (NIFIC) presso le ASL, ha mosso passi utili per affrontare la criticità sopra indicata.

8. Conclusioni

Nonostante i limiti evidenziati, il Programma ha dimostrato di poter modificare nella direzione desiderata i comportamenti prescrittivi dei MMG su problemi di grande rilevanza sanitaria ed economica (nello specifico, la prescrizione di IPP), con strumenti a basso costo di produzione e gestione, senza ridurre l'efficacia dell'assistenza e aumentando la soddisfazione di pazienti e MMG.

Riferimenti bibliografici

1. Stamatakis E, et al. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 469-75.
 2. De Fiore L, Domenighetti G. *Politiche sanitarie* 2013; 14: 127-33.
 3. Lundh A et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: MR000033. DOI: 10.1002/14651858.MR000033.pub2
 4. Freemantle N, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, 18(2), CD000172.
 5. Giguère A, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Oct 17;10:CD004398.
 6. Donzelli A. Allineare a etica e salute della comunità dei cittadini le convenienze dei diversi attori in Sanità. *Mecosan – Management ed Economia Sanitaria* 2004; 50:131-47.
 7. Slawson DC, et al. *J Fam Pract* 2001; 50: 51-6.
 8. Dormuth CR, et al. *CMAJ* 2004; 171: 1057-61.
 9. Therapeutics Initiative. *Therapeutics Letter* 2008; 72
 - 10-11. In stampa su *Politiche Sanitarie e Mecosan*.
 12. Donzelli A. *Pillole BPC* 2010a; 74-5: 1-4.
 13. Donzelli A. *Pillole ES* 2010b; 59-60: 1-4.
 14. Donzelli A. *Pillole di ES* 2006; 18: 1-2.
- Appendici elettroniche:** *eAppendice 1: Spesa per farmaci antipertensivi; eAppendice 2: Risorse impiegate nel Progetto; eAppendice 3: Soddisfazione del target.*

EVIDENZE CONTRASTANTI E PRESSING SUGLI EDITORI

L Bozzini¹
M Font²

¹ Farmacista, Verona.

² Dirigente farmacista
Azienda ULSS 20,
Verona

Nel mese di ottobre dello scorso anno è apparso su BMJ un articolo particolarmente inquietante di Abramson¹ sull'uso delle statine in prevenzione primaria.

L'articolo riportava i risultati di una revisione del Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration (CTT), secondo cui, in pazienti a basso rischio cardiovascolare (<20% a 10 anni), l'uso delle statine non dimostrava di ridurre né la mortalità totale né la morbilità, mentre evidenziava un'incidenza di effetti avversi nel 18% dei pazienti. In base a questa conclusione, era inadeguato estendere l'uso delle statine in questa popolazione, contrariamente a quanto una revisione Cochrane² proponeva.

Dopo la pubblicazione di questo articolo, uno studio di Zhang et al³ dimostrò che quanto riportato da Abramson non era esatto, tanto che quest'ultimo accettò di rettificare tutti i dati in precedenza pubblicati su BMJ, fatta eccezione per uno di particolare importanza: il nessun beneficio sulla mortalità.

Fin qui tutto normale nella prassi editoriale. Tuttavia, nel dicembre del 2013 sir Rory Collins, professore di Medicina ed Epidemiologia dell'università di Oxford e responsabile del CTT, si rivolse all'editore del BMJ, Fiona Goodle sollecitando e premendo affinché l'articolo di Abramson fosse ritirato. Al rifiuto da parte dell'editore, Collins si appellò ai media britannici, accusando il BMJ di creare allarmismo, che avrebbe avuto gravi ripercussioni su molte vite umane. Fallito anche questo tentativo, scrisse all'editore del BMJ una lettera confidenziale, rifiutando però che venissero pubblicate, come è d'abitudine nei giornali scientifici⁴, una risposta rapida oppure una lettera.

La pubblicazione delle rettifiche/correzioni non è stata ritenuta sufficiente da Collins, che ha continuato ad insistere per il ritiro dell'articolo.

Secondo le linee guida del Comitato Internazionale sull'etica delle pubblicazioni, i giornali dovrebbero revocare/smentire un articolo qualora esista una dimostrazione inoppugnabile che i risultati sono inconsistenti, sia quale risultato di una condotta fraudolenta oppure di errori⁵.

Ora va sottolineato che, nella revisione di Abramson e le opportune rettifiche, rimane invariato il risultato più preminente ed importante, vale a dire che i dati dello studio CTT non dimostrano una riduzione della mortalità con l'uso di statine in pazienti a basso rischio cardiovascolare.

A questo punto, l'editore del BMJ ha deciso di attivare un panel di esperti che valuterà la controversia in modo indipendente e fornirà sulla questione delle raccomandazioni.

Fiona Goodle, quale editore del BMJ, s'impegna a rispettare le raccomandazioni risultanti⁴.

Restando nell'ambito delle statine, il National Institute of Clinical Excellence (NICE), ha recentemente pubblicato le linee guida sul loro impiego⁸ raccomandando la loro prescrizione, in base ai risultati del CTT, nella prevenzione primaria.

Le obiezioni non si sono fatte attendere e, tra queste, quella di Sir Richard Thomson, presidente del Royal British College of Physicians, assieme ad altri 6 autorevoli accademici. Secondo questi esperti, l'attuazione di queste raccomandazioni comporterebbe il trattamento cronico con statine di 5 milioni di britannici. In assenza di dati certi sulla sicurezza di questi farmaci, e tenuto conto che i dati CTT provengono in grande parte da trials sponsorizzati dalle ditte produttrici, gli autori propongono una revisione indipendente dei dati. Non ultimo, fanno notare come, tra i 12 esperti del panel NICE che ha formulato le raccomandazioni, almeno 8 hanno rapporti finanziari diretti con i produttori di statine⁹.

In un caso simile al precedente di forte pressing sull'editore è stato coinvolto JAMA, in seguito alla pubblicazione di uno studio osservazionale sull'uso di testosterone in uomini sottoposti ad angioplastica, secondo il quale si osservava un aumento della mortalità⁶.

La pubblicazione successiva della risposta degli autori dello studio ad alcune lettere giunte a JAMA, segnalando alcuni dati errati della ricerca, non modificava però il risultato principale, cioè l'aumento degli outcome avversi e l'incerto beneficio del testosterone. Anche in questo caso ben 35 società scientifiche di area andrologica hanno sostenuto la campagna per il ritiro dell'articolo di JAMA. Da parte di tali società si è ritenuto non opportuno scrivere una lettera a JAMA, preferendo invece rivolgersi ai media USA per diffondere un comunicato stampa in cui, tra l'altro, si sostiene che l'articolo "*avrebbe danneggiato la salute pubblica, distorto la scienza e violato la fiducia esistente fra giornali medici e consumatori*"⁷. Fino ad ora l'editore di JAMA non ha ceduto a queste pressioni⁷.

Infine, in ambito nazionale, si segnala la diffida di una ditta farmaceutica all'attività d'informazione istituzionale dell'ASL di Milano, in quanto ritenuta "gravemente dannosa e lesiva dell'immagine e della reputazione della stessa". La diffida minaccia, sia l'editore, sia l'ASL di Milano di adire a vie legali con la richiesta di un risarcimento del danno (1,3 milioni di euro) conseguente alla riduzione delle vendite di un proprio farmaco in quella ASL.

I vari bollettini italiani appartenenti alla Società Internazionale dei Bollettini Indipendenti (ISDB) hanno manifestato il loro supporto all'editore e all'ASL di Milano nella lettera di pagina 15.

E' indubbiamente preoccupante la pressione nei confronti degli editori da parte di esperti, studiosi, di società scientifiche o direttamente dall'industria farmaceutica. La preoccupazione è legittima, in quanto le sollecitazioni, più o meno interessate, minacciano di stravolgere regole assodate nella comunità scientifica, cioè quelle di confrontarsi, attraverso le stesse riviste, sia per formulare obiezioni o critiche a determinati articoli, sia per chiedere eventuali correzioni o rettifiche dei contenuti degli stessi. Nel caso italiano il rischio era ancora maggiore perché minacciava direttamente la continuità e la sostenibilità dell'attività informativa istituzionale.

Una recente comunicazione del portavoce aziendale (MSD)¹⁰, Steve Cragle, afferma che Donzelli potrà continuare a pubblicare il materiale informativo nel web senza timore di una azione legale dall'azienda. Sostiene che MSD è favorevole a uno scambio aperto e trasparente d'informazione scientifica e che tale scambio debba avvenire attraverso pubblicazioni scientifiche e convegni medici. Ritene questo un caso isolato in Italia e lamenta il modo in cui è stato gestito dalla ditta. Per quanto riguarda eventuali misure interne per evitare che questa situazione si ripeta in futuro, Cragle afferma che l'azienda le sta attualmente valutando.

Questa è una buona notizia per lettori e editori del mondo scientifico e ci auguriamo che lo scambio di opinioni tra pari attraverso le pubblicazioni (e non la soppressione dei contenuti controversi) ridiventi la regola.

Riferimenti bibliografici

1. Abramson JD, Rosenberg HD, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*2013;347:f6123.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816
3. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings. *Ann Intern Med*2013;158:526
4. Fiona Goodle: Adverse effects of statins. *BMJ* 2014; 348: g3306 doi: 10.1136/bmj.g3306
5. Committee on Publication Ethics. Retraction guidelines. <http://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf>.
6. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE et al: Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with testosterone levels. *JAMA* 2013; 310:1829-36
7. Twenty-five medical societies join Androgen Study Group to petition JAMA to retract misleading testosterone study. <http://www.prnewswire.com/news-releases/twenty-five-medical-societies-join-androgen-study-group-to-petition-jama-to-retract-misleading-testosterone-study-254707661.html> (20.5.2014)
8. NICE. Draft for consultation. Lipid modification: appendices. 2014. www.nice.org.uk/nicemedia/live/13637/66549/66549.pdf
9. S Capewell, R Thomson et al: Concerns about the latest NICE draft guidance on statins <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3306?tab=responses>
10. <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2014/07/07/merck-says-it-regrets-strong-arming-italian-researcher/>

L'informazione scientifica rivolta al medico: area di formazione partecipata

Da fine 2002 l'ASL di Milano diffonde la rivista Pillole curata dal Servizio Educazione alla Appropriatezza ed EBM diretto dal Dott. Alberto Donzelli.

Come tutte le riviste indipendenti del settore, sia quelle che aderiscono all' International Society of Drug Bulletins (ISDB), che quelle come Pillole, che non ne fanno parte, la finalità principale è di aiutare il lettore a rispondere ad alcuni interrogativi della terapia (per esempio: Come leggere un trial clinico? Come distinguere una vera da una falsa novità del mercato dei farmaci? Come valutare la qualità degli interventi sanitari?) approfondendo argomenti di farmacologia clinica nelle sue varie aree di pertinenza.

Lavoro a volte arduo per la scarsità o precarietà delle evidenze, o per la numerosità di dati disponibili ma contrastanti, o ancora per le diverse interpretazioni dei risultati dei trial clinici e dei loro potenziali outcome.

Le riviste indipendenti sono quindi intese come spazi di discussione e confronto tra pari e non palchi per comunicare verità.

I numeri 69, 81 e 85 di Pillole di buona pratica clinica hanno analizzato l'efficacia dell'ezetimibe (da solo - Ezetrol®, Zetia® - e in associazione - Goltor®, Inegy®, Vytorin®, Zeklen®) nella terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria non controllati con le statine da sole o per i quali le statine non sono indicate o tollerate.

La prescrizione del farmaco è sottoposta alla Nota 13. In accordo con quanto riportato anche in altre riviste il messaggio di Pillole è così riassumibile: "l'effetto della ezetimibe sulla colesterolemia, in associazione ad una statina, è uguale a quello della statina a dosaggio massimo, senza vantaggi in termini di sicurezza e con un costo molto maggiore. Non si sa quale impatto abbia sulla morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari. Nei pazienti a maggior rischio di complicanze aterosclerotiche, l'ezetimibe non offre alcun vantaggio clinico rispetto alla monoterapia con una statina e non può essere considerato un trattamento alternativo." Informazioni simili sono veicolate in una "lettera-tipo per specialisti" e in una locandina per MMG che scegliessero di utilizzarla.

La ditta produttrice, MSD Italia, non ha gradito le iniziative del Servizio della ASL di Milano (contestando in particolare i contenuti della "lettera-tipo") cui ha imputato un danno di € 1,3 milioni conseguente alla riduzione delle vendite del farmaco in quella ASL in un periodo non precisato e ha diffidato l'attività di informazione "gravemente dannosa e lesiva dell'immagine e della reputazione di MSD Italia",



minacciando inoltre sia il Dott. Donzelli che l'ASL di Milano di adire a vie legali chiedendo il risarcimento del danno.

L'attività d'informazione sul farmaco e la promozione dell'appropriatezza prescrittiva rientra all'interno dei compiti istituzionali di una ASL e una informazione obiettiva e indipendente può essere, ed è spesso in contrasto con l'informazione promozionale delle aziende produttrici di farmaci.

Nel percorso educativo e informativo il contrasto dovrebbe essere riportato sulle pagine delle riviste come confronto tra pari: lettori compresi che potranno decidere liberamente e ulteriormente informati la scelta più appropriata per i pazienti.

MSD non è nuova a queste reazioni. Sono trascorsi 10 anni da quando MSD Spagna fece causa all'editore di un bollettino indipendente locale (anche esso membro dell'ISDB) per contrasti su un articolo che documentava i rischi di sicurezza del rofecoxib (Vioxx®). La causa ebbe un forte impatto mediatico e il verdetto fu favorevole all'editore. MSD nello stesso 2004 ritirò dal commercio il farmaco per l'elevato numero di effetti cardiovascolari avversi segnalati in corso di trattamento cronico.

Confidiamo che il contrasto trovi nel confronto delle parti, in modo trasparente e partecipato, sulla base delle evidenze (EBM) e dei valori (VBM) un momento di crescita (ECM) per tutti: i discenti e i pazienti.

In ogni caso riteniamo importante che l'ASL prosegua con una meritoria attività di informazione indipendente da interessi commerciali, che bilanci quella del marketing farmaceutico che comunque i medici ricevono con pubblicazioni, notiziari e visite settimanali da parte degli informatori dell'industria.

Le riviste italiane membri dell'ISDB (referenti):

- Focus (Gianpaolo Velo)
- Infofarma (Maria Font)
- Informazione sui Farmaci (Daniela Zanfi)
- Pacchetti informativi sui farmaci (Nicola Magrini)
- Ricerca&Pratica (Maurizio Bonati)

MR Luppino

Farmacista,
Azienda ULSS
20, Verona.**AGGIORNAMENTO
FDA: SANGUINAMENTI
GASTROINTESTINALI
Dabigatran**Pradaxa®/BOEHRINGER
INGELHEIM**Antitrombotici**

Classe A PHT

Lo scorso maggio, **la FDA ha aggiornato il profilo di sicurezza di dabigatran** mediante la pubblicazione dei risultati preliminari di uno **studio di coorte**, condotto dall'Agenzia stessa, sui dati di prescrizione presenti nel programma di assicurazione medica Medicare nel periodo 2010-2012¹. Lo studio è stato condotto su più di 134.000 pazienti di età ≥ 65 anni, che avevano ricevuto una diagnosi di fibrillazione atriale nei sei mesi precedenti la prescrizione di dabigatran alla dose di 75 o di 150 mg oppure di warfarin¹.

I risultati dello studio, non ancora stratificati in funzione della dose assunta di dabigatran, hanno mostrato **un'incidenza inferiore di ictus ischemico, emorragia intracranica e di mortalità tra i trattati con dabigatran rispetto al warfarin ed un rischio simile di infarto del miocardio. Il tasso di emorragie gastrointestinali maggiori, invece, è risultato significativamente più elevato con dabigatran** rispetto al warfarin con un tasso di incidenza per 1.000 anni/persona di 34,2 con il nuovo anticoagulante vs 26,5 con il comparator (HR aggiustato 1,28; IC 95%: 1,14-1,44)¹.

Il dato relativo all'incidenza di emorragie gastrointestinali maggiori, risultata più elevata con dabigatran rispetto a warfarin, sembra in contrasto con i risultati riportati in precedenza dalla FDA stessa nell'ambito del progetto pilota Mini-Sentinel (vedi *Infofarma n. 6/2013, pag. 22*) nel quale il tasso di emorragie gastrointestinali è risultato maggiore tra i nuovi utilizzatori di warfarin rispetto al dabigatran. Secondo l'Agenzia statunitense il razionale sotteso a questa differenza negli esiti potrebbe essere correlato all'età dei pazienti, più anziani (>65 anni) nel 64% della popolazione dello studio Medicare rispetto al Mini-Sentinel. L'incidenza di emorragie gastrointestinali maggiori, quindi, potrebbe essere direttamente proporzionale all'aumentare dell'età, evidenza mostrata anche dallo studio RELY^{1,2}.

I risultati dello studio Medicare divulgati dalla FDA appaiono in linea con quelli di **un recente studio di coorte danese** nel quale dabigatran (4.978) e warfarin (n=8.936) sono stati confrontati in termini di incidenza di ictus, embolia sistemica e emorragie intracraniche (outcome I) e di mortalità totale, emorragie di tipo gastrointestinale, intracranico da trauma e maggiore³. Dopo un follow-up di 10,5 mesi, l'incidenza di ictus, di embolia sistemica e di emorragie maggiori è risultata simile tra i due farmaci; per quanto attiene alle emorragie intracraniche, anche da trauma, la loro frequenza è stata inferiore con entrambe le dosi di dabigatran rispetto al comparator. Le emorragie gastrointestinali, invece, sono risultate meno frequenti rispetto a warfarin solo con la dose di 110 mg/2 volte/die ma non con quella di 150 mg/2 volte/die³.

Per completezza, si rende noto che il **Centro di farmacovigilanza olandese, il Lareb, ha recentemente pubblicato un report sulle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da nuovi anticoagulanti** pervenute fino ad ottobre 2013⁴. L'analisi si è focalizzata sui farmaci con il maggior numero di segnalazioni ossia il dabigatran (249 segnalazioni, di cui il 46% gravi) e il rivaroxaban (161 segnalazioni, di cui il 50% gravi). In funzione della tipologia di reazioni avverse segnalate, disturbi gastrointestinali, sono stati riportati più frequentemente con dabigatran rispetto a rivaroxaban (24,6% vs 15%)⁴. Nell'ambito di questo tipo di ADR, tuttavia, la frequenza di sanguinamenti gastrointestinali è risultata inferiore con dabigatran rispetto a rivaroxaban (23% vs 41%) al contrario degli eventi non emorragici (gastralgia, diarrea e nausea: (73% con dabigatran vs 59% con rivaroxaban)⁴.

1. FDA, May 2014. FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. www.fda.gov (accesso del 20.05.2014).

2. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.

3. Larsen TB et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation". *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2264-73).

4. Lareb quarterly reports 2014-1. Overviews of reports on novel anticoagulants. www.lareb.nl (accesso del 11.06.2014)

U Gallo¹
AM Grion²

^{1, 2} Dip.
Interaziendale
Assistenza
Farmaceutica
ULSS 16, Padova

BRADICARDIA POTENZIALMENTE FATALE

Ivabradina

Altri preparati cardiaci

Corlentor[®]/STRODER

Procoralan[®]/SERVIER

Classe A PHT/RR

Il farmaco

L'ivabradina è una molecola sviluppata nella metà degli anni '90 a partire dal verapamile, dal quale si distingue per l'inibizione specifica della corrente pacemaker delle cellule del nodo senoatriale deputate al controllo della frequenza cardiaca. In particolare, l'ivabradina inibisce selettivamente i cosiddetti *funny channels* ("canali bizzarri" o "canali I_f"), così chiamati per le loro proprietà inusuali in quanto, a potenziali di membrana negativi, permettono l'ingresso nel miocita di ioni Na⁺ consentendo così la genesi spontanea di un potenziale d'azione¹. L'inibizione specifica di tali canali indotta da ivabradina determina un'azione bradicardizzante (dose-dipendente) senza però influenzare, contrariamente ai β-bloccanti, altri importanti aspetti cardiovascolari importanti quali la contrattilità miocardica e la pressione arteriosa². Studi clinici hanno dimostrato che ivabradina è efficace nel prevenire e trattare l'ischemia miocardica nei pazienti affetti da angina cronica e nel ridurre la mortalità/morbilità in soggetti affetti da disfunzione ventricolare e coronaropatia^{3,4}.

In Italia, il farmaco è disponibile in formulazione orale al dosaggio di 5 mg o 7,5 mg per le seguenti indicazioni:

- trattamento sintomatico **dell'angina pectoris cronica stabile** negli adulti con coronaropatia e normale ritmo sinusale che non sono in grado di tollerare o che hanno una controindicazione all'uso dei β-bloccanti oppure, in associazione ai β-bloccanti, nei soggetti non adeguatamente controllati con una dose ottimale e la cui frequenza cardiaca sia > 60 bpm;
- trattamento **dell'insufficienza cardiaca cronica in classe NYHA da II a IV con disfunzione sistolica**, in pazienti con ritmo sinusale e la cui

frequenza cardiaca sia ≥ 75 bpm (in associazione con la terapia convenzionale che include il trattamento con un β-bloccante o nel caso in cui la terapia con un β-bloccante sia controindicata o non tollerata).

Ivabradina e bradicardia potenzialmente fatale

Nel 2014 sono attesi i risultati conclusivi dello studio SIGNIFY, disegnato allo scopo di valutare se il trattamento con ivabradina (al dosaggio di 7,5 mg bid a 10 mg bid vs placebo) sia in grado di ridurre la mortalità e gli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia coronarica stabile ma senza segni clinici di insufficienza cardiaca⁵.

I dati preliminari di questo studio hanno evidenziato, in un sottogruppo di pazienti con angina sintomatica (classe CCS II o superiore), un lieve ma significativo incremento del 18% del rischio combinato di morte cardiovascolare e infarto miocardico non fatale con ivabradina in confronto con placebo: HR=1,18; IC_{95%}=1,03-1,35 (incidenza annuale del 3,37% vs 2,86%). I dati preliminari suggeriscono che tali eventi sembrerebbero essere **associati ad una frequenza cardiaca target inferiore a 60 bpm**. Sono in corso ulteriori valutazioni sui risultati dello studio SIGNIFY per verificare le eventuali implicazioni sull'impiego clinico di ivabradina⁶.

Le avvertenze sopra riportate sono state riprese nel maggio 2014 dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)⁷ e, in data 11.06.2014, dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)⁸.

Le nuove raccomandazioni di AIFA per il corretto impiego d'ivabradina

Al fine di evitare una bradicardia potenzialmente pericolosa, l'AIFA ricorda ai clinici quanto segue:

- i dati preliminari dello studio SIGNIFY indicano che gli esiti avversi cardiovascolari osservati possono essere per lo più associati ad una frequenza cardiaca target inferiore a 60 bpm. **Il trattamento deve essere pertanto interrotto se la frequenza cardiaca a riposo diventa troppo bassa o se persistono i sintomi di bradicardia;**
- la dose iniziale raccomandata di ivabradina è di 5 mg bid mentre la dose di mantenimento non deve superare i 7,5 mg bid;
- se la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia, **la dose deve essere diminuita, considerando anche la possibile dose di 2,5 mg bid;**
- **la dose deve essere aumentata a 7,5 mg bid solo dopo 3-4 settimane di trattamento se la risposta**

terapeutica con 5 mg bid è insufficiente e se la dose da 5 mg è ben tollerata. L'effetto di un aumento della dose sulla frequenza cardiaca deve essere attentamente monitorato;

- l'associazione tra ivabradina con calcio-antagonisti che riducono la frequenza cardiaca (come verapamil o diltiazem) deve essere evitato;
- in corso di trattamento con ivabradina, i pazienti devono essere attentamente monitorati per il possibile verificarsi di frequenze cardiache a riposo troppo basse o sintomi di bradicardia. Se necessario, la terapia dei pazienti attualmente in trattamento con ivabradina deve essere rivalutata.

1. Di Francesco D, Camm AJ. Heart rate lowering by specific and selective I_f current inhibition with ivabradine. A new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757-65.

2. Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. *Drugs R D* 2003; 4:83-9.

3. Borer JS, Fox K, Lerebours G. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107:817-23.

4. The BEAUTIFUL Study Group. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction-baseline characteristics of the study population. *Cardiology* 2008; 110:271-82.

5. Fox KJ, Ford I, Steg PG, Tardif JC et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Study assessING the morbidity-mortality benefits of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease (SIGNIFY trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease without clinical heart failure. *Am Heart J* 2013; 166(4):654-661.

6. Reminder on the Procoralan condition of use for symptomatic treatment of chronic angina pectoris to avoid potentially dangerous bradycardia, while clinical trial findings are being evaluated. www.servier.co.uk (accesso del 29.06.2014).

7. European Medicines Agency. Review of Corlentor/Procoralan started. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/05/news_detail_002099.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (accesso del 29.06.2014).

8. Agenzia Italiana del Farmaco. Promemoria per le condizioni di utilizzo di Procoralan/Corlentor nel trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile al fine di evitare una bradicardia potenzialmente pericolosa, mentre sono in corso di valutazione i risultati di uno studio clinico. www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-procoralancorlentor-11062014 (accesso del 29.06.2014).

SINDROME DA PERDITA CAPILLARE (Capillary Leak Syndrome)

Lenograstim

Fattori stimolanti le colonie

Granocyte®/Bb Farma Srl - Myelostim®/Italfarmaco (fiale 34 MUI)

Classe A/PT-PHT/RRL

Il farmaco

Lenograstim rappresenta la versione ricombinante O-glicosilata del fattore umano di stimolazione delle colonie di granulociti neutrofili (G-CSF), cellule dotate di attività fagocitaria che intervengono nelle fasi iniziali della risposta infiammatoria. Si ritiene che i G-CSF favoriscano la mobilitazione di cellule staminali emopoietiche attraverso l'interazione di uno specifico recettore di membrana¹.

In Italia, il farmaco è disponibile in formulazione in fiale per somministrazione endovena o sottocutanea, al dosaggio di 33,6 MUI, per le seguenti indicazioni:

- riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloblastica, seguita da trapianto di midollo osseo;
- riduzione della durata della neutropenia grave e delle complicanze associate in pazienti sottoposti a schemi di chemioterapia citotossica;
- mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico.

La Capillary Leak Syndrome (CLS): il rischio

Recenti segnalazioni effettuate nell'ambito della sorveglianza post-marketing hanno rilevato la comparsa di **sindrome da perdita capillare (capillary leak syndrome - CLS)** in soggetti trattati con lenograstim.

La CLS, nota anche come "malattia di Clarkson", perché descritta per la prima volta nel 1960 da Bayard Clarkson², è una rara patologia caratterizzata da episodi ricorrenti di **shock associato a ipovolemia, potenzialmente fatale**, correlato a stravasamento di plasma dal letto vascolare allo spazio interstiziale con conseguente emocoagulazione, ipoalbuminemia ed edema generalizzato. Si ritiene che, nel corso di un episodio acuto, possa fuoriuscire fino al 70% del volume intravascolare³.

In circa la metà dei casi è osservabile una **sindrome prodromica** (spesso a rapido esordio) caratterizzata da **sintomi simil-influenzali** (astenia e mialgia), **gonfiore addominale, nausea o vomito, polidipsia, vertigine e rinorrea**⁴.

In letteratura sono descritte tre diverse forme di CLS⁵:

- una **idiopatica**, più comune e ricorrente, scatenata dal ciclo mestruale o da allergeni (pollini);
- una **iatrogenica** indotta da retinoidi o fattori di crescita granulocitari;
- una associata a **patologie dermatologiche** quali eritrodermia o psoriasi.

Ancora oggi non è chiaramente noto il meccanismo patogenetico alla base di questo fenomeno. Alcune ipotesi chiamano in causa il coinvolgimento di qualche molecola, con caratteristiche antigeniche, che scatena la **liberazione di citochine** (es. IL-2 e VEGF) che mediano il danno endoteliale con conseguente aumento della permeabilità capillare.

Anche la presenza di una **gammopatia monoclonale** di base (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* - MGUS) è stata associata alla potenziale comparsa di CLS⁶.

Non ci sono al momento protocolli validati per il trattamento acuto della LCS e delle recidive se non la rimozione del fattore scatenante, quando possibile, e il riconoscimento dei sintomi prodromici (qualora presenti). L'unica terapia parzialmente efficace nel trattamento della fase acuta sembra essere l'infusione di soluzione di tipo plasma-expander.

Lenograstim e Capillary Leak Syndrome

Nel periodo 1991-2013 sono stati segnalati **11 casi** nei quali veniva associata una CLS con la somministrazione di lenograstim, due di quali con esito fatale. Di tali segnalazioni, una sola era relativa a un donatore sano sottoposto a mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico e aferesi. In 7 casi il de-challenge è risultato positivo, in presenza di un appropriato trattamento di supporto o della somministrazione di corticosteroidi. Nella maggior parte dei casi, **i sintomi di CLS si sono manifestati durante o dopo il primo ciclo di trattamento con lenograstim.**

Alla luce della gravità delle reazioni osservate, sia pur con una bassa frequenza, la Ditta produttrice, in accordo con le principali Agenzie regolatorie, ha deciso di diffondere un warning recepito in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con una specifica "*Nota informativa importante*" nella quale si sensibilizzano gli operatori sanitari al **rapido riconoscimento dei sintomi** sopraccitati⁷.

1. Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol* 2002; 3(7):687-94.
2. Clarkson B, Thompson D, Horwith M et al. Clinical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med*, 1960; 29: 193-216.
3. Tahirkheli N, Greipp PR. Treatment of the systemic capillary syndrome with terbutaline and theophylline. A case series. *Ann Intern Med*, 1999; 905-9.
4. Dhir V, Arya V, Malav IC et al. Idiopathic CLS : case report in the last 16 years, *Int Med*, 2007 : 46 : 899-904.
5. Bressan AL, Gripp A, de Oliveira E et al. Systemic capillary leak syndrome. *An Bras Dermatol*, 2011; 86(3): 593-5.
6. Druet KM, Greipp PR. Narrative Review: Clarkson Disease-Systemic Capillary Leak Syndrome. *Ann Intern Med*, 2010; 153(2): 90-8.
7. AIFA. Nota informativa importante su lenograstim. www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-lenograstim-granocyte-e-myelostim-24032014 (accesso del 01.07.2014).

F Schievenin

Farmacista
ULSS 2, Feltre.

Sintesi normativa in ambito sanitario

G.U. dal 16.02.2014 al 15.04.2014 e Normativa regionale

Normativa Nazionale

Legge 648/96

- A partire dal 19.04.2014 il medicinale **tetrabenazina** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento dei pazienti adulti con Sindrome di Gilles de la Tourette".
- A partire dal 07.05.2014 risulta prorogato per ulteriori 12 mesi l'inserimento del medicinale **afamelanotide (Scenesse®)** nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della protoporfiria eritropoietica". L'azienda produttrice è tenuta a presentare il dossier di formale domanda di negoziazione del prezzo all'AIFA, al momento del recepimento del parere favorevole del CHMP.
- A partire dal 07.05.2014 il **medicinale rituximab (Mabthera®)** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della crioglobulinemia mista HCV-correlata refrattaria alla terapia antivirale, crioglobulinemia mista HCV-correlata con gravi manifestazioni sistemiche, crioglobulinemia HCV-negativa".
- A partire dal 16.05.2014 il medicinale **chetoconazolo** è inserito nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'indicazione "trattamento dei pazienti con sindrome di Cushing".
- A partire dal 30.05.2014 il medicinale **surfattante** è inserito nell'**Allegato P9** (pediatria - farmaci per il trattamento di patologie dell'apparato respiratorio) alla legge 648/96 per l'indicazione "trattamento della sindrome di Distress Respiratorio Acuto (ARDS) del bambino".
- A partire dal 30.05.2014 l'**Allegato P3** (pediatria - farmaci anestetici e farmaci per il dolore) alla legge 648/96 è integrato con l'aggiunta dell'indicazione "trattamento della sindrome da astinenza neonatale (NAS)" al medicinale **morfina**.

- Determina del 01.04.2014 in G.U. n. 91 del 18.04.2014
- Determina del 18.04.2014 in G.U. n. 103 del 06.05.2014
- Determina del 09.05.2014 in G.U. n. 111 del 15.05.2014
- Determina del 28.04.2014 in G.U. n. 123 del 29.05.2014
- Determina del 14.05.2014 in G.U. n. 123 del 29.05.2014

Nuove modalità per l'iscrizione dei dispositivi medico-diagnostici in vitro nel Repertorio dei DM

I fabbricanti e mandatarî di dispositivi medico-diagnostici in vitro provvedono alla comunicazione delle informazioni previste dall'Allegato 1 al decreto 23 dicembre 2013 ai fini dell'**iscrizione dei dispositivi medico-diagnostici in vitro nel Repertorio dei DM**. Tutte le trasmissioni dei dati devono avvenire in modalità sicura e con l'utilizzo di firma digitale o elettronica.

L'iscrizione nel Repertorio dà luogo all'assegnazione, da parte del Ministero della Salute, di un **numero identificativo di iscrizione**.

Nelle **gare per l'acquisizione** di dispositivi medico-diagnostici in vitro e, più in generale, nei **rapporti commerciali**, le strutture direttamente gestite dal SSN si astengono dal richiedere ai fornitori qualsiasi informazione che sia dichiarata dai fornitori stessi disponibile nel Repertorio. Il numero identificativo di iscrizione al Repertorio dei DM deve essere utilizzato nelle comunicazioni effettuate ai fini della **vigilanza sugli incidenti**.

- Decreto del 23.12.2013 in G.U. n. 103 del 06.05.2014

Buono Acquisto Stupefacenti

Con l'**abrogazione dell'articolo 39 del DPR 309/90** (Testo unico degli stupefacenti) non è più utilizzabile il **bollettario buoni acquisto in 3 sezioni** di modello conforme a quanto previsto dal DM 20 aprile 1976.

Il modello in 3 sezioni viene sostituito dal modello in 4 copie per le richieste singole e cumulative di sostanze stupefacenti o psicotrope e delle relative composizioni medicinali conforme a quanto previsto dal **Decreto ministeriale del 18 dicembre 2006**.

I bollettari del modello in 3 sezioni **parzialmente utilizzati** devono essere chiusi con riferimento alla legge 79/14 e conservati in farmacia per lo stesso tempo dei registri di entrata e uscita. Eventuali bollettari in 3 sezioni ancora **inutilizzati** possono essere restituiti all'Ordine che li aveva consegnati.

Gli **ordini effettuati con il modello in 3 sezioni dopo l'entrata in vigore della legge 79/14**, devono essere sostituiti utilizzando il modello

di Buono Acquisto in 4 copie previsto dal Decreto del 2006.

La **numerazione** dei Buoni Acquisto in 4 copie è **progressiva annuale propria per ogni farmacia o società autorizzata**.

Con Comunicato del 19 giugno 2014 il Ministero della Salute ha dichiarato che, visto il riferito **perdurare delle difficoltà di passaggio dal Bollettario in 3 sezioni al Buono Acquisto in quattro copie, il Bollettario in 3 sezioni potrà essere ancora transitoriamente utilizzato** da parte di quei farmacisti che abbiano incontrato difficoltà nella compilazione del Buono Acquisto in 4 copie. **Tale periodo transitorio si concluderà alla data del 31 agosto 2014.**

- Legge n. 79 del 16.05.2014 in G.U. n. 115 del 20.05.2014
- Chiarimenti Ministero della Salute del 12.06.2014 (http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1614)
- Comunicato Ministero della Salute del 19.06.2014 (http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1618)

Modifica PT web based rivaroxaban (Xarelto®)

A seguito della decisione della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA uno dei criteri di eleggibilità del medicinale XARELTO è stato modificato. In particolare **il nuovo PT estende l'eleggibilità a tutte le forme di Fibrillazione atriale non valvolare.**

Il criterio "Fibrillazione atriale non valvolare permanente" è stato modificato in "Fibrillazione atriale non valvolare", con decorrenza dal 07.04.2014 (data della decisione della CTS dell'AIFA).

- Comunicazione AIFA del 11.06.2014 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/modifica-del-piano-terapeutico-web-based-xarelto-11062014>)

Normativa Regionale

DPC regionale: decisioni tavolo di lavoro seduta del 26.02.2014

Anagrafica assistiti

A seguito di richieste avanzate dalle Aziende ULSS e al fine di permettere la gestione dell'interrogazione puntuale dell'anagrafica regionale da parte del sistema WebDPC, sono state definite le **categorie di assistiti codificate all'interno dell'anagrafica regionale che hanno diritto all'erogazione dei medicinali attraverso la DPC.**

Denosumab (Prolia®)

La terapia con detto farmaco prevede la somministrazione di una **dose singola una volta ogni 6 mesi.**

Pertanto, considerata la cadenza di somministrazione, al fine di evitare possibili sprechi di farmaco, è stato

proposto che le farmacie erogino in DPC una sola confezione.

E' compito delle Aziende ULSS dare ai medici prescrittori le opportune indicazioni affinché prescrivano una sola confezione di farmaco.

Farmaci non scaduti di brevetto: possibilità di sostituzione

Al fine di effettuare una verifica della casistica, per 3 mesi (a partire dal 15.05.2014) dovranno essere seguite le seguenti modalità per l'erogazione di medicinali non scaduti di brevetto:

- **non sostituibilità indicata dal medico in ricetta:** la farmacia spedisce la ricetta in convenzionata erogando il farmaco prescritto. Si ritiene comunque opportuno che la farmacia contatti la ASL competente per segnalare quanto indicato dal medico prima di procedere all'erogazione del medicinale.
- **mancata indicazione di non sostituibilità in ricetta:** il farmacista dovrà comunque proporre la sostituzione con il farmaco disponibile in DPC e, se il paziente non accetta tale sostituzione, la farmacia dovrà comunicare il caso alla ASL competente che dovrà inviare per iscritto l'eventuale autorizzazione alla sostituzione.

Alla fine di questa fase sperimentale verranno esaminati i risultati per adottare una decisione definitiva.

- Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 211228 del 15.05.2014

Applicativo regionale informatizzato per prescrizione, dispensazione e monitoraggio ormone della crescita (GH)

Le nuove modalità di prescrizione, dispensazione e monitoraggio dell'ormone della crescita (GH) (vedi Sintesi normativa Infofarma 2/2014)

devono trovare **immediata applicazione** in caso di **pazienti di nuova diagnosi e per i rinnovi.** Inoltre, **i dati di tutti i pazienti già in trattamento devono essere inseriti nel nuovo applicativo regionale entro e non oltre il 30.11.2014,** anche in presenza di PT con validità superiore a tale data.

Di conseguenza, **a partire dal 01.12.2014, i trattamenti con GH dovranno essere erogati esclusivamente in distribuzione diretta** attraverso i Distretti o le Farmacie ospedaliere/territoriali delle Aziende ULSS di residenza che vanno selezionati nell'applicativo informatizzato all'atto della prescrizione.

In caso di **pazienti residenti o domiciliati nella Regione Veneto in possesso di un PT cartaceo redatto da un centro extra-Regione, si demanda alle Aziende ULSS il compito di inserire** nell'applicativo regionale i dati contenuti nel PT cartaceo e di erogare il farmaco

prescritto.

Devono essere inoltre inseriti nell'applicativo regionale anche i PT dei pazienti non residenti o domiciliati nella Regione Veneto, anche se l'erogazione del farmaco spetta alla Regione di residenza/domicilio.

Infine, i medici prescrittori sono invitati a **privilegiare**, in assenza di motivazioni clinicamente rilevanti, quei **prodotti che presentano un prezzo unitario per mg inferiore a 20 €**

- DGR n. 248 del 11.03.2014 in Bur n. 32 del 21.03.2014
- Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 233402 del 29.05.2014

Prescrizione del medicinale eslicarbazepina (Zebinix®)

Con Determinazione del 07.02.2014 AIFA ha stabilito il regime di rimborsabilità e il prezzo di vendita al pubblico del medicinale **eslicarbazepina (Zebinix®)**, indicato come *“terapia aggiuntiva negli adulti con crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria”*.

Zebinix®, in commercio dal 12 maggio 2014, è soggetto a **prescrizione medica limitativa RRL** e risulta essere in **classe A/PHT con Diagnosi e Piano Terapeutico AIFA della validità di 6 mesi**. Il PT può essere redatto da parte degli **specialisti in neurologia e neuropsichiatria infantile** operanti nelle strutture pubbliche o private accreditate.

Eslicarbazepina, essendo inserita nel PHT, **deve essere erogata in distribuzione diretta o in distribuzione per conto in alternativa alla distribuzione convenzionata.**

- Determinazione del 07.02.2014 in G.U. n. 42 del 20.02.2014
- Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 232428 del 29.05.2014

Impiego dei medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate

La DGR 685/2014 approva le **nuove linee di indirizzo** (Allegato A) di individuazione delle **modalità di prescrizione di farmaci per usi off label sia diffusi e sistematici** (Legge 648/96; DM 17 dicembre 2004) **che per singoli pazienti** (DM 8 maggio 2003; Legge 94/98). Inoltre, la DGR prevede che i **Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica**, al momento della valutazione di un protocollo di studio o di medicinali inclusi al **DM 8.5.2003**, dovranno assicurarsi che la **ditta promotrice si impegni a fornire gratuitamente il farmaco oltre il periodo di osservazione, ai singoli pazienti che continuino ad averne beneficio. Tale condizione di fornitura cessa solo se il medicinale è reso disponibile a carico del SSN per la stessa indicazione d'uso** e comunque non prima che l'ente abbia avuto il tempo di approvvigionarsene, esclusi gli eventuali vincoli normativi imposti dall'Autorità competente.

La nuova DGR inoltre revoca le precedenti deliberazioni in materia: 449/2007 e 4284/2004. DGR n. 685 del 13.05.2014 in Bur n. 56 del 03.06.2014

Protocolli regionali per la terapia insulinica con microinfusore

La DGR 613/2014 approva due protocolli regionali (pazienti adulti e pediatrici) ad oggetto **“Protocolli regionali per la terapia insulinica con microinfusore nei pazienti adulti e pediatrici affetti da diabete di tipo I”**.

Tali protocolli definiscono **il percorso e le procedure per la prescrizione e l'erogazione della terapia insulinica con microinfusore** da parte dei Centri Regionali di Riferimento i quali devono interagire con le Strutture diabetologiche di riferimento territoriale esistenti.

La Delibera approva inoltre la **modulistica necessaria per uniformare e standardizzare i percorsi sul territorio regionale** (Allegati A1, A2, A3, A4 e B1, B2, B3, B4).

Inoltre, la Regione, al fine di monitorare l'adesione ai protocolli e di tracciare la spesa, ha definito un **modulo specifico con cui le Direzioni Generali delle Aziende Sanitarie dovranno trasmettere all'Amministrazione regionale i dati di attività, rilevati annualmente** (Allegati A5 e B5).

DGR n. 613 del 29.04.2014

Nota Servizio Farmaceutico Regionale prot. n. 239569 del 04.06.2014

VACCINO VIVO DELL'HERPES ZOSTER

Vaccino virale - J07BK02

Zostavax® Sanofi Pasteur MSD

0,65 ml polvere e solvente per sospensione iniettabile – uso sottocutaneo

Costo una dose: 192,40 €.

Classe di rimborsabilità: C

Data dell'autorizzazione europea: 19.05.2006

Determina AIFA: 29 aprile 2010

Indicazioni terapeutiche

Prevenzione dell'herpes zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (PHN) associata all'HZ in soggetti di età pari o superiore ai 50 anni.

Il vaccino va somministrato come singola dose per iniezione sottocutanea, preferibilmente nella regione deltoidea. Ogni singola dose (0,65 ml) contiene non meno di 19.400 unità formanti placca.

Non è indicato per la prevenzione dell'infezione primaria da varicella e per il trattamento dello zoster o della nevralgia post-erpetica, e non va usato nei bambini e negli adolescenti.

IL NOSTRO GIUDIZIO

Zostavax® è proposto per stimolare una maggiore immunità nei confronti del virus della varicella-zoster prevenendo l'insorgenza dell'HZ e della nevralgia post-erpetica negli anziani. In base agli studi condotti la vaccinazione si è dimostrata di efficacia preventiva molto limitata, specie nei soggetti più a rischio.

Punti chiave

- L'HZ è una malattia causata dal varicella-zoster virus (VZV), lo stesso responsabile della varicella solitamente della prima infanzia, che, quiescente nell'organismo, può riattivarsi e provocare lesioni a grappolo di tipo vescicolare, a volte accompagnate da dolore localizzato (nevralgia post-erpetica) perdurante anche mesi o anni dopo la guarigione della zona lesa.
- Altre complicazioni dell'HZ si osservano soprattutto in soggetti molto anziani (herpes oftalmico, in particolare) e nei pazienti immunodepressi (disseminazione con interessamento viscerale).
- L'incidenza annuale dell'HZ aumenta con l'età, superando 10 casi per 1000 soggetti a partire da 70 anni.
- Zostavax® è un vaccino erpetico vivo proposto per stimolare un'eventuale immunità ridotta nei confronti del VZV, in tal modo proteggendo l'organismo dalla sua riattivazione e dalla nevralgia post-erpetica che può fare seguito.
- Il dossier di valutazione clinica del vaccino contro l'HZ si basa essenzialmente su uno studio di confronto verso placebo in 38.546 soggetti anziani di oltre 60 anni². Un secondo studio condotto su 22.439 persone di età compresa tra 50 e 59 anni ha determinato l'estensione delle indicazioni a questa popolazione³. Entrambi gli studi sono stati sponsorizzati dall'industria produttrice del vaccino.

- In entrambi gli studi^{2,3}, il vaccino si è dimostrato più efficace del placebo nel prevenire lo sviluppo dell'HZ, con una riduzione del rischio relativo superiore al 50% nei soggetti di età ≥ 60 anni² e quasi del 70% in quelli di età compresa tra 50-59 anni³.
- In termini di riduzione di rischio assoluto di insorgenza di HZ tra i due gruppi di confronto, la differenza è invece molto piccola, pari a 0,6% - 0,7% a favore dei vaccinati sui non vaccinati^{2,3}.
- Analogo discorso vale per l'insorgenza della nevralgia post-erpetica (PHN). La riduzione del rischio relativo di manifestazione di tale condizione è risultata superiore al 65% nei soggetti vaccinati rispetto ai trattati con placebo, mentre la riduzione del rischio assoluto è assai modesta, inferiore all'1%.
- Le percentuali riferite alla riduzione del rischio assoluto stanno a significare che, complessivamente, circa il 99% dei soggetti sottoposti a vaccinazione non ottiene alcun beneficio in termini di insorgenza della forma erpetica, in quanto i soggetti vaccinati non avrebbero comunque l'infezione oppure vanno incontro a questa nonostante la copertura vaccinale.
- Di norma, l'efficacia protettiva assicurata dai vaccini è in genere simile a quella che segue alla malattia. I vaccini contro polio, tetano, Haemophilus influenzae tipo B, morbillo, parotite, rosolia, epatite B, varicella infantile proteggono oltre il 95% dei bambini che hanno completato il calendario previsto.
- In base ai risultati dei due studi^{2,3} presentati per la registrazione del vaccino vivo dell'HZ, relativamente alla capacità protettiva dimostrata, si deve entrare in un ordine di idee del tutto diverso, dal momento che l'efficacia contro l'insorgenza di HZ è molto piccola, pari a 0,6% (studio SPS) e 0,7% (studio ZEST) per anno, a favore dei vaccinati sui non vaccinati.
- Una considerazione simile si può fare in merito all'effetto della vaccinazione anti-zoster sull'incidenza di nevralgia post-erpetica, dal momento che oltre il 99% dei soggetti vaccinati non riceve nessun beneficio.

Durata della protezione vaccinale

La vaccinazione con il vaccino vivo anti-HZ non determina la protezione di tutti i vaccinati. La durata della protezione oltre 4 anni dalla vaccinazione non è conosciuta. La necessità di una rivaccinazione non è stata definita¹².

Trasmissione

Come con tutti i vaccini vivi, esiste il rischio teorico di trasmissione del virus vaccinicco da individui vaccinati a suscettibili¹.

Controindicazioni

Oltre ad una eventuale storia di ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o a tracce di residui (quali per esempio neomicina), il vaccino è controindicato nelle seguenti condizioni¹:

- Stati di immunodeficienza primaria ed acquisita dovuti a condizioni quali: leucemia acuta e cronica; linfoma; altre patologie che coinvolgono il midollo osseo o il sistema

Luglio 2014

linfatico; immunosoppressione dovuta ad HIV/AIDS; immunodeficienza cellulare.

- Terapia immunosoppressiva (inclusi corticosteroidi ad alto dosaggio); tuttavia, il vaccino non è controindicato negli individui che sono in trattamento con corticosteroidi per uso topico/inalatorio o corticosteroidi sistemici a basso dosaggio o in pazienti che stiano ricevendo corticosteroidi come terapia sostitutiva, ad es. per insufficienza surrenale.
- Tuberculosis attiva non trattata.
- Gravidanza. Inoltre, la gravidanza deve essere evitata nel primo mese successivo alla vaccinazione¹.

Costo

Il prezzo di vendita di una dose del vaccino vivo dell'HZ Zostavax® è di 192,40 €.

In base ai dati dello studio SPS2, in una popolazione di oltre 60 anni si devono trattare 175 soggetti per evitare l'insorgenza di un caso di HZ, per una spesa complessiva di 33.670 €. In caso di soggetti di 70anni o più, occorre vaccinare 231 individui per prevenire l'insorgenza di un caso di HZ, per una spesa complessiva di 44.444 €.

Sempre secondo i dati dello studio SPS2, bisogna sottoporre a vaccinazione 1087 soggetti della popolazione totale arruolata per evitare l'insorgenza di una sola nevralgia post-erpetica, per una spesa complessiva di 209.139 €. Per ottenere lo stesso risultato in una popolazione compresa tra 60 e 69 anni, occorre trattare 2083 individui con una spesa di 400.769 €, mentre in un popolazione di oltre 70 anni si devono vaccinare 704 individui per una spesa di 135.449 €. A partire da queste considerazioni, si potrebbe affermare che questo vaccino sovverte l'idea consolidata dell'elevata cost-effectiveness della maggior parte dei vaccini, che spesso garantiscono molti decenni di vita di buona qualità a basso costo.

Visto dagli altri:

Arzneitelegramm: La STIKO (Ständige Impfkommision) attualmente non consiglia la vaccinazione. (arznei-telegramm 2013; 44: 97-8).

JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation UK): consiglia la vaccinazione con Zostavax per tutte le persone tra 70 e 79 anni. In Inghilterra la vaccinazione è stata inserita nel programma di vaccinazioni e quindi è a carico del Sistema Nazionale di Sanità.

(Vaccination and Immunisation Programmes 2014/15, Version 3-June 2014, NHS England)

La revue Prescrire: Negli anziani, il vaccino dell'herpes zoster mostra un modesto effetto protettivo che non sembra essere estensivo agli ultraottantenni né agli immunodepressi. Non si conosce la durata della protezione clinica. **Non apporta niente di nuovo.**

La revue Prescrire 2012; 32: 178

Eunetha: Zostavax è più efficace del placebo nel prevenire herpes zoster. L'effetto è decrescente con l'aumentare dell'età delle persone, mentre il rischio di effetti avversi gravi sembra aumentare con l'età dei soggetti. Non è stato mostrato nessun effetto significativo riguardando la mortalità, il tasso di ospedalizzazione e HRQL. L'effetto di Zostavax per le attività quotidiane e nella riduzione del dolore non è chiaro. (**Zostavax for the prevention of Herpes Zoster and postherpetic neuralgia, Pilot ID: WP-SA-1, Eunetha, V4.0 Final version, Sept 2013**)

Riferimenti Bibliografici

- 1.Zostavax – EMA EPAR-Riassunto delle caratteristiche del prodotto
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf. Accesso Aprile 2014
- 2.Oxman MN et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-84
- 3.Schmader KE et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54:922-8
- 4.SAGE working group on varicella and herpes zoster vaccine. Herpes zoster vaccines. March 2014. In http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_Background_document_Herpes_Zoster.pdf. Accesso Luglio 2014
- 5.SA Skoostsky Live attenuated varicella-zoster vaccine: Is it worth it? UCLA Department of Medicine. 2007 In http://www.med.ucla.edu/modules/wfsection/article.php?article_id=294
- 6.Simberkoff MS et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:545-554
- 7.Levin MJ et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2008, 197:825-835
- 8.Sutradhar SC et al. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and in adults 60 years old or older. *Clin Vaccine Immunol*. 2009; 16:646-52).
- 9.Klein NP et al. Variability and gender differences in memory T cell immunity to varicella-zoster virus in healthy adults. *Vaccine* 2006; 24: 5913-5918
- 10.Katial RK et al. Varicella immunity: persistent serologic non-response to immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:431-434.
- 11.National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on varicella. *Can Commun Dis Rep* 2004, 30:1-26.
- 12.http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi2.pdf

AVANAFIL

Codice ATC: G04BE - Farmaci usati nella disfunzione erettile

SPEDRA® - Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Confezioni in commercio:

50 mg 4 compresse- PVP: € 20

100 mg 4 compresse-PVP: € 25

200 mg 4 compresse -PVP: € 41

Data dell'autorizzazione europea (procedura centralizzata): 21 giugno 2013

Determina AIFA: 14/10/2013

Classificazione: classe C **Tipo di ricetta:** RR
Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.

Indicazioni: Trattamento della disfunzione erettile nell'uomo adulto. Perché Spedra sia efficace, è necessaria la stimolazione sessuale.

Posologia e modalità di somministrazione: La dose raccomandata è di 100 mg assunti per via orale al bisogno all'incirca 30 minuti prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia e alla tollerabilità individuale, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 200 mg o ridotta a 50 mg. La frequenza di dosaggio massima raccomandata è di una volta al giorno. Se Spedra viene assunto con il cibo, l'insorgenza dell'efficacia potrebbe essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno.

IL NOSTRO GIUDIZIO

L'assenza di studi di confronto diretto con gli altri inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (sildenafil, tadalafil e vardenafil) rende impossibile stabilire il ruolo in terapia di avanafil.

PUNTI CHIAVE:

- La disfunzione erettile (DE) è un disturbo comune che colpisce prevalentemente gli uomini dopo i 40 anni; è stata stimata una prevalenza compresa tra 1 e 10% negli uomini sotto i 40 anni, del 2-9% nella fascia dai 40-49 anni, del 20-40% tra 60-69 anni e del 50-100% per gli uomini con età maggiore di 70 anni¹.

- Avanafil è un nuovo inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) somministrato per via orale e sviluppato per l'alta selettività verso l'enzima PDE5. Avanafil viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale con una Tmax mediana di 30-40 minuti. La sua disponibilità può tuttavia essere modificata dall'assunzione di cibo ad alto contenuto di grassi. Viene eliminato principalmente mediante metabolismo epatico^{2,3}.

- L'efficacia clinica di avanafil è stata valutata in quattro studi clinici principali⁴⁻⁷ a disegno multicentrico,

randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo: due studi sulla popolazione generale con DE (uno sulla popolazione USA⁴ e l'altro su popolazione coreana⁷), uno su pazienti con DE e diabete mellito⁵ e uno studio su uomini con DE conseguente prostactomia radicale nerve-sparing⁶. Un quinto studio di estensione in aperto⁸, della durata di 52 settimane, ha arruolato pazienti provenienti da due dei 4 studi clinici, per valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di avanafil²

- Gli end points primari di efficacia erano valutati con l'International Index of Erectile Function-Erectile Function (IIEF-EF), un questionario composto da 15 domande somministrato ai pazienti, e con il questionario Sexual Encounter Profile (SEP 2, 3) domande 2 (% di tentativi di penetrazioni con successo) e 3 (mantenimento dell'erezione per un soddisfacente rapporto), somministrati durante la fase di run-in e dopo 12 settimane di trattamento³.

- Avanafil si è dimostrato più efficace rispetto al placebo per tutti i tre gli end-point principali, in tutti gli studi. La minor efficacia è stata riscontrata nei pazienti prostactetomizzati. Non sono state rilevate differenze significative tra i dosaggi di 100 e 200 mg. Non sono disponibili studi di confronto verso gli altri inibitori PDE5³⁻⁸.

- Avanafil è generalmente ben tollerato e gli eventi avversi sono per lo più da lievi a moderati. La reazione avversa più comunemente riportata è stata il mal di testa, arrossamenti, nasofaringiti, congestione nasale, e mal di schiena, in minor proporzione dispepsia, vertigini, affaticamento e infezioni alle alte vie respiratorie³⁻⁸. Nei pazienti con co-morbidità trattati con avanafil (ipertensione, diabete o iperplasia prostatica benigna), aumenta il rischio di eventi avversi gravi rispetto la popolazione generale³.

- Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min) ma in questi pazienti è stata osservata una riduzione dell'efficacia rispetto a quelli con funzionalità renale normale².

- I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (classe A o B di Child-Pugh) devono iniziare il trattamento con la dose minima efficace e aggiustare la posologia in base alla tollerabilità. Avanafil è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml) e in quelli con compromissione epatica grave (classe C di Child-Pugh)².

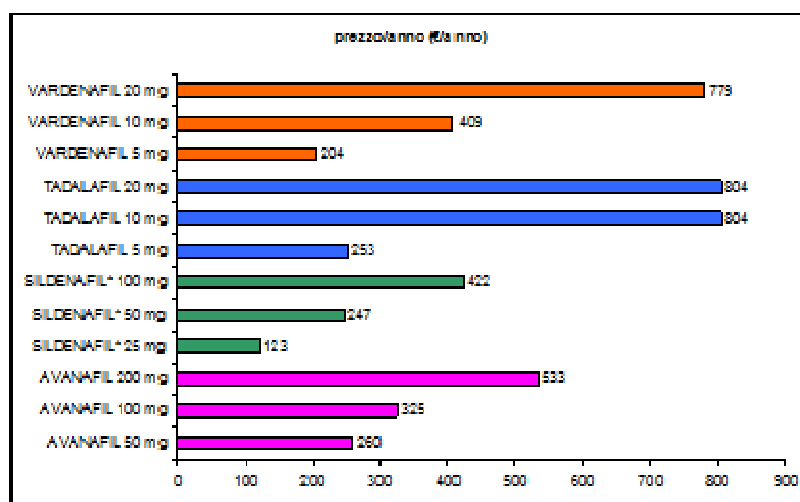
- Il costo annuale di avanafil, assumendo una compressa alla settimana è inferiore rispetto gli altri farmaci per la disfunzione erettile che hanno ancora la protezione brevettale (vardenafil, tadalafil) ma superiore agli

Luglio 2014

equivalenti di sildenafil, in particolare per il dosaggio di 25 mg il cui costo è meno della metà del costo di avanafil 50 mg.

Costo

Una compressa di Spedra® costa 5, 6,25 e 10,25 euro in base al dosaggio impiegato (50, 100 o 200 mg rispettivamente). Il farmaco attualmente non è rimborsato dal SSN. Se si assume una compressa alla settimana si calcola un costo annuale compreso tra 260 e 533 euro.



Visto dagli altri:

Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee (MTRAC): il livello delle evidenze è considerato relativamente debole, perché manca un confronto diretto con gli altri inibitori della PDE5. La disponibilità di altri farmaci inibitori del PDE5 per il trattamento della disfunzione erettile e la mancanza di dati comparativi conferiscono ad avanafil un basso ruolo in terapia.

<http://centreformedicineoptimisation.co.uk/download/a50c734bbcad455ae8cd3d2f41006d25/Avanafil-Verdict-Jun-2014.pdf> (Accesso 02.06.2014)

La revue Prescrire: Non apporta niente di nuovo.

La revue Prescrire 2014; 34 (364): 95.

Riferimenti Bibliografici:

1. Rany Shamloul, Hussein Ghanem. Erectile dysfunction. The Lancet 2013, 381: 153-65.
2. Scheda tecnica Avanafil:
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002581/WC500145206.pdf
(Accesso Maggio 2014)
3. EPAR: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002581/WC500145207.pdf (Accesso Maggio 2014)
4. Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of avanafil in subjects with erectile dysfunction. J Sex Med. 2012;9:1122-1133.

5. Goldstein I, Jones LA, Belkoff LH, et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. Mayo Clin Proc. 2012;87:843-852.

6. Mulhall JP, Burnett AL, Wang R, et al. A phase 3, placebo controlled study of the safety and efficacy of avanafil for the treatment of erectile dysfunction following nerve-sparing radical prostatectomy. J Urol. 2013;189:2229-2236.

7. Zhao C, Kim SW, Yang DY, et al. Efficacy and safety of avanafil for treating erectile dysfunction: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BJU Int. 2012;110:1801-1806

8. Belkoff LH, McCullough A, Goldstein I, et al. An open-label, long-term evaluation of the safety, efficacy and tolerability of avanafil in male patients with mild to severe erectile dysfunction. Int J Clin Pract. 2013;67:333-341

NUOVE ENTITA TERAPEUTICHE (NET) Maggio-Giugno 2014**NET NEL TERRITORIO**

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo al pubblico	Indicazioni
Eslicarbazepina	ZEBINIX®- Eisai 30 cpr 800 mg €163,10 Classe : A Pt- PHT Ricetta : Rrl (su prescrizioni di centri ospedalieri o di specialisti -neurologo)	Zebinix® è indicato come terapia aggiuntiva negli adulti con crisi epilettiche parziali con o senza generalizzazione secondaria.
Brimonidina	MIRVASO®- Galdema Italia gel 3 mg/g 30 g €59 Classe: Cnn* Ricetta: Rr	Mirvaso® è indicato per il trattamento sintomatico dell'eritema facciale da rosacea in pazienti adulti.

NET IN OSPEDALE

Principio attivo	Specialità/Ditta Prezzo	Indicazioni
Emtricitabina/Tenofovir disoproxil/Eltegravir/Cobicistat	STRIBILD®- Gilead 30 cpr €1.059,50 (ex-factory) 90 cpr €3.178,50 (ex-factory) Classe H Ricetta: Rnrl (su prescrizione specialistica - infettivologo)	Stribild® è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni naïve al trattamento con antiretrovirali o infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza a uno qualsiasi dei tre agenti antiretrovirali di Stribild®.
Vismodegib	ERIVEDGE®- Roche 1 fl 28 cps 150 mg €16.280 Classe: Cnn* Ricetta: OSP uso ospedaliero	Erivedge® è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da: carcinoma basocellulare metastatico sintomatico carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia
Trastuzumab emtansine	KADCYLA®- Roche inf 1 fl polv 100 mg- €4.478,83 inf 1 fl polv 160 mg- € 7.166,10 Classe: Cnn* Ricetta: Osp uso ospedaliero	Kadcyla®, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure; aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.
Catridecacog	NOVOTHIRTEEN®- Novo Nordisk ev 1 fl 2500UI+ 1 fl €20.161,29 (prezzo ex-factory) Classe: H Ricetta: OSP- uso ospedaliero	Trattamento di profilassi a lungo termine delle emorragie in pazienti adulti e pediatriche con deficit congenito della subunità A del fattore XIII.

*Nota - La classe di rimborsabilità si riferisce al momento in cui è pubblicata in GU la determina AIFA in cui sono riportati il numero di AIC del medicinale, la classificazione ai fini di rimborsabilità e fornitura, il prezzo di vendita. Sono possibili successive variazioni di classe e di prezzo in seguito a negoziazione tra AIFA e ditte produttrici. Pvp: prezzo vendita al pubblico.

R Zimol
ULSS 21
Legnago

REVOCHE E SOSPENSIONI

in G.U. o da Nota Informativa Importante
dal 01.04.2014 al 15.06.2014

REVOCA PER RINUNCIA DELLA DITTA

ACECLIDINA

Oftalmologici – S01EB08
Glaunorm[®] FARMIGEA SPA
coll 1 fl polv **200 mg** + 1 fl solv 10 ml
Classe A RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

ESTRIOLO

Estrogeni – G03CA04
Ortho Gynest[®] JANSSEN CILAG SPA
15 ovuli ril mod **3,5 mg**
Classe A RR

NDR: in commercio rimangono gli ovuli vaginali ad una concentrazione pari a 1 mg.

IODOTIREOGLOBULINA

Preparati a base di ghiandola tiroide – H03AA05
Tiroide Vister[®] TEOFARMA SRL
20 cpr riv **0,3 g**
30 cpr riv **0,1 g**
Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

TIROIDE SECCA

Preparati a base di ghiandola tiroide – H03AA05
Cinetic[®] TEOFARMA SRL
50 cpr riv **75 mg**
Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

LODOXAMIDE

Oftalmologici – S01GX05
Alomide[®] ALCON ITALIA SPA
coll 1 fl **1 mg/ml** 5 ml
coll 20 fl monodose **0,5 mg** 0,5 ml
Classe C SOP

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

RUBIDIO IODURO/CALCIO CLORURO/ POTASSIO IODURO/SODIO IODURO

Oftalmologici – S01XA20
Polijodurato[®] FARMIGEA SPA

coll 1 fl **10 mg+2,5 mg+ 10 mg+10 mg/ml** 10 ml

Classe C RR

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale associazione di principi attivi.

SODIO PROPIONATO

Oftalmologici – S01AX10
Propionat[®] FARMIGEA SPA
coll 1 fl **50 mg/ml** 10 ml
Classe C SOP

NDR: non rimangono in commercio altre specialità contenenti tale principio attivo.

RITIRO PER RINUNCIA DELLA DITTA

INDINAVIR

Inibitori delle proteasi – J05AE02
Crixivan[®] MSD ITALIA SRL
180 cps **400 mg**
Classe H RNRL (infettivologo)

NDR: Da fine maggio 2014 la ditta ha ritirato dal commercio tale farmaco indicato per il trattamento antiretrovirale dei pazienti HIV positivi. Nella Nota Informativa Importante viene ribadito che dal 1996, anno di immissione in commercio, sono stati introdotti numerosi altri farmaci che hanno cambiato l'armamentario terapeutico per la lotta all'infezione da HIV. Poiché è plausibile che i pochi pazienti oggi in terapia con tale farmaco siano virologicamente soppressi e quindi considerati stabili, vengono riportate le modalità da attuare per un cambio di terapia.

GENERICI

in commercio dal 01.04.2014 al 30.06.2014

NEL TERRITORIO

NUOVI PRINCIPI ATTIVI:

ESCITALOPRAM

Inibitori selettivi della serotonina-ricaptazione – N06AB10
Escitalopram Doc Generici[®], **EG**[®], **Mylan**[®], **Ranbaxy**[®], **Sandoz**[®], **Teva**[®]
28 cpr riv **10 mg** - € 8,30
28 cpr riv **20 mg** - € 16,38

Escitalopram Doc Generici[®], **Teva**[®],
28 cpr orodisp **10 mg** - € 8,30
28 cpr orodisp **20 mg** - € 16,38

Escitalopram Alter[®], **Doc Generici**[®], **EG**[®], **Mylan**[®],
Sandoz[®], **Ranbaxy**[®], **Teva**[®], **Zentiva**[®]
os gtt **20 mg/ml** 15 ml - € 8,30

Classe A RR

MOXIFLOXACINA

Fluorochinoloni- J01MA14

Moxifloxacin Teva®5 cpr **400 mg** - € 9,75

Classe A RR

OMEGA POLIENOICI

Sostanze modificatrici dei lipidi - C10AX06

Omega 3 Doc Generici®20 cps molli **1.000 mg** - € 11,00

Classe A RR Nota 13

NDR: Omega 3 Doc Generici® non è all'interno della Lista di Trasparenza aggiornata al 16.06.2014. Nella lista è inserito il medicinale equivalente Olevia® in classe A RR Nota 13 e Nota 94, con un prezzo pari a € 11,67 che coincide con quello di riferimento. Quest'ultima specialità ha una concentrazione di omega-3 non inferiore all'85% come gli originator Esapent®, Eskim® e Seacor®, mentre Omega 3 Doc Generici® presenta una concentrazione di omega-3 pari all'84%. Essendo la concentrazione inferiore all'85%, non è a carico del SSN con Nota AIFA 94, ma lo è per la sola Nota AIFA 13.

IN OSPEDALE**NUOVI PRINCIPI ATTIVI:****IDARUBICINA**

Citostatici - L01DB06

Idarubicina Sandoz®ev 1 fl **1 mg/ml** 5 ml - € 51,70ev 1 fl **1 mg/ml** 10 ml - € 89,93

Classe H OSP

NUOVA FORMULAZIONE:**CLONIDINA**

Sostanze antiadrenergiche ad azione centrale - C02AC01

Clonidina Bioindustria® 10 fl **150 mcg/ml** 1 ml - € 14,85

Classe Cnn OSP

TELMISARTAN/IDROCLOROTIAZIDE

Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici - C09DA07

Telmisartan e Idroclorotiazide Doc Generici®, EG®, Sandoz®28 cpr **40 mg + 12,5 mg** - € 9,5228 cpr **80 mg + 12,5 mg** - € 9,5228 cpr **80 mg + 25 mg** - € 9,52

Classe A RR

TOLTERODINA

Farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza-G04BD07

Tolterodina Doc Generici®,14 cps ril mod **4 mg** - € 8,5828 cpr riv **2 mg** - € 8,58

Classe C RR

MODIFICA REGIME DI FORNITURAin G.U. dal **01.04.2014** al **15.06.2014****PRAMIPEXOLO****Tutte le specialità e gli equivalenti****Dispensazione** (G.U. n. 137 del 16.06.2014)Dalla classe A RR alla classe A RR **PHT****RR:** medicinale soggetto a prescrizione medica ripetibile**PROCARBAZINA****Natulan®** SIGMA TAU IND FARM RIUNITE SPA50 cps **50 mg****Dispensazione** (G.U. n. 126 del 03.06.2014)Dalla classe A RNR alla classe A RNR **PHT****RNR:** medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta

NDR: il farmaco ha subito un notevole innalzamento del costo da € 7,93 a € 358,00. La Regione Veneto ha ritenuto che l'erogazione di tale farmaco, che è indicato nel trattamento della malattia di Hodgkin, linfosarcoma, reticolo-sarcoma e malattia di Brill-Symmers, vada riservata esclusivamente alla Distribuzione diretta "essendo destinato al trattamento di patologie gravi e rare" (circolare n. 281144 del 01.07.2014)

Variazioni delle indicazioni terapeutiche

in G.U. o recepite da comunicato stampa EMA e/o da Nota Informativa Importante dal 01.04.2014 al 15.06.2014

ADALIMUMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Immunosoppressori – L04AB04 Humira® ABBVIE SRL sc 1 fl 40 mg 0,8 ml + 1 sir sc 2 penne 40 mg 0,8 ml sc 2 siringhe 40 mg 0,8 ml sc 4 penne 40 mg 0,8 ml sc 4 siringhe 40 mg 0,8 ml</p> <p>Classe H RRL (reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista, pediatra) per le indicazioni precedenti</p> <p>Per l'indicazione colite ulcerosa: Classe H RRL (gastroenterologo, internista)</p> <p>Per l'indicazione spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA: Classe H RRL (reumatologo, internista)</p> <p>Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili, e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it/registri/).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide • Artrite idiopatica giovanile poliarticolare • Spondilite anchilosante • Artrite psoriasica • Psoriasi • Malattia di Crohn 	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colite ulcerosa: trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusi i corticosteroidi e la 6-mercaptopurina (6-MP) o l'azatioprina (AZA), o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a tali terapie. • Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA: trattamento dei pazienti adulti affetti da spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica di SA con segni oggettivi di infiammazione rilevati da elevati livelli di Proteina C Reattiva e/o RMN, che hanno avuto una risposta inadeguata a, o sono intolleranti a farmaci antinfiammatori non steroidei.
PANITUMUMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Anticorpi monoclonali – L01XC08 Vectibix® AMGEN EUROPE</p> <p>ev 1 fl 20 mg/ml 5 ml ev 1 fl 20 mg/ml 20 ml</p> <p>Classe H OSP</p> <p>Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up e applicare le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it/registri/).</p>	<p>Vectibix è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) KRAS wild-type:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in prima linea in combinazione con FOLFOX • in seconda linea in combinazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan) • come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan. 	<p>Vectibix è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con cancro coloretale metastatico (mCRC) RAS wild-type:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in prima linea in combinazione con FOLFOX; • in seconda linea in combinazione con FOLFIRI in pazienti che hanno ricevuto in prima linea chemioterapia a base di fluoropirimidine (escludendo irinotecan); • come monoterapia dopo fallimento di regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan.
RITUXIMAB	Finora:	Da adesso in poi:
<p>Anticorpi monoclonali –L01XC02 Mabthera® ROCHE SPA</p> <p>ev 2 fl 10 mg/ml 10 ml ev 1 fl 10 mg/ml 50 ml</p> <p>Classe H OSP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma non-Hodgkin (LNH) • Leucemia linfatica cronica (LLC) • Artrite reumatoide 	<p>Le indicazioni precedenti.</p> <p>Granulomatosi con poliangite e poliangite microscopica: in associazione con glucocorticoidi è indicato per l'induzione della remissione nei pazienti adulti con Granulomatosi con poliangite (di Wegener) (GPA) e poliangite microscopica (MPA) attiva di grado grave.</p>