



## IN QUESTO NUMERO



**BPCO & Nota AIFA n. 99:  
10 Domande & Risposte**

**PAG. 2**



**Terapia per la Malattia di  
Alzheimer: una questione  
di metodo tra utilitarismo  
e moralità scientifica**

**PAG. 16**



**Segnalazione delle sospette  
reazioni avverse a vaccini  
COVID-19 nell' ULSS 3 Sere-  
nissima**

**PAG. 21**

### **Attualità in terapia:**

trattamento del COVID-19:

**Molnupiravir (Lagevrio®),**

**PAG. 29**

**Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)**

**PAG. 35**

**Sotrovimab (Xevudy®)**

**PAG. 37**

**•Nuove entità terapeutiche**

**PAG. 39**

dal 01 Settembre 2021 al 12 Dicembre 2021

**•Nuovi farmaci della L. 648/96**

**PAG. 47**

dal 01 Settembre al 15 Dicembre 2021

# BPCO & Nota AIFA n. 99: 10 Domande & Risposte

Tratto con adattamenti dal Bollettino d'Informazione dal Servizio Farmaceutico Territoriale dell'ULSS 6 Euganea. Periodico di informazione per Medici e farmacisti. Anno 5, N°1, Ottobre 2021.

Con Determina n. 965/2021 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha istituito la nuova Nota n. 99 che regola l'accesso alla rimborsabilità a carico del SSN dei farmaci inalatori in pazienti con diagnosi spirometrica **confermata** di BPCO.<sup>[1]</sup> La Nota n. 99 riguarda sia gli avvisi di terapia nei pazienti di **nuova diagnosi** sia quelli **già in trattamento** ed è stata recepita dalla Regione Veneto con circolare n. 390084 del 06.09.2021.<sup>[2]</sup>

La Nota n. 99 nasce per rispondere all'esigenza di "migliorare la gestione della BPCO in termini di appropriatezza di diagnosi e terapia farmacologica" consentendo ora anche ai Medici di Medicina Generale (MMG) la prescrizione diretta, senza necessità del Piano Terapeutico (PT), delle associazioni precostituite LABA/LAMA ma **non** delle cosiddette "triplici" (LABA/LAMA/ICS), per le quali si rende ancora necessaria la predisposizione di un PT da parte di uno specialista pneumologo o internista autorizzato operante nelle strutture identificate dalle Regioni.

Il presente documento, concordato con alcuni specialisti dell'Ulss 6, si propone di sintetizzare e integrare le disposizioni nazionali con alcune evidenze presenti nelle raccomandazioni GOLD 2021<sup>[3]</sup> attraverso il seguente schema di "Domanda e Risposta (Q)":

- Cos'è la BPCO, quali sono le cause e qual è la prevalenza? **(Q1)**
- Come effettuare una corretta diagnosi e stadiazione della BPCO? **(Q2)**
- Quali sono i farmaci inalatori che si possono utilizzare nella BPCO? **(Q3)**
- Quale è la gestione del paziente di nuova diagnosi? **(Q4)**
- Quale è la gestione del paziente già in trattamento con farmaci per la BPCO? **(Q5)**
- Come gestire i pazienti con impedimento all'esecuzione della spirometria? **(Q6)**
- Quali sono le principali differenze tra i diversi dispositivi inalatori? **(Q7)**
- Cosa prevedono i trattamenti non farmacologici? **(Q8)**
- Quali sono i costi associati alle terapie inalatorie? **(Q9)**
- Quali sono gli Specialisti autorizzati alla compilazione del Piano Terapeutico? **(Q10)**

## Acronimi utilizzati

**CAT** = COPD Assessment Test

**DPI** = dry powder inhaler (inalatore a polvere secca)

**FEV<sub>1</sub>** = Forced Expiratory Volume in the 1st second (o VEMS = Volume Massimo Espiratorio nel 1° Secondo)

**FVC** = Forced Vital Capacity (o CVF = Capacità Vitale Forzata)

**ICS** = corticosteroidi inalatori

**LABA** = b<sub>2</sub>-agonisti a lunga durata d'azione

**LAMA** = antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione

**pMDI** = pressurized metered-dose inhaler (inalatore predosato con propellente)

**mMRC** = British Medical Research Council

**SABA** = b<sub>2</sub>-agonisti inalatori a breve durata d'azione

**SAMA** = antagonisti muscarinici a breve durata d'azione

**SMI** = soft mist inhaler (inalatore predosato senza propellente)

## (Q1) Cos'è la BPCO, quali sono le cause e qual è la prevalenza?

La BPCO è una malattia prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori dovuti a un'infiammazione cronica a carico sia dei bronchi che dei polmoni con conseguenti modificazioni strutturali e/o distruzione del parenchima, restringimento delle piccole vie aeree e riduzione della forza di retrazione elastica polmonare.

L'etiologia della BPCO è da ricondursi soprattutto ai seguenti fattori di rischio:

1. **fattori ambientali:** esposizione protratta a gas nocivi/particelle a seguito di fumo di tabacco (principale fattore di rischio), inquinamento di ambienti domestici (es. combustione del legno) o lavorativi (es. polveri inorganiche, agenti chimici);

2. **fattori individuali:** asma, basso peso alla nascita, gravi infezioni respiratorie durante l'infanzia, deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina.

Nel 2019, a livello globale, la BPCO ha rappresentato la 3<sup>a</sup> causa di morte dopo le patologie cardio-cerebrovascolari. La sua prevalenza in Italia è stimata tra il 4% ed il 6,7%, con progressive differenze di genere per l'abitudine tabagica e i rischi lavorativi del sesso femminile. Tuttavia, la prevalenza della malattia è verosimilmente più elevata in quanto la diagnosi avviene nelle fasi avanzate piuttosto che in quelle iniziali, spesso in occasione del ricovero per riacutizzazione. La BPCO è una delle maggiori cause di morbilità e rappresenta circa il 50% dei decessi per patologia respiratoria nel nostro Paese, con un forte impatto economico sul SSN per tutta la durata della sua storia naturale.

## (Q2) Come effettuare una corretta diagnosi e stadiazione della BPCO?

La valutazione di un'eventuale presenza di BPCO dovrebbe essere considerata in tutte quelle persone che presentano sintomi respiratori (dispnea, tosse cronica o produzione di espettorato) e/o una storia di esposizione a fattori di rischio (in particolare l'abitudine al fumo).

**La diagnosi di BPCO deve essere confermata in tutti i pazienti (con anamnesi e sintomi tipici) tramite spirometria con test di broncodilatazione che dimostri un'ostruzione bronchiale persistente. Se il rapporto  $FEV_1/FVC$  ("indice di Tiffeneau") post broncodilatatore è  $<70\%$  può essere posta una diagnosi di BPCO (v. BOX 1).**

La BPCO è una patologia eterogenea e di conseguenza la gravità non può essere determinata utilizzando un singolo parametro. Le principali variabili da considerare per valutare la gravità di una BPCO sono le seguenti:

- determinazione del grado di bronco-ostruzione;
- frequenza delle riacutizzazioni;
- valutazione dei sintomi (dispnea e capacità di svolgere le attività della vita quotidiana).

Di seguito sono chiarite le modalità per la corretta valutazione delle suindicate variabili.

1. **Determinazione del grado di limitazione al flusso aereo:** Deve essere valutato attraverso la spirometria. La classificazione di gravità dell'ostruzione al flusso aereo utilizza, per semplicità, i seguenti cut-off spirometrici (post-broncodilatatore):

- Lieve (GOLD 1):  $FEV_1 \geq 80\%$  del predetto
- Moderato (GOLD 2):  $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  del predetto
- Grave (GOLD 3):  $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  del predetto
- Molto grave (GOLD 4):  $FEV_1 < 30\%$  del predetto

2. **Storia di riacutizzazioni moderate o gravi:** Una riacutizzazione di BPCO è definita come un peggioramento acuto dei sintomi respiratori che richiede una terapia aggiuntiva.<sup>[3]</sup> Viene definita grave una riacutizzazione che causa un ricovero ospedaliero. Le riacutizzazioni di BPCO sono eventi importanti perché determinano un'accelerazione del decadimento funzionale ventilatorio e prognostico.

**Box 1. Principali parametri spirometrici e tipologie di spirometrie**

Parametri:

- **FVC** (Forced Vital Capacity): massimo volume di aria espulsa in un'espirazione forzata dopo aver eseguito un'inspirazione massimale.
- **FEV<sub>1</sub>**, (Forced Expiratory Volume in the 1st second) o **VEMS** (Volume massimo espiratorio): massimo volume di aria espulsa nel primo secondo di un'espirazione forzata (misura la velocità di "svuotamento" dei polmoni).
- **FEV<sub>1</sub>/FVC** ("indice di Tiffeneau"): indice che esprime l'ostruzione del flusso delle vie aeree. Se <70% vi è un'elevata probabilità di diagnosi di BPCO.

Tipo di spirometrie:

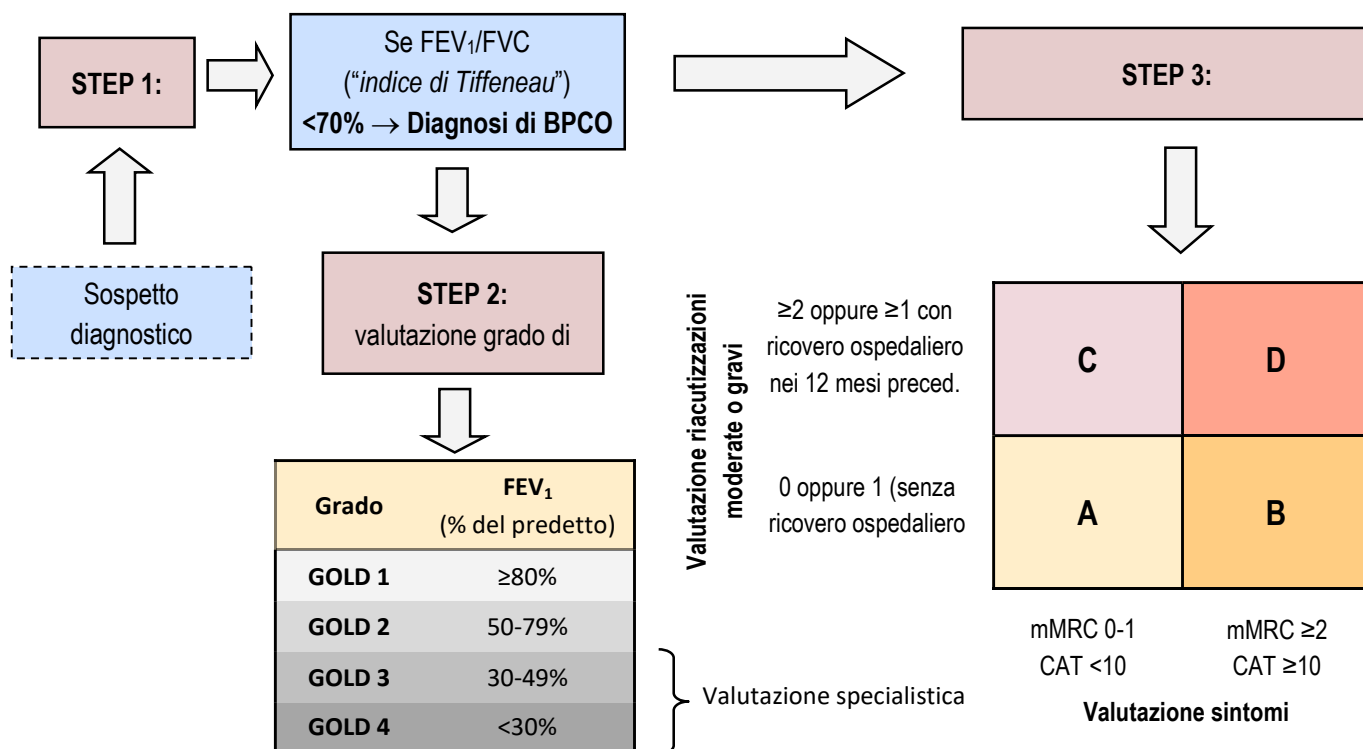
- **Spirometria semplice**: test basato sulla sola curva flusso-volume.
- **Spirometria globale**: test che comprende la misurazione dei volumi polmonari non mobilizzabili assoluti, in particolare il volume residuo, la capacità funzionale residua e la diffusione del monossido di carbonio. Queste misure servono a valutare i livelli di iperinflazione, intrappolamento aereo ed enfisema.

3. **Valutazione dei sintomi:** A questo scopo possono essere utilizzati, singolarmente o entrambi, i seguenti strumenti previsti dalle linee guida GOLD:

- ▶ **grado di dispnea**, rilevato con il questionario mMRC (British Medical Research Council modificato, **Scheda 1 a pg 13**);
- ▶ **capacità di svolgere attività della vita quotidiana**, rilevata con il questionario CAT (COPD Assessment Test, **Scheda 2 a pg 13**).

Nella **Figura 1** sono riassunti gli step per una corretta diagnosi e stadiazione della BPCO secondo le raccomandazioni GOLD

**Figura 1. Strumento di valutazione ABCD modificato (valutazione iniziale)**



## (Q3) Quali sono i farmaci inalatori che si possono utilizzare nella BPCO?

La BPCO è una condizione patologica cronica complessa caratterizzata da progressione verso stadi di maggiore gravità. È quindi di fondamentale importanza da un lato ridurre i sintomi (in particolare la tolleranza allo sforzo) e dall'altro mettere in atto misure volte a controllare/rallentare la progressione della malattia, prevenire e trattare le riacutizzazioni e ridurre la mortalità. Le misure che possono essere utilizzate sono sia di tipo farmacologico sia non farmacologico (v. Q8).

Tutte le raccomandazioni e le linee guida internazionali concordano nel definire la terapia inalatoria come cardine del trattamento della BPCO stabile. Nel **BOX 2** sono riportati i confronti tra le diverse classi di farmaci inalatori utilizzabili nella BPCO.

I farmaci inalatori possono essere classificati come di seguito riportato (v. anche **Tabella 1**):

### Box 2. Evidenze disponibili sui confronti tra farmaci inalatori

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, derivanti da numerose revisioni sistematiche, non esistono elementi che giustifichino l'assegnazione di una priorità nella scelta tra i diversi farmaci all'interno della stessa classe. Gli esiti primari scelti nella maggior parte degli studi sono rappresentati dalla variazione di parametri spirometrici (es. FEV<sub>1</sub>) e, in misura minore, dalla riduzione delle riacutizzazioni.

Nei confronti diretti i risultati, anche se statisticamente significativi, sono spesso di limitata rilevanza clinica. Quanto sopra evidenziato vale anche per le evidenze relative alla superiorità della terapia triplice rispetto alla duplice, che hanno mostrato vantaggi contenuti sia in termini di FEV<sub>1</sub>, che di tasso di riacutizzazioni.

**1. Broncodilatatori per via inalatoria:** questi farmaci svolgono un ruolo centrale nel trattamento dei sintomi della BPCO in quanto sono in grado di limitare il declino del FEV<sub>1</sub> e, conseguentemente, di ridurre la sintomatologia respiratoria<sup>3</sup>. I broncodilatatori possono essere classificati nelle seguenti due tipologie in base alla durata dell'effetto:

a) **b<sub>2</sub>-agonisti:** la loro azione principale è quella di rilasciare la muscolatura liscia bronchiale, stimolando i recettori b<sub>2</sub>-adrenergici. Questi farmaci a loro volta sono suddivisi in due categorie:

- **SABA** (short-acting b<sub>2</sub>-agonist): l'effetto si esaurisce in 4-6 ore.
- **LABA** (long-acting b<sub>2</sub>-agonist): presentano una durata d'azione di 12 o più ore.

b) **Farmaci antimuscarinici:** agiscono bloccando gli effetti broncocostrittori dell'acetilcolina sui recettori M<sub>3</sub> espressi nella muscolatura liscia delle piccole vie aeree. Anche questa categoria terapeutica può essere suddivisa in farmaci a breve e a lunga durata d'azione come di seguito riportato:

- **SAMA** (short-acting muscarinic antagonist): l'effetto si esaurisce in 4-6 ore.

- **LAMA** (long-acting muscarinic antagonist): presentano un legame più prolungato con i recettori M<sub>3</sub> con conseguente durata d'azione che va dalle 12 alle 24 ore.
2. **Corticosteroidi per via inalatoria (ICS):** numerosi studi hanno dimostrato che, nei pazienti con BPCO, il trattamento regolare con solì ICS non modifica il declino a lungo termine del FEV<sub>1</sub>, né la mortalità. Ad oggi, le evidenze disponibili sono suggestive di un loro eventuale impiego in associazione a uno o più broncodilatatori nelle seguenti situazioni cliniche:
- a) Pazienti di nuova diagnosi con pregressa asma e/o conta di eosinofili >300 cell/mcl.
  - b) Pazienti già in trattamento con uno o più broncodilatatori a lunga durata d'azione ma con risposta insufficiente alla terapia nei seguenti scenari:
    - anamnesi di asma;
    - conta di eosinofili >300 cell/mcl;
    - conta di eosinofili >100 cell/mcl in presenza di >2 riacutizzazioni moderate/anno oppure ≥1 ricoveri per riacutizzazione.

**Tabella 1. Farmaci inalatori utilizzati nella terapia della BPCO disponibili in Italia.**

Farmaco	Tipo inalatore	Durata azione
<b>b<sub>2</sub>-agonisti a breve durata d'azione (SABA)</b>		
Fenoterolo	pMDI	4-6 h
Salbutamolo	pMDI, DPI	4-6 h (12 RP)
<b>b<sub>2</sub>-agonisti a lunga durata d'azione (LABA)</b>		
Formoterolo	DPI	12 h
Indacaterolo	DPI	24 h
Olodaterolo	SMI	24 h
Salmeterolo	pMDI, DPI	12 h
<b>Antimuscarinici a breve durata d'azione (SAMA)</b>		
Ipratropio	pMDI	6-8 h
<b>Antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA)</b>		
Aclidinio	pMDI, DPI	12 h
Glicopirronio	DPI	12-24 h
Tiotropio	pMDI, DPI, SMI	24 h
Umeclidinio	DPI	24 h

**Legenda:** DPI (dry powder inhaler (inalatore a polvere secca), pMDI = pressurized metered-dose inhaler (inalatore predosato con propellente), SMI = soft mist inhaler (inalatore predosato senza propellente) [v. Q7]

Farmaco	Tipo inalatore	Durata azione
<b>Associazioni SABA/SAMA in un unico erogatore</b>		
Fenoterolo + Ipratropio	SMI	6-8 h
Salbutamolo + Ipratropio	pMDI, SMI	6-8 h
<b>Associazioni LABA/LAMA in un unico erogatore</b>		
Formoterolo + Aclidinio	DPI	12 h
Formoterolo + Glicopirronio	pMDI	12 h
Indacaterolo + Glicopirronio	DPI	12-24 h
Vilanterolo + Umeclidinio	DPI	24 h
Olodaterolo + Tiotropio	SMI	24 h
<b>LABA/ICS in un unico erogatore</b>		
Formoterolo + Beclometasone	pMDI, DPI	12 h
Formoterolo + Budenosi- de	pMDI, DPI	12 h
Salmeterolo + Fluticasone	pMDI, DPI	12 h
Vilanterolo + Fluticasone	DPI	24 h
<b>LABA/LAMA/ICS in un unico erogatore ("triplici") con PT</b>		
Vilanterolo + Umeclidinio + Fluticasone	DPI	24 h
Formoterolo + Glicopirronio + Beclometasone	pMDI	12 h

## (Q4) Quale è la gestione del paziente di nuova diagnosi?

La **spirometria semplice (BOX 1)** deve essere sempre eseguita per confermare il sospetto diagnostico di BPCO. I soggetti da sottoporre ad indagine sono quelli a rischio (es. fumatori) e quelli che presentano sintomi suggestivi della patologia (tosse, secrezioni bronchiali, dispnea).

In questo caso si possono presentare i due seguenti scenari:

1. **Paziente con FEV<sub>1</sub> ≥50%** (post-broncodilatazione): il MMG può prescrivere di propria iniziativa la terapia inalatoria (valutazione specialistica di 1° livello) previa:

- valutazione delle riacutizzazioni nell'ultimo anno;
- valutazione dei sintomi attraverso la somministrazione al paziente del questionario mMRC (grado di dispnea, **Scheda 1**) e/o del questionario CAT (capacità di svolgere attività quotidiane, **Scheda 2**).

Nella **Figura 2** è schematizzata la terapia da intraprendere a seconda della valutazione delle sopraindicate variabili basate sulle raccomandazioni GOLD. Tuttavia, in particolari casi, il MMG può sempre richiedere una consulenza specialistica (specialista pneumologo o internista del SSN).

2. **Paziente con FEV<sub>1</sub> <50%** (post-broncodilatazione): nel caso in cui la spirometria indirizzi verso un quadro ostruttivo grave/molto grave, la prescrizione del trattamento richiede una valutazione specialistica di 2° livello (specialista pneumologo o internista operante nelle strutture del SSN) e una stretta rivalutazione periodica del trattamento. In questi casi, la prescrizione dello specialista dovrà avvenire compilando l'apposita scheda AIFA di valutazione e prescrizione (**Scheda 3**).

**Figura 2.** Opzioni terapeutiche negli avvisi di terapia a seconda della classificazione ABCD

Valutazione riacutizzazioni moderate o gravi	≥2 oppure ≥1 con ricovero ospedaliero nei 12 mesi preced.	<b>Gruppo C</b>  LAMA	<b>Gruppo D</b>  LAMA oppure LAMA+LABA* oppure LABA + ICS**
	0 oppure 1 (senza ricovero ospedaliero nei 12 mesi preced.)	<b>Gruppo A</b>  Un broncodilatatore (SABA oppure SAMA) <sup>§</sup>	<b>Gruppo B</b>  LABA oppure LAMA
		mMRC 0-1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10
		<b>Valutazione sintomi</b>	

**Legenda:**

\* Considerare se CAT >20

\*\* Considerare se pregressa asma e/o conta di eosinofili >300 cell/mcl

§ L'impiego di SABA o SAMA è previsto al bisogno in tutti i livelli della malattia come *rescue therapy*, in caso di broncostrizione acuta. Un ricorso frequente a SABA/SAMA è indice di scarso controllo della terapia.

## (Q5) Quale è la gestione del paziente già in trattamento con farmaci per la BPCO?

La Nota AIFA 99 evidenzia la necessità di una **conferma diagnostica di BPCO**, attraverso una spirometria semplice, anche per i pazienti già in trattamento entro 1 anno dalla pubblicazione della Nota 99 (v. anche **Q6** per pazienti con impedimento all'esame spirometrico).

Tuttavia, se la spirometria è già stata effettuata nei precedenti 12 mesi, il valore di FEV<sub>1</sub> è da considerarsi valido per le successive prescrizioni. La stessa Nota limitativa raccomanda che la spirometria venga ripetuta mediamente ogni 2 anni (salvo esigenze cliniche particolari).

Dopo l'avvio della terapia, i pazienti devono essere rivalutati periodicamente per quanto riguarda il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. In questo caso si possono presentare i due seguenti scenari:

1. **Paziente con risposta al trattamento appropriata:** mantenere il trattamento
2. **Paziente con mancata/insufficiente risposta clinica al trattamento:** è indicata una "escalation" della terapia, previa valutazione dell'aderenza e della corretta tecnica inalatoria, a seconda degli obiettivi clinici che si intende raggiungere, come riportato nella **Tabella 2**.

**Tabella 2.** Terapie proposte in caso di mancata/insufficiente risposta clinica ad un trattamento precedente

Obiettivo terapeutico	Terapia in atto®	Nuova terapia
Riduzione dispnea	LABA oppure LAMA	LABA+LAMA
	LABA+ICS	LABA+LAMA oppure LABA+LAMA+ICS <sup>(*)</sup>
	LABA+LAMA	LABA+LAMA+ICS <sup>(*)</sup> oppure considerare la possibilità di cambiare dispositivo in uso o le molecole
Riduzione riacutizzazioni e/o dispnea	LABA oppure LAMA	LABA+LAMA oppure LABA+ICS <sup>(*)</sup>
	LABA+LAMA oppure LABA+ICS	LABA+LAMA+ICS <sup>(*)</sup>

(\*) prendere in considerazione inserimento/mantenimento dell'ICS se la conta degli eosinofili è > 300 cell/mcl oppure >100 cell/mcl in presenza di >2 riacutizzazioni moderate/anno oppure ≥1 ricoveri per riacutizzazione. La terapia tripla preconstituita richiede la stesura di un PT da parte di specialista pneumologo o internista del SSN

## (Q6) Come gestire pazienti con impedimento all'esecuzione della spirometria?

In alcuni pazienti (es. soggetti con deterioramento cognitivo o gravi disabilità) le condizioni cliniche potrebbero non consentire l'esecuzione dell'esame spirometrico.

A questo proposito, la stessa AIFA evidenzia come tali condizioni rendano impossibile anche le manovre associate alla somministrazione inalatoria della terapia. In tali

circostanze il medico, se ne ravvisa la necessità, potrebbe indirizzare il paziente ad una valutazione clinica e strumentale da parte di specialisti pneumologi o internisti (operanti in strutture del SSN) al fine di individuare un'eventuale terapia alternativa<sup>7</sup>.

## (Q7) Quali sono le principali differenze tra i diversi dispositivi inalatori?

Per la somministrazione dei farmaci inalatori sono comunemente utilizzate le tre seguenti tipologie di inalatori<sup>8</sup>:

1. **Pressurized Metered-Dose Inhaler, pMDI** (inalatori predosati): dispositivo portatile che somministra più dosi di farmaco in quantità predosata tramite gas compressi (propellente) nei quali il farmaco è disciolto o sospeso.
2. **Soft Mist Inhaler, SMI** (inalatore predosato senza propellente): il farmaco è in forma liquida (soluzione o sospensione) e l'erogazione della dose fissa produce una nuvola di aerosol.

3. **Dry Powder Inhaler, DPI** (inalatore di polvere secca): dispositivo portatile per erogare sotto forma di polvere, usualmente disponibile con sistema dosato attuato dal respiro.

Una revisione della letteratura ha evidenziato la sostanziale sovrapposibilità dei diversi erogatori in termini di efficacia pur avendo una diversa complessità di utilizzo.<sup>9</sup> Le linee guida GOLD ribadiscono che nessuno degli studi clinici ha dimostrato la superiorità di un erogatore rispetto ad un altro e che la scelta deve essere fatta dal clinico, sulla base delle caratteristiche e delle preferenze del paziente, al fine di ottimizzare la somministrazione del medicinale.

Di norma, ai pazienti vengono prescritti più modelli con differenti istruzioni. La **confusione** che ne può derivare può determinare una terapia sub-ottimale. Per esempio, i pMDI richiedono generalmente un lento flusso inspiratorio (<30 L/min) mentre un DPI, per dispensare l'intera dose, può richiedere alti flussi (60-90 L/min). I pazienti, pertanto, possono confondersi e non capire quale flusso utilizzare con ogni dispositivo prescritto. Diventa pertanto fondamentale verificare periodicamente l'adeguato utilizzo del dispositivo.

## (Q8) Cosa prevedono i trattamenti non farmacologici?

Il trattamento non farmacologico è complementare a quello farmacologico e deve far parte della gestione globale della BPCO. Dopo aver ricevuto una diagnosi di BPCO, il paziente dovrebbe ottenere ulteriori informazioni sulla corretta gestione della patologia, con particolare riferimento ai seguenti aspetti:

- cessazione dal fumo (se applicabile);
- promozione/mantenimento dell'attività motoria;
- importanza delle vaccinazioni verso i microrganismi in

grado di provocare un peggioramento della funzionalità respiratoria (es. vaccino anti-influenzale, anti-pneumococco coniugato);

- importanza della tecnica inalatoria e dell'aderenza alla terapia prescritta.

Alcune importanti misure non farmacologiche basate sul gruppo GOLD sono riassunte nella **Tabella 3**.

**Tabella 3.** Trattamento non farmacologico della BPCO

Gruppo di pazienti	Essenziale	Raccomandato
GOLD A	Cessazione dal fumo	Vaccinazione anti-influenzale Vaccinazione anti-pneumococcica Vaccinazione pertosse
GOLD B, C e D	Cessazione dal fumo Riabilitazione polmonare	Vaccinazione anti-influenzale Vaccinazione anti-pneumococcica Vaccinazione pertosse

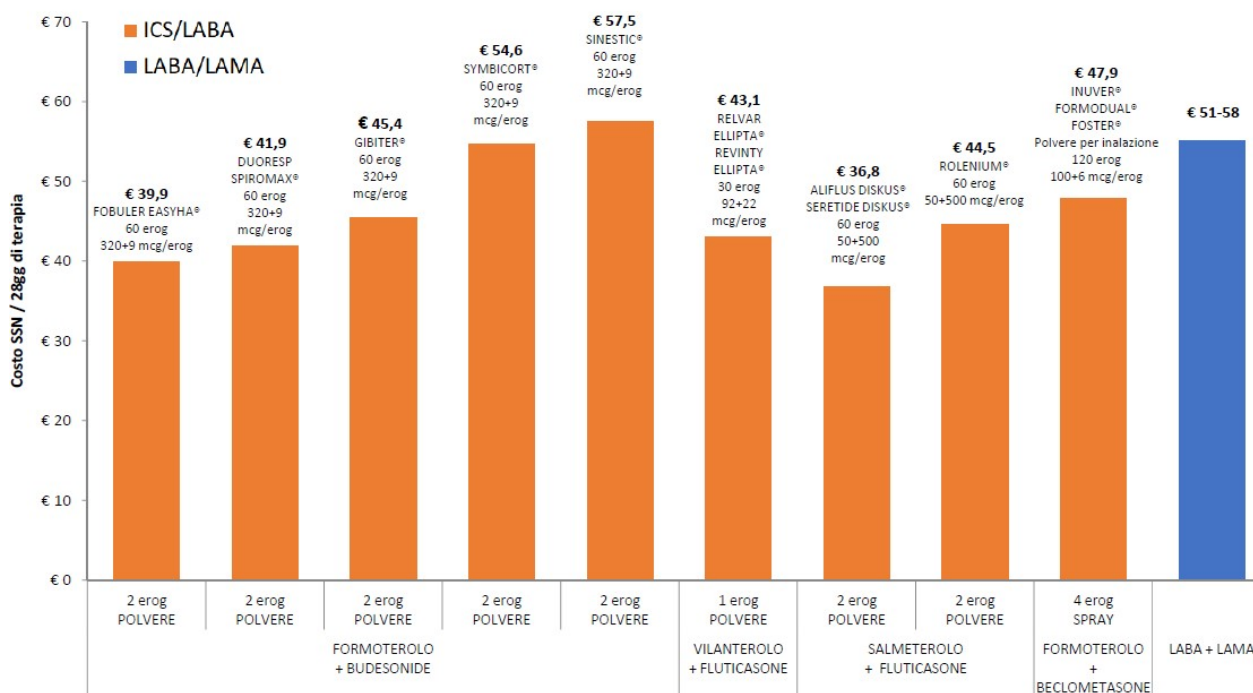
## (Q9) Quali sono i costi associati alle terapie inalatorie?

I costi associati alla terapia inalatoria della BPCO sono indicati nella **Figura 3** (farmaci non associati) e nella **Figura 4** (duplici associazioni precostituite).

**Figura 3.** Confronto del costo di 28 giorni di trattamento di LABA e LAMA (alla dose di mantenimento min e max)



**Figura 4.** Confronto del costo di 28 giorni di trattamento di ICS/LABA o LABA/LAMA (alla dose di mantenimento min e max)



## (Q10) Quali sono i centri prescrittori e gli specialisti autorizzati alla compilazione del Piano Terapeutico ?

Per la prescrizione della triplice terapia in un unico inalatore (beclometasone/formoterolo/glicopirronio oppure fluticasone/umeclidinio/vilanterolo), è necessaria la compilazione di un Piano Terapeutico (vedi pagina 14-15) da parte di tutti gli specialisti pneumologi ospedalieri ed ambulatoriali delle strutture pubbliche e private accreditate, dagli internisti operanti nelle U.O.C. di Medicina Interna, dei geriatri operanti nelle U.O.C. di Geriatria e dagli allergologi operanti nelle U.O.C. di Pneumologia, Medicina Interna e Geriatria.

DRG 1451/2018

Hanno collaborato alla stesura del presente articolo:

- Dott. **Umberto Gallo** (Farmacista. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 6 Euganea)
- Dott. **Riccardo Cazzuffi** (Specialista pneumologo SAI, Distretto 5)
- Dr.ssa **Anna Rita Marchi** (UOC Pneumologia, Ospedale di Cittadella)
- Dr.ssa **Beatrice Nordio** (Specialista pneumologo SAI, Distretti 1-3)

### Bibliografia essenziale

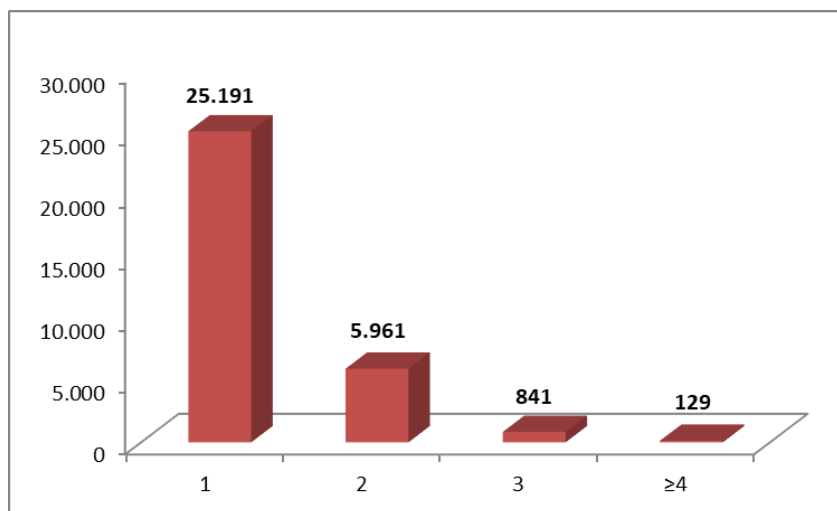
1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina n. 653 del 12.06.2020: "Adozione della Nota 97 relativa alla prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione Determina AIFA n. 965/2021. Istituzione della Nota AIFA 99 relativa alla prescrizione, a carico SSN, della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ ICS) nei pazienti con BPCO (GU n. 207 del 30.08.2021).
2. Circolare Regione Veneto n. 390084 del 06.09.2021. Istituzione Nota AIFA 99: trasmissione Determina n. 965/2021.
3. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, revisione 2021). Disponibile al sito: <https://goldcopd.it/traduzione-documenti-gold-2021> (accesso verificato al 09.11.2021).
4. Organizzazione Mondiale della Sanità. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. Disponibile al sito: [www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates](http://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates) (accesso verificato al 09.11.2021).
5. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Cronicità. Disponibile al sito: [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2584\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2584_allegato.pdf) (accesso verificato al 09.11.2021).
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Domande e risposte relative all'applicazione della Nota 99 per la prescrizione dei farmaci inalatori indicati nella terapia di mantenimento della BPCO (aggiornamento del 08.09.2021). Disponibile al sito: [www.aifa.gov.it/nota-99](http://www.aifa.gov.it/nota-99) (accesso verificato al 09.11.2021).
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Domande e risposte relative all'applicazione della Nota 99 (aggiornamento dell'08/09/2021). Disponibile al sito: <https://www.aifa.gov.it/nota-99> (accesso verificato al 09.11.2021).
8. Ari A, Hess D, Myers TR et al. Guida ai dispositivi per l'aerosolterapia (II edizione). Disponibile al sito: [www.arirassociazione.org/guida-ai-dispositivi-per-aerosolterapia-ii-edizione](http://www.arirassociazione.org/guida-ai-dispositivi-per-aerosolterapia-ii-edizione) (accesso verificato al 09.11.2021).
9. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physician/American College of Asthma, Allergy and Immunology. Chest (2005); 34:25-30.

## UTILIZZO DEI FARMACI INALATORI (R03) PER LA BPCO NELL'ULSS 9 SCALIGERA

### Gennaio-Agosto 2021

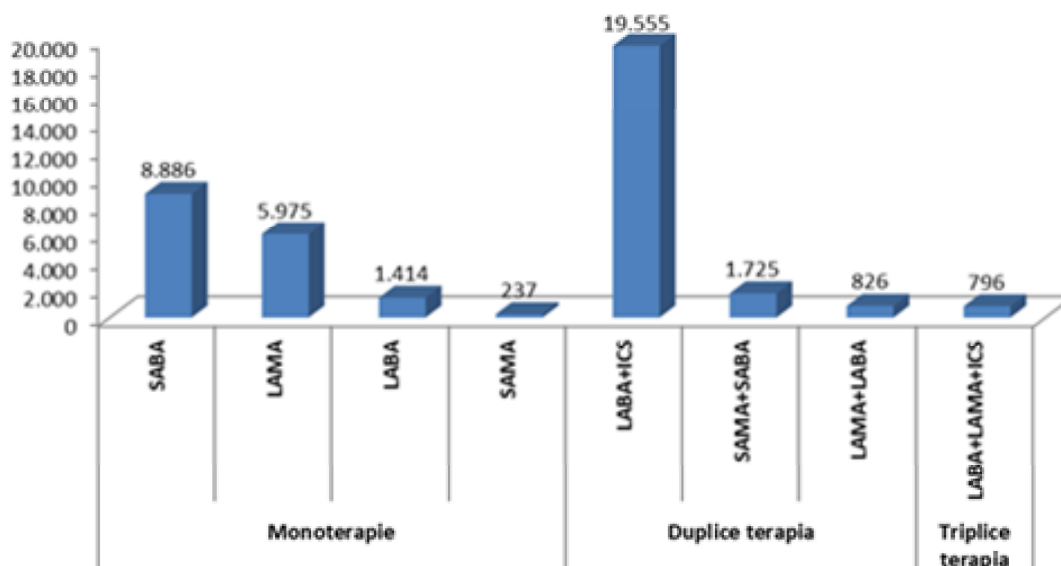
Nei primi 8 mesi del 2021, 32.122 soggetti di età >40 anni che hanno ricevuto farmaci inalatori per la BPCO. Il 78,4% ha ricevuto la prescrizione di un unico farmaco, sia monoterapia o associazione precostituita, nel periodo di osservazione, il 18,6% di due, il 2,6% di 3 e lo 0,4% di 4 o più ATC. (vedi figura 1).

#### Pazienti in trattamento con farmaci R03 (per n° di farmaci)



I soggetti trattati per classe terapeutica, sono rappresentati nella figura 2. I trattati con i vari tipi di monoterapie sono 16.512. Con le duplici terapie in associazione in un unico erogatore sono stati trattati 22.106 soggetti e con la triplice terapia in un unico erogatore 796 soggetti. Come si osserva nella figura 2, le classi di maggior utilizzo sono le associazioni a dosi fisse tra beta agonisti a lunga durata di azione e cortisonici inalatori (LABA+ICS), seguite dalle monoterapie a base di beta-agonisti a breve durata di azione (SABA). Le associazioni LAMA+LABA, attualmente prescrivibili dal MMG, avevano finora un utilizzo quasi uguale a quello della triplice terapia.

#### N° pazienti per classe terapeutica



## Allegati

**Scheda 1.** Questionario mMRC (*British Medical Research Council modificato*) per la valutazione del grado di DISPNEA

Grado 0	Ho dispnea solo per sforzi intensi (es. salire le scale, pedalare)
Grado 1	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corro) in piano o in lieve salita
Grado 2	Su percorsi piani cammino più lentamente dei miei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale
Grado 3	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti
Grado 4	Mi manca il fiato a riposo, per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi

**Scheda 2.** Questionario CAT (*COPD Assessment Test*) per la valutazione dei SINTOMI

Non tossisco mai		Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0 1 2 3 4 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0 1 2 3 4 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0 1 2 3 4 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	0 1 2 3 4 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere qualsiasi attività in casa	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0 1 2 3 4 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0 1 2 3 4 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0 1 2 3 4 5	Non ho nessuna energia	

**PUNTEGGIO TOTALE**

**Scheda 3.** Scheda di valutazione e prescrizione SPECIALISTICA per la BPCO

Medico prescrittore ..... Tel. .... Azienda Ulss n. 9 Scaligera <input type="checkbox"/> U.O. .... <input type="checkbox"/> Ambulatorio pneumologico .....
---

Paziente (nome e cognome) ..... Sesso  M  F

Data di nascita ...../...../..... Residenza .....

Codice Fiscale 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**VERIFICATA LA PRESENZA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:**

- Diagnosi clinica e spirometrica di bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- FEV<sub>1</sub>/FVC (da esame spirometrico) <0,70 (70%) .....
- FEV<sub>1</sub> ≥50% oppure  FEV<sub>1</sub> <50% .....

**Terapia inalatoria in atto:**

- LAMA .....
- LABA .....
- LABA + LAMA .....
- LABA + ICS .....
- LABA + ICS + LAMA\* .....
- Altro .....

**Sezione 1: valutazione clinica e proposta di strategia terapeutica (opzionale)**

**Valutazione clinica della terapia in corso**

- Terapia efficace: conferma della terapia in atto
- Terapia inefficace o parzialmente efficace per:
  - permanenza della dispnea
  - permanenza delle riacutizzazioni
  - permanenza sia di riacutizzazioni sia di dispnea
- Terapia non tollerata

**Proposta di strategia terapeutica**

- LAMA .....
- LABA .....
- LABA + LAMA .....
- LABA + ICS .....
- LABA + ICS + LAMA ..... (compilare Sezione 2 "Piano Terapeutico")
- Altro .....

Data di valutazione ...../...../.....

Timbro e Firma del Medico .....

**Sezione 2: Piano Terapeutico** (unico per le triplici associazioni fisse, a cura dei Centri autorizzati)

**Piano Terapeutico per la prescrizione della TRIPLICE terapia LABA/LAMA/ICS (in singolo erogatore) nel trattamento della bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)**

La rimborsabilità è limitata alla terapia di mantenimento dei pazienti adulti con diagnosi di BPCO di grado da moderato a severo, che non siano sufficientemente controllati dall'associazione di un corticosteroide inalatorio e di un beta-agonista a lunga durata d'azione, laddove siano soddisfatte ENTRAMBE le condizioni di seguito riportate:

1. " Paziente con diagnosi conclamata di BPCO da moderata a grave e con almeno due riacutizzazioni negli ultimi 12 mesi o almeno una riacutizzazione che ha richiesto il ricovero ospedaliero;
2. " Paziente affetto da BPCO con dispnea clasficabile come ai punti A) oppure B):

**A) Dispnea di grado 2 o superiore misurata tramite il questionario mMRC per la dispnea.**

**Questionario mMRC**

Grado 0	Ho dispnea solo per sforzi intensi (es. salire le scale, pedalare)
Grado 1	Mi manca il fiato se cammino veloce (o corro) in piano o in lieve salita
Grado 2	Su percorsi piani cammino più lentamente dei miei coetanei, oppure ho necessità di fermarmi per respirare quando cammino a passo normale
Grado 3	Ho necessità di fermarmi per respirare dopo aver camminato in piano per circa 100 metri o per pochi minuti
Grado 4	Mi manca il fiato a riposo, per uscire di casa o per vestirmi/spogliarmi

**B) Punteggio al test di valutazione della sintomatologia CAT pari almeno a 10.**

Non tossisco mai	0 1 2 3 4 5	Tossisco sempre	
Il mio petto è completamente libero da catarro (muco)	0 1 2 3 4 5	Il mio petto è tutto pieno di catarro (muco)	
Non avverto alcuna sensazione di costrizione al petto	0 1 2 3 4 5	Avverto una forte sensazione di costrizione al petto	
Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale non avverto mancanza di fiato	0 1 2 3 4 5	Quando cammino in salita o salgo una rampa di scale avverto una forte mancanza di fiato	
Non avverto limitazioni nell svolgere qualsiasi attività	0 1 2 3 4 5	Avverto gravi limitazioni nello svolgere	
Mi sento tranquillo ad uscire di casa nonostante la mia malattia polmonare	0 1 2 3 4 5	Non mi sento affatto tranquillo ad uscire di casa a causa della mia malattia polmonare	
Dormo profondamente	0 1 2 3 4 5	Non riesco a dormire profondamente a causa della mia malattia polmonare	
Ho molta energia	0 1 2 3 4 5	Non ho nessuna energia	

Prima prescrizione     Prosecuzione terapia

PUNTEGGIO TOTALE

Posologia

<input type="checkbox"/> Beclometasone/formoterolo/glicopirronio	2 erogazioni (ciascuna da 87 mcg/5 mcg/ 9mcg) due volte al giorno
.....	
<input type="checkbox"/> Fluticasone/umeclidinio/vilanterolo	1 inalazione (da 92 mcg/55 mcg/22 mcg) ogni giorno alla stessa ora
.....	

NB: per tutti i farmaci le dosi indicate anche le dosi massime raccomandate

Validità del Piano Terapeutico: ..... mesi (massimo 12 mesi)

Data di valutazione ...../...../.....

Timbro e Firma del Medico .....

# Terapia per la Malattia di Alzheimer: una questione di metodo tra utilitarismo e moralità scientifica

Tratto e adattato da CICAP:

<https://www.cicap.org/n/articolo.php?id=1800738>

di Sergio Della Sala

Il 7 giugno scorso un farmaco per il trattamento della Malattia di Alzheimer è stato approvato per la commercializzazione dall'agenzia che regola i farmaci USA, la "Food and Drug Administration" – FDA. Si tratta di un anticorpo monoclonale interamente umano, prodotto dalle case farmaceutiche Biogen e Eisai, somministrato per iniezione, che si chiama aducanumab (nome commerciale Aduhelm). La terapia che tutti aspettavamo!

Questa decisione è stata accolta favorevolmente dalla Società Italiana di Neurologia[1] e salutata come svolta storica dall'Associazione Italiana Malattia di Alzheimer[2], ma è stata ritenuta «intellettualmente insultante[3]» da altri ricercatori e osservatori. Le tappe che hanno portato all'approvazione del farmaco sono elencate in **Tabella 1**.

**Tabella 1. Tappe che hanno condotto all'approvazione di aducanumab (nome commerciale Aduhelm) prodotto da Biogen e Eisai per il trattamento della Malattia di Alzheimer**

Data	Evento	Fonte
Agosto 2015	Iniziano due trial di efficacia, identici, in fase 3 (clinica): 221AD301 ENGAGE e 221AD302 EMERGE.	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=BIIBo37&amp;Search=Search">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=BIIBo37&amp;Search=Search</a>
21 marzo 2019	Gli studi EMERGE e ENGAGE vengono terminati perché una "analisi di futilità" (che si fa per verificare se valga la pena continuare il trial) ha dimostrato che i dati disponibili al 26/12/2018, su 1.748 pazienti trattati non indicavano effetti benefici del farmaco.	<a href="https://edition.cnn.com/2019/03/21/health/alzheimers-drug-trial-failure-aducanumab-bn/index.html">https://edition.cnn.com/2019/03/21/health/alzheimers-drug-trial-failure-aducanumab-bn/index.html</a>
22 ottobre 2019	Biogen e Eisai annunciano che, siccome una rianalisi dei dati della fase 3 dello studio EMERGE ha fornito esito positivo, avendo consultato la FDA, chiederanno l'approvazione per la distribuzione del farmaco (regulatory approval).	<a href="https://www.eisai.com/news/2019/news201979.html">https://www.eisai.com/news/2019/news201979.html</a>
6 novembre 2020	Il comitato scientifico di consulenza della FDA offre il suo parere non vincolante bocciando la proposta di approvazione di aducanumab, con 10 voti contrari, uno indeciso e nessuno a favore.	<a href="https://www.science.org/content/article/biogen-s-alzheimer-s-drug-candidate-takes-beating-fda-advisers">https://www.science.org/content/article/biogen-s-alzheimer-s-drug-candidate-takes-beating-fda-advisers</a>
5 maggio 2021	L'Institute for Clinical and Economic Review (ICER), istituto indipendente che analizza le evidenze disponibili, valuta come "insufficiente" l'effetto clinico sulla salute dei pazienti prodotto da aducanumab.	<a href="https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-releases-draft-evidence-report-on-aducanumab-for-alzheimers-disease/">https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-releases-draft-evidence-report-on-aducanumab-for-alzheimers-disease/</a>
7 giugno 2021	La USA Food and Drug Administration (FDA) approva con procedura accelerata il farmaco Aduhelm (aducanumab) di Biogen e Eisai per il trattamento della Malattia di Alzheimer.	<a href="https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-a...">https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-a...</a> <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2021/761178Orig1s000ltr.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2021/761178Orig1s000ltr.pdf</a> <a href="https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2021/06/08/the-aducanumab-approval">https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2021/06/08/the-aducanumab-approval</a>

9-10 giugno 2021	Tre membri del comitato scientifico di consulenza della FDA si dimettono per protesta contro l'approvazione di aducanumab per uso commerciale.	<a href="https://www.nytimes.com/2021/06/10/health/aduhelm-fda-resign-alzheimers.html">https://www.nytimes.com/2021/06/10/health/aduhelm-fda-resign-alzheimers.html</a> <a href="https://endpts.com/a-second-adcomm-member-abandons-his-post-in-aftermath-of-controversi...">https://endpts.com/a-second-adcomm-member-abandons-his-post-in-aftermath-of-controversi...</a> <a href="https://www.alzheimer-riese.it/contributi-dal-mondo/annunci/9924-tre-consulenti-della-f...">https://www.alzheimer-riese.it/contributi-dal-mondo/annunci/9924-tre-consulenti-della-f...</a>
17 giugno 2021	Il primo paziente riceve il trattamento con Aduhelm.	<a href="https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/first-patient-set-receive-controversial-biogen-alzheimers-drug-2021-06-16/">https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/first-patient-set-receive-controversial-biogen-alzheimers-drug-2021-06-16/</a>
17 giugno 2021	Il senatore US Joe Manchin chiede la rimozione dei vertici della FDA.	<a href="https://www.manchin.senate.gov/404?notfound=imo/media/doc/letter_towhite_house_regarding_fda.pdf">https://www.manchin.senate.gov/404?notfound=imo/media/doc/letter_towhite_house_regarding_fda.pdf</a>

Non è raro che idee ragionevoli e programmi basati su dati preliminari promettenti si scontrino con risultati clinicamente non significativi. Le principali critiche a questa decisione, e i contro argomenti usati per confutarle, sono elencate in Tabella 2.

**Tabella 2. Approvazione di aducanumab (Biogen e Eisai) per il trattamento della Malattia di Alzheimer: Pro e contro**

	Punti critici	Contro-argomenti	Fonti
1	Effetti collaterali: circa il 40% dei pazienti che hanno ricevuto il farmaco ha sviluppato edema cerebrale.	I frequenti effetti collaterali, in particolare edema cerebrale, si risolvono in 4-16 settimane, e perlopiù non sono gravi.	<a href="https://theconversation.com/fda-approval-of-controversial-alzheimers-drug-could-delay-d...">https://theconversation.com/fda-approval-of-controversial-alzheimers-drug-could-delay-d...</a> <a href="https://www.eisai.com/news/2019/news201979.html">https://www.eisai.com/news/2019/news201979.html</a>
2	La teoria della cascata amiloide, cioè che la Malattia di Alzheimer sia dovuta a eventi che si sprigionano dall'accumulo di Amiloide nel cervello, è stata criticata da parte della comunità scientifica. Trattare le placche di Amiloide potrebbe essere un intervento inutile, in quanto tardivo. Anche i suoi sostenitori sono diventati via via più cauti.	Aducanumab riduce le placche di amiloide cerebrali in 2/3 dei pazienti trattati. E altri anticorpi monoclonali hanno dimostrato un'efficacia clinica in alcuni trial di fase 2.	<a href="https://www.nature.com/articles/nn.4017">https://www.nature.com/articles/nn.4017</a> <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.13632">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.13632</a> <a href="https://www.nature.com/articles/nature19323">https://www.nature.com/articles/nature19323</a>
3	L'approvazione di un nuovo farmaco richiede un processo lungo e sistematico, in cui solo casi eccezionali permettono l'uso di end-point surrogati (cioè non misure cliniche, come in questo caso l'intervento sull'accumulo di Amiloide) invece di chiari risultati clinici (riduzione o rallentamento dei sintomi cognitivi della malattia).	Il farmaco riempie un vuoto e copre un bisogno urgente per un ingente numero di pazienti e per le loro famiglie. Le scorciatoie legislative e metodologiche sono state pensate per situazioni come questa.	<a href="https://www.fda.gov/drugs/development-resources/surrogate-endpoint-resources-drug-and-b...">https://www.fda.gov/drugs/development-resources/surrogate-endpoint-resources-drug-and-b...</a>

**Cont. Tabella 2 Approvazione di aducanumab (Biogen e Eisai) per il trattamento della Malattia di Alzheimer: Pro e contro**

	Punti critici	Controargomenti	Fonti
4	Il farmaco è difficile da somministrare. Richiede somministrazione endovenosa di circa 1 ora al mese in centri specializzati e monitoraggio permanente.	L'alternativa è non avere il farmaco	<a href="https://reference.medscape.com/drug/aduhelm-aducanumab-4000138">https://reference.medscape.com/drug/aduhelm-aducanumab-4000138</a>
5	Il farmaco è stato immesso sul mercato a un prezzo estremamente oneroso. Il costo annuo è di 56.000 dollari per paziente.	La casa farmaceutica sostiene che il prezzo sia equo e adeguato.	<a href="https://www.cnbc.com/2021/06/07/biogen-ceo-says-56000-annually-for-alzheimers-drug-is-f...">https://www.cnbc.com/2021/06/07/biogen-ceo-says-56000-annually-for-alzheimers-drug-is-f...</a>
6	L'uso commerciale del farmaco è stato approvato per tutti i pazienti con una diagnosi di Malattia di Alzheimer, anche se i dati indicano che solo un sottogruppo, nello stadio molto precoce della malattia, potrebbe beneficiarne.	Si scoprirà con il tempo se il farmaco porta benefici a tutti i pazienti o solo ad alcuni di loro.	<a href="https://time.com/6072980/alzheimers-drug-approval-controversy/">https://time.com/6072980/alzheimers-drug-approval-controversy/</a>
7	Il comitato scientifico di consulenza della FDA ha dato parere nettamente sfavorevole all'approvazione.	I dati non sono ideali, ma questo è il meglio che abbiamo.	<a href="https://www.alzdiscovery.org/news-room/announcements/alzheimers-drug-discovery-foundati...">https://www.alzdiscovery.org/news-room/announcements/alzheimers-drug-discovery-foundati...</a> <a href="https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2778191">https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2778191</a>
8	Viene consigliato di assumere il farmaco ad 'alto dosaggio' perché in uno dei due trial clinici e solo ad alte dosi si sono osservati effetti benefici. Si minimizza il risultato che il gruppo ad alto dosaggio nel secondo trial ha conseguito risultati peggiori del gruppo placebo.	Aducanumab è il primo farmaco che mostra qualche effetto nel rallentamento del corso della malattia.	<a href="https://www.neurologylive.com/view/aducanumab-biogen-approved-alzheimer-disease-modifyi...">https://www.neurologylive.com/view/aducanumab-biogen-approved-alzheimer-disease-modifyi...</a>
9	I dati aggiuntivi che hanno trasformato i risultati di uno dei due trial da nulli a positivi non sono stati pubblicati e quindi non sono stati messi a disposizione della comunità scientifica, che non ha avuto la possibilità di studiarli o verificarli.	È vero che i dati aggiuntivi non sono stati pubblicati né messi a disposizione della comunità scientifica, ma sono stati presentati alla FDA.	
10	L'approvazione non è basata sull'efficacia clinica, ma su endpoint secondari, cioè sulla dissoluzione della placche di Amiloide.	L'uso clinico e diffuso dell'aducanumab permetterà di dimostrare un ruolo causale della amiloide.	<a href="https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-a...">https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-a...</a> <a href="https://www.fda.gov/drugs/information-health-care-professionals-drugs/accelerated-appro...">https://www.fda.gov/drugs/information-health-care-professionals-drugs/accelerated-appro...</a>

Il trattamento si basa sull'idea che una proteina che si accumula nel cervello delle persone affette da Malattia di Alzheimer, e che si chiama Beta-Amiloide, sia la causa della malattia, e che l'aducanumab sia in grado di contrastarla. Non tutti i ricercatori sono concordi nel ritenere che questa sia la via maestra per cercare una terapia farmacologica che contrasti la progressione della malattia. Ma in questa sede non ci interessa tanto la discussione nel merito, quanto quella sul metodo. La FDA ha approvato l'uso del farmaco con una procedura accelerata<sup>[4]</sup>

Questa procedura d'urgenza<sup>[5]</sup> si usa quando ci sono elementi per presupporre miglioramenti significativi della salute pubblica, che sarebbe opportuno non rinviare nonostante vi siano incertezze sull'efficacia clinica. È la procedura usata per approvare i vaccini anti-Covid-19

La rapidità nell'approvazione dei vaccini era oltremodo giustificata, anche se gli Stati Uniti hanno chiamato la loro ricerca vaccinale Operation Warp Speed, che suona più come una storia di James Bond che come un percorso scientifico[6]. Ma adesso la velocità è entrata a far parte della nostra concezione della scienza, che invece ha tempi lenti per poter accumulare evidenze solide.

Anche perché, prima di approvare l'uso commerciale di un farmaco, sarebbero opportuni studi indipendenti che riproducano gli effetti positivi dichiarati dalle case farmaceutiche. Per esempio, un altro farmaco che nel recente passato è stato somministrato per alleviare gli effetti cognitivi della Malattia di Alzheimer, il donepezil, dimostrava effetti molto più marcati negli studi finanziati dalle case farmaceutiche che in quelli indipendenti[7].

La decisione della FDA alimenta speranze perché sembra offrire una soluzione terapeutica per una malattia devastante per la quale non esistono farmaci efficaci (si veda il cauto ottimismo di Stefano Cappa, Box 1), ma desta preoccupazione per l'approvazione di un farmaco, basata su dati ambigui, con risultati clinicamente poco rilevanti, e contro il parere degli stessi esperti della FDA. In situazioni di incertezza, come quella sull'efficacia clinica degli anticorpi monoclonali anti beta-amiloide per tutti i pazienti affetti da Malattia di Alzheimer, sempre di più le decisioni delle agenzie dei farmaci sembrano guidate da opportunità politiche piuttosto che dalla richiesta di dati solidi. Questo potrebbe influire anche sul metodo di valutazione future (si vedano le preoccupazioni di Silvio Garattini, Box 3).

Ne *Il Rosso e il Nero*, Stendhal scriveva che «La politica nella letteratura è come un colpo di pistola nel bel mezzo di un concerto»; lo stesso si può dire per la scienza. Vale la pena di irrompere con considerazioni politiche nel meraviglioso percorso di costruzione della conoscenza da parte della scienza per rincorrere utilitarismi basati su evidenze dubbie e su percorsi metodologicamente eccezionali?

#### **Box 1. Le preoccupazioni del Professor Silvio Garattini, fondatore dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.**

##### **Perché questa decisione della FDA è controversa?**

La ditta Biogen in collaborazione con la giapponese Eisai ha sviluppato questo anticorpo a livello preclinico e clinico fino alla fase finale. La FDA ha dovuto giudicare due studi di fase 3 detti rispettivamente Engage e Emerge che hanno reclutato oltre 3000 pazienti trattati per 78 settimane con un placebo o con varie dosi di aducanumab (3, 6 oppure 10mg/kg di peso corporeo) a seconda della patologia dei pazienti che appartenevano comunque alla categoria "moderata". Dapprima, nel 2019, dopo aver esaminato i primi 2000 pazienti la Biogen aveva dichiarato che lo studio era sospeso per "futilità" perché, pur essendosi dimostrata una riduzione della Beta-Amiloide, non si era osservato alcun beneficio cognitivo rispetto al placebo. Tuttavia nel 2020, riesaminando i dati che nel frattempo si erano accresciuti, la ditta ha cambiato parere attraverso una ulteriore analisi che aveva stabilito nello studio Emerge un vantaggio del 22 per cento in un piccolo sottogruppo di 147 pazienti che erano stati trattati con la dose più alta. Tuttavia, un analogo gruppo di 116 pazienti dello studio Engage trattato con le stesse alte dosi non aveva avuto alcun beneficio. La FDA ha approvato il farmaco anche se un comitato di esperti convocato per la valutazione dei risultati aveva giudicato con 10 "no" e 1 incerto il supposto beneficio di aducanumab.

##### **La FDA ha usato una procedura rapida per l'approvazione a scapito di standard rigorosi di efficacia. Come è stata accolta questa notizia?**

È interessante ricordare che la FDA ha concesso alla Biogen la commercializzazione immediata a condizione che entro nove anni presenti un terzo studio. La decisione di FDA ha determinato ovviamente entusiasmo da parte di molti commentatori nonché delle associazioni dei pazienti ritenendo che si sia aperto un nuovo ciclo che porterà a una terapia efficace. Tuttavia, la maggioranza degli esperti statunitensi ha protestato vivacemente contro questa forzatura della FDA in numerosi articoli critici sulle più importanti riviste scientifiche.

##### **Questa procedura di commercializzazione è metodologicamente corretta?**

La commercializzazione di aducanumab è un insulto alla metodologia scientifica perché un farmaco va approvato per la sua capacità di recare benefici agli ammalati e non per effetti "surrogati" come appunto una riduzione della Beta-Amiloide, anche perché in 25 studi precedenti che avevano testato vari farmaci una riduzione della proteina non aveva prodotto alcun beneficio per i pazienti.

**C'è il rischio di alimentare aspettative irrealizzabili?**

Le aziende produttrici dei farmaci accentuano i benefici e non considerano i danni che ogni farmaco induce. Nel caso specifico, circa il 35% dei pazienti trattati sviluppò edema cerebrale e ben il 19% microemorragie cerebrali. Si pensi a quanti effetti tossici avranno i pazienti che assumeranno un farmaco inattivo.

**Che implicazioni potranno derivare da questa decisione della FDA?**

Da un punto di vista generale, questa decisione della FDA potrebbe essere foriera di un rilassamento delle regole per favorire la ripresa economica e potrebbe determinare la richiesta di pari opportunità anche da parte di altre industrie. Diventerebbe impossibile continuare ad aver fiducia. Per i pazienti e per i Servizi Sanitari Nazionali l'impatto economico sarebbe enorme.

**Inoltre, il farmaco è stato immesso sul mercato a un prezzo estremamente elevato.**

Il prezzo stabilito per il nuovo prodotto dalla Biogen comporterebbe una spesa di 56.000 dollari per paziente e per anno.

Nel 2017 si era calcolato che esistevano nel mondo circa 47 milioni di persone affette da demenza. Se per ogni milione di pazienti anche solo il 10 per cento assumesse il farmaco, la Biogen incasserebbe ben 5,6 miliardi di dollari all'anno. Una cifra incredibile per un farmaco che non è clinicamente attivo ed è tossico.

**Si dice però che il fatto di avere una cura disponibile offra speranza a pazienti e loro famigliari e alimenti la ricerca futura.**

Qualche commentatore ha azzardato l'idea che la FDA abbia voluto dare un segnale di speranza stante la disperazione degli ammalati e delle loro famiglie. La speranza si deve dare aumentando la ricerca scientifica attraverso maggiori risorse per esplorare tutte le nuove ipotesi che la ricerca di base mette a disposizione per la terapia della Malattia di Alzheimer. Più ricerca e meno illusioni!

**Riferimenti Bibliografici e sitografia**

- 1) <https://bit.ly/3woLGo2>
- 2) <http://www.alzheimer-aima.it/>
- 3) <https://bit.ly/3hj3Jrj>
- 4) <https://bit.ly/2Vhq6F7>
- 5) <https://bit.ly/3AED6ok>
- 6) <https://bit.ly/36jCUgq>
- 7) Killin, L. O., Russ, T. C., Starr, J. M., Abrahams, S., & Della Sala, S. (2014). The effect of funding sources on donepezil randomised controlled trial outcome: a meta-analysis. *BMJ Open*, 4(4), e004083; si veda anche in italiano: <https://bit.ly/3dVa1LA>

# La segnalazione delle sospette reazioni avverse a vaccini COVID-19 nel territorio dell'Azienda ULSS 3 Serenissima

**Autori:** A. Bin (1), S. Tronchin (2), A. Romania (1), A. Trionfo (1), M. Favaron (3), D.D. Tinjala (1), G. Zanotti (1), R. Pirolo (1), M. Pellizzola (3), N. Realdon (3), R. Colucci (2), S. Zardo (1).

1. U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 3 Serenissima, Venezia.
2. Dipartimento Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova, Padova.
3. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova, Padova

## Introduzione

Il 27 dicembre 2021, in Italia, è iniziata la campagna vaccinale contro la malattia (COVID-19) causata da Coronavirus di tipo 2 (SARS-CoV-2), grazie al rapido sviluppo e alla successiva autorizzazione all'immissione in commercio con procedura di emergenza dei vaccini COVID-19, che presentano come target SARS-CoV-2. Ad oggi, sono stati autorizzati da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) quattro vaccini, che si possono classificare in due diverse tipologie:

- **Vaccini a mRNA:**

**Comirnaty (Pfizer/BioNTech)**, autorizzato in data 22.12.2020, utilizzato dal 27.12.2020;

**Spikevax (COVID-19 Vaccine Moderna)**, autorizzato in data 07.01.2021 e utilizzato dal 14.01.2021.

- **Vaccini a vettore virale (adenovirus):**

**Vaxzevria (AstraZeneca)**, autorizzato in data 30.01.2021 e utilizzato dal 01.02.2021;

**COVID-19 Vaccine Janssen**, autorizzato in data 12.03.2021 e utilizzato dal 22.04.2021, unico vaccino monodose.

Il nostro Paese è dotato di un sistema di Farmacovigilanza che, ormai da molti anni, dedica una particolare attenzione al monitoraggio di quello che succede dopo la somministrazione di un vaccino (*vaccinovigilanza*).

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaco (ADR) possono essere inserite online tramite il portale AIFA VigiFarmaco (o il portale VigiCovid per le ADR da vaccini COVID-19, disponibile unicamente per gli operatori sanitari ed i cittadini/pazienti della Regione Veneto e delle Province Autonome di Trento e Bolzano) quando esiste il sospetto che l'evento avverso sia correlato alla somministrazione del medicinale/vaccino.

Le schede di segnalazione vengono valutate e validate dal Responsabile Locale di Farmacovigilanza (RLFV) per l'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF); eventuali segnali di allarme saranno successivamente sottoposti ad ulteriori approfondimenti da parte dei gruppi di lavoro competenti, al fine di garantire che il rapporto beneficio/rischio sia sempre favorevole. In questo modo, AIFA può valutare la sicurezza dei vaccini nel mondo reale, confermando quanto è stato osservato negli studi clinici pre-autorizzazione.

Scopo di questo rapporto è quello di effettuare un'analisi delle segnalazioni e delle sospette ADR pervenute in Azienda ULSS 3 a seguito della somministrazione dei vaccini COVID-19 disponibili in commercio, così da monitorare l'efficacia delle attività di Farmacovigilanza e da individuare eventuali criticità o segnali di allarme.

Lo studio prende in esame le segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccini COVID-19 inserite nella RNF nel periodo 27.12.2020 - 30.06.2021 per l'Azienda ULSS 3 Serenissima. Le segnalazioni individuate sono state analizzate per età e sesso dei pazienti, tipologia di vaccino somministrato, tipologia di segnalatore, gravità ed esito della ADR. In un secondo momento, sono state individuate le sospette ADR segnalate con maggiore frequenza, per evidenziare eventuali segnali di allarme dal punto di vista della sicurezza degli stessi vaccini.

I dati relativi al numero delle vaccinazioni effettuate nel territorio dell'ULSS 3 Serenissima nello stesso intervallo di tempo, sono stati estrapolati dal Sistema Informativo di Anagrafe Vaccinale Regionale (SI AVR).

## Numero di segnalazioni e tasso di segnalazione

Al 30.06.2021, in Azienda ULSS 3 Serenissima risultano somministrate 552.513 dosi totali di vaccino, di cui Comirnaty 70,2%, Vaxzevria 18,5%, Spikevax 9,4% e COVID-19 Vaccine Janssen 1,9%.

Alla stessa data, nella RNF risultano inserite 1.139 segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccino COVID-19; di queste, 4 non sono state prese in considerazione nell'analisi in quanto non presentavano informazioni relative alla data di insorgenza della reazione avversa (3 segnalazioni) o al tipo di vaccino identificato come sospetto (1 segnalazione). Pertanto, le schede di segnalazione oggetto dell'analisi risultano 1.135, riferite ai quattro vaccini attualmente autorizzati e disponibili all'utilizzo.

La distribuzione del numero di segnalazioni per tipo di

vaccino sospetto riproduce l'andamento del numero di dosi somministrate, analogamente al dato nazionale: Comirnaty 59,3%, Vaxzevria 35,9%, Spikevax 4,2% e COVID-19 Vaccine Janssen 0,6%.

Il tasso di segnalazione complessivo è pari allo 0,21% rispetto al totale delle dosi somministrate (*Tabella 1*): nel dettaglio, il tasso più alto è raggiunto da Vaxzevria (0,40%), a cui seguono Comirnaty (0,17%), Spikevax (0,09%) e COVID-19 Vaccine Janssen (0,07%). Anche considerando le sole segnalazioni gravi, il tasso più alto è riferito ancora una volta a Vaxzevria (0,06%).

**Tabella 1.** Dosi somministrate, numero di segnalazioni e relativi tassi di segnalazione per i vaccini COVID-19 attualmente autorizzati. Azienda ULSS 3 Serenissima, periodo 27.12.2020 - 30.06.2021.

Vaccino	Dosi somministrate	Segnalazioni totali	Segnalazioni gravi	Gravi/Totale (%)	Tasso di segnalazione (%)	Tasso di segnalazioni gravi (%)
Comirnaty	387.787	673	40	5,9%	0,17%	0,01%
Vaxzevria	102.276	407	57	14,0%	0,40%	0,06%
Spikevax	51.888	48	2	4,2%	0,09%	0,00%
Janssen	10.562	7	3	42,9%	0,07%	0,03%
<b>Totale</b>	<b>552.513</b>	<b>1.135</b>	<b>102</b>	<b>9,0%</b>	<b>0,21%</b>	<b>0,02%</b>

In *Tabella 2* è riportata la distribuzione delle segnalazioni, del relativo tasso e della dose somministrata, per ciascun tipo di vaccino. Il 67% delle segnalazioni (762 su 1.135 totali) è riferito a sospette ADR insorte a seguito della prima dose inoculata, indipendentemente dal vaccino, mentre in 27 schede di segnalazione non sono disponibili informazioni che permettano di imputare l'ADR alla dose somministrata. Per i vaccini Vaxzevria e Spikevax, il tasso di se-

gnalazione risulta più alto dopo la prima somministrazione, con una differenza importante tra le due dosi nel caso di Vaxzevria, verosimilmente in relazione al minor numero di seconde dosi somministrate alla data del 30.06.2021; nel caso di Comirnaty, si osserva un'inversione di tendenza, con una percentuale di segnalazione più alta riferita alla seconda dose (0,14% per prima dose vs 0,23% per seconda dose).

**Tabella 2.** Distribuzione delle segnalazioni per dose di vaccino COVID-19 attualmente autorizzati. Azienda ULSS 3 Serenissima, periodo 27.12.2020 - 30.06.2021.

Vaccino	1° dose somm.	2° dose somm.	N° segnalaz. 1° dose	N° segnalaz. 2° dose	N° segnalaz. incomplete	% tasso segnalaz. 1° dose	% tasso segnalaz. 2° dose
Comirnaty	243.333	144.454	330	335	8	0,14%	0,23%
Vaxzevria	66.045	36.231	384	7	16	0,58%	0,02%
Spikevax	32.355	19.533	41	4	3	0,13%	0,02%
<b>Totale</b>	<b>352.295</b>	<b>200.218</b>	<b>762</b>	<b>346</b>	<b>27</b>	<b>0,22%</b>	<b>0,17%</b>

## Distribuzione per sesso, età del paziente e tipologia di segnalatore

Nel periodo oggetto di monitoraggio sono da segnalare due eventi importanti:

1. estensione della somministrazione del vaccino Comirnaty agli adolescenti 12-15 anni;
2. introduzione della vaccinazione eterologa per i vaccinati con età <60 anni dopo la prima dose di Vaxzevria.

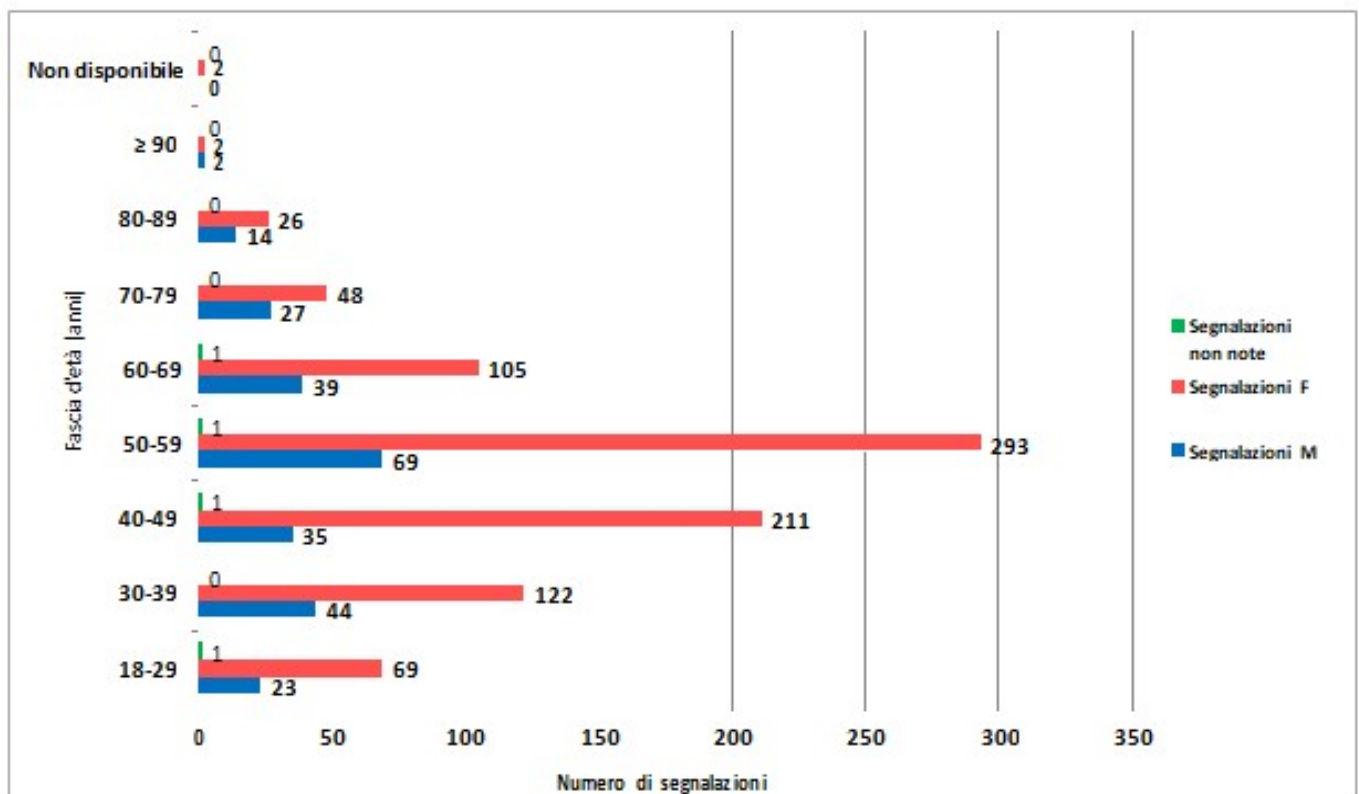
La maggior parte delle segnalazioni inserite sono riferite a pazienti di sesso femminile (77,4%, 878/1.135), mentre il 22,3% è riferito a pazienti di sesso maschile (253/1.135); 4 schede (0,4%) non riportano informazioni relative al sesso del paziente.

L'età media dei soggetti che hanno avuto un sospetto evento avverso è di 50,6 anni (range 18-93, età mediana 51 anni). La **Figura 1** mette in evidenza come, in tutte le fasce d'età considerate, la maggior parte delle segnalazioni siano riferite a pazienti di sesso femminile.

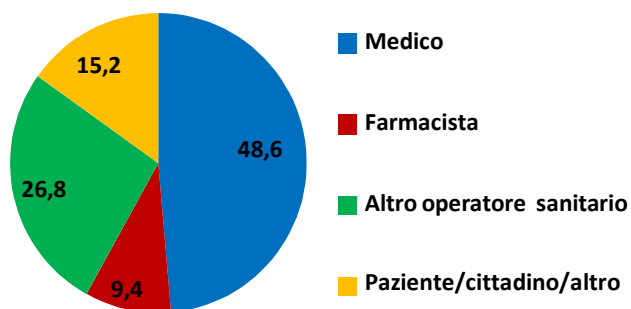
Si può ipotizzare che la differenza di genere sia solo in minima parte attribuibile a una diversa esposizione ai vaccini e potrebbe essere interessante un approfondimento in relazione all'eventuale influenza di fattori psico-sociali o biologici.

Le segnalazioni analizzate sono tutte di tipo spontaneo, inserite nella maggior parte dei casi da operatori sanitari (84,8%) come illustrato in Figura 2: in particolare, quasi la metà (552/1.135; 48,6%) da medici, a cui seguono altri operatori sanitari (304/1.135, pari a 26,8%) e farmacisti (107/1.135; 9,4%); le restanti schede di segnalazione risultano inserite direttamente da pazienti, cittadini o altre figure non appartenenti all'ambiente sanitario (172/1.135; 15,2%).

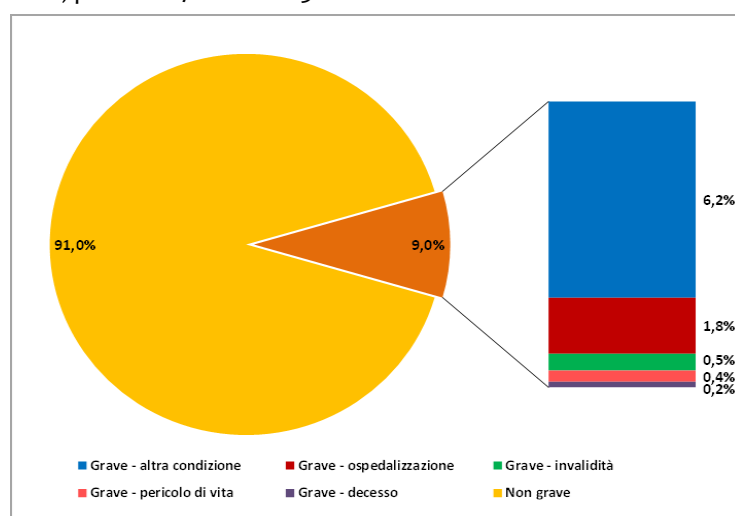
**Figura 1.** Distribuzione per sesso ed età delle segnalazioni di sospetta ADR inserite nella RNF. Azienda ULSS 3 Serenissima, periodo 27.12.2020 - 30.06.2021.



**Figura 2.** Distribuzione delle segnalazioni di sospetta ADR inserite nella RNF per tipologia di segnalatore. Azienda ULSS 3 Serenissima, periodo 27.12.2020 - 30.06.2021.



**Figura 3.** Distribuzione delle segnalazioni di sospetta ADR per criterio di gravità inserite in RNF. Azienda ULSS 3 Serenissima, periodo 27.12.2020 - 30.06.2021.



### Distribuzione per tempo di insorgenza, gravità ed esito

Considerando la data di somministrazione del vaccino e quella che viene indicata come data di inizio della reazione avversa da parte del segnalatore, è stato possibile determinare il tempo di insorgenza dell'evento indesiderato. Nella maggior parte dei casi (47,9%), la sospetta ADR si è manifestata il giorno stesso della vaccinazione (giorno 0), con 544 schede di segnalazione su un totale di 1.135 schede inserite in RNF.

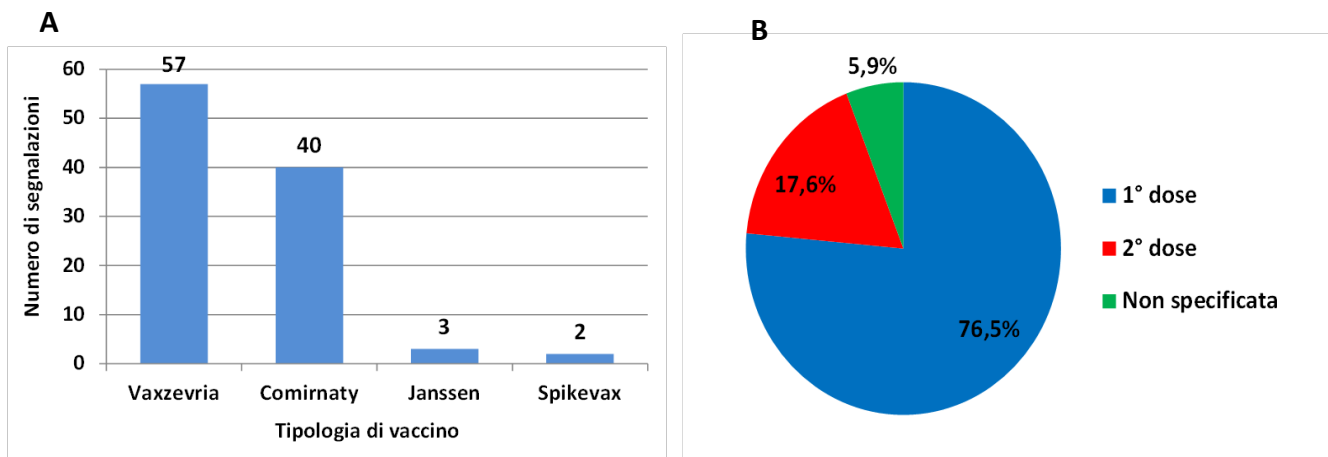
Nel 35,1% delle segnalazioni, la reazione avversa si è manifestata il giorno successivo alla vaccinazione (giorno 1), e solo nel 3,7% dei casi (42/1.135) la sospetta ADR si è sviluppata dopo il giorno 7 dalla somministrazione del vaccino. Per cinque schede di segnalazione (0,4%) non è stato possibile definire l'intervallo di tempo tra inoculazione e insorgenza della sospetta ADR per mancanza di informazioni nella scheda.

Tra le segnalazioni inserite in RNF, il 91,0% (pari a 1.033 schede sulle 1.135 totali) sono definite dal segnalatore

come non gravi, in linea con il dato nazionale riferito allo stesso periodo di analisi (Figura 3).

Le segnalazioni gravi costituiscono il 9,0% del totale, con un tasso di segnalazione pari a 0,02% (Tabella 1), indipendentemente dal tipo di vaccino, dalla dose somministrata e dal possibile ruolo causale della vaccinazione. La maggior parte delle segnalazioni gravi (6,2% rispetto alle segnalazioni totali) sono riportate come "altra condizione clinicamente rilevante", ovvero hanno allertato il soggetto e/o il segnalatore senza determinare un intervento specifico in ambiente ospedaliero. L'ospedalizzazione (o il prolungamento dell'ospedalizzazione) è stata segnalata nell'1,8% dei casi (20/1.135), l'invalidità grave o permanente nello 0,5% (6/1.135), il pericolo di vita nello 0,4% (4/1.135) e il decesso nello 0,2% (2/1.135).

**Figura 4.** Distribuzione delle segnalazioni gravi in base al tipo di vaccino somministrato (A) e alla dose somministrata (B). Azienda ULSS 3 Serenissima, periodo 27.12.2020 - 30.06.2021.



Focalizzando l'attenzione sulle sospette reazioni avverse gravi (Figure 4A e 4B), si osserva come il vaccino più interessato alla segnalazione sia Vaxzevria (55,9%, Figura 4A), indipendentemente dal numero di dose somministrata, a cui seguono Comirnaty (39,2%, 40/102), COVID-19 Vaccine Janssen con il 2,9% delle segnalazioni gravi (3/102) e Spikevax con il 2,0% di gravi (pari a 2 schede di segnalazione su 102). La Figura 4B mette in evidenza come nel 76,5% dei casi (78/102) le sospette reazioni avverse gravi si siano manifestate a seguito della prima somministrazione di vaccino, indipendentemente dal tipo di vaccino impiegato, a fronte di un 5,9% di segnalazioni (6/102) per le quali il numero della dose non era specificato.

In linea con il totale del numero di schede inserite nella RNF alla data del 30.06.2021, anche nel caso delle reazioni gravi la maggior parte delle segnalazioni sono riferite a pazienti di sesso femminile (70,6%, pari a 72/102 schede).

Considerando il totale delle schede inserite (1.135), i principali esiti descritti sono la "risoluzione completa" (ovvero guarigione, 699 schede di segnalazione su 1.135) e il "miglioramento" (153/1.135); un numero minore di segnalazioni (109/1.135) riporta l'esito "non ancora guarito" al momento della segnalazione, mentre 15 schede indicano una "risoluzione con postumi" (Figura 5).

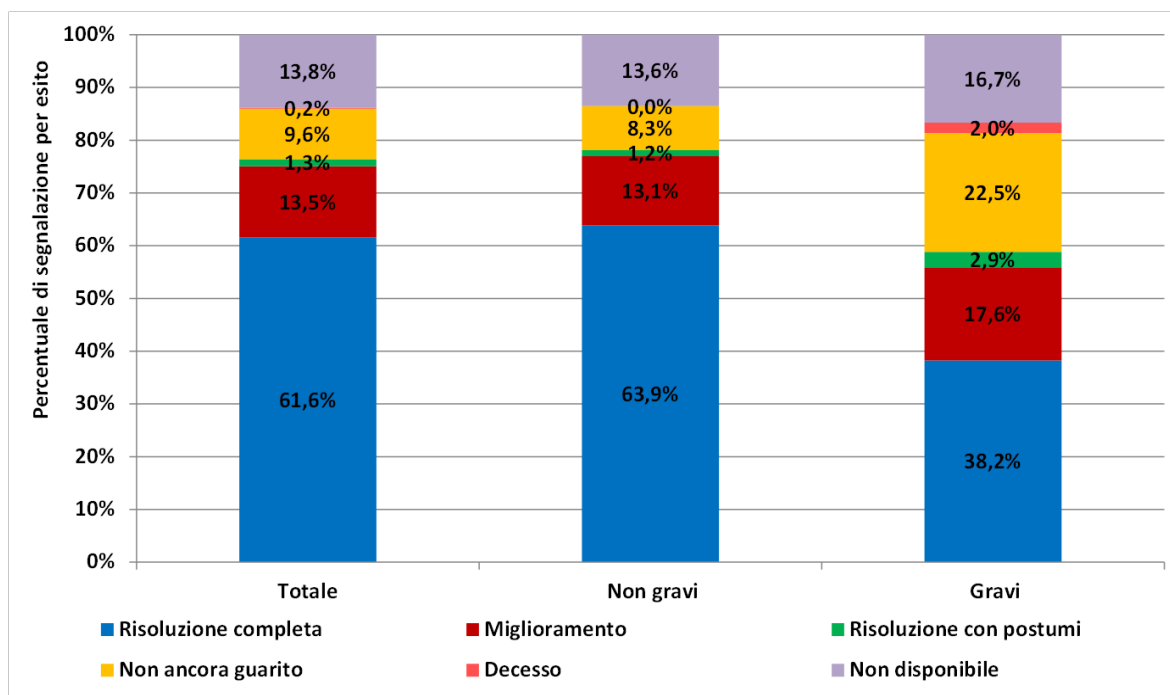
Sono presenti due casi di decesso del paziente, inclusi nelle reazioni "gravi - decesso", per i quali sarà valutato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV)/AIFA il nesso di causalità con la somministrazione del vaccino. Nelle restanti 157 schede di segnalazione (13,8%), il campo esito non risulta compilato (dato non disponibile).

Prendendo in considerazione le sole segnalazioni gravi (102 schede), emerge che la maggior parte (55,8%) si è conclusa con esito positivo ("risoluzione completa" o "miglioramento") già al momento della segnalazione. L'esito "non ancora guarito" viene riportato nel 22,5% delle schede, percentuale maggiore rispetto a quella riscontrata per il totale delle segnalazioni.

L'esiguo numero di casi con esito "risoluzione con postumi" si riferisce a soggetti sottoposti a indagini/ approfondimenti, il cui risultato non è ancora noto.

Si ricorda che l'esito della segnalazione è un parametro in continuo aggiornamento, attraverso la richiesta di informazioni di follow-up da parte del CRFV o di AIFA direttamente al segnalatore, anche per il tramite del RLFV. Analogamente alle segnalazioni non gravi, sono state individuate segnalazioni gravi nelle quali non è indicato l'esito delle sospette ADR (17 schede su 102).

**Figura 5.** Distribuzione delle schede per esito delle ADR al momento della segnalazione. Azienda ULSS 3 Serenissima, periodo 27.12.2020 - 30.06.2021.



### Distribuzione per tipologia di sospetta ADR

All'interno di ogni scheda di segnalazione è stata inserita almeno una reazione avversa che viene descritta dal paziente e successivamente codificata attraverso i Lowest Level Term (LLT) di MedDRA; questi termini medici possono essere raggruppati in classi via via più ampie, dal termine preferito (Preferred Term, PT) fino alla classe organo sistemica (System Organ Class, SOC). A partire dalle 1.135 schede di segnalazione inserite in RNF nel periodo di interesse, sono state individuate 2.882 sospette reazioni avverse insorte in seguito alla somministrazione di uno dei quattro vaccini COVID-19 in commercio.

### Vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech)

L'analisi delle 673 schede di segnalazione relative al vaccino Comirnaty ha permesso di individuare 1.726 sospette ADR segnalate nel periodo di interesse. La maggior parte di queste sono riferite alla classe organo-sistemica "patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (38,7% di tutti gli eventi segnalati). Le reazioni più frequenti sono piressia, dolore in sede di vaccinazione, astenia, brividi, malessere; di queste, il 95,7% viene classificato come non grave e il 4,3% come grave.

Segue, in ordine di frequenza degli eventi segnalati, la SOC relativa a "patologie del sistema nervoso" (16,6%) tra cui si riscontrano cefalea, parestesia, anestesia, sonnolenza, presincope; in questo caso, gli eventi segnalati sono definiti non gravi nel 91,3% dei casi, mentre quelli gravi

Si precisa che una singola scheda di segnalazione può riportare più ADR, pertanto il numero totale di eventi è maggiore rispetto al numero totale di segnalazioni.

Indipendentemente dal tipo di vaccino e dalla dose somministrata, la maggior parte delle sospette ADR segnalate sono relative alla SOC "patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (39,3%), a cui seguono in ordine di frequenza le "patologie del sistema nervoso" (17,0%) e le "patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" (14,4%).

corrispondono all'8,7%. Segue la classe delle "patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" (14,4%) tra cui si segnalano con maggiore frequenza artralgia, mialgia, dolore a un arto, dolore muscoloscheletrico; il 96,8% degli eventi è classificato come non grave e il 3,2% come grave.

Complessivamente, il 5,9% delle segnalazioni riferite a Comirnaty (40/673) riporta le sospette ADR come gravi ("altra condizione clinicamente rilevante" per 26 schede rispetto alle 40 gravi in totale). Indipendentemente dalla dose e dalla correlazione tra la reazione segnalata e la somministrazione del vaccino, gli eventi avversi segnalati come gravi sono 113, riferiti alle classi "patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione",

"patologie del sistema nervoso", "patologie gastroenterostinali", "patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche". Tra le segnalazioni gravi, i principali eventi avversi riportati sono iperpiressia, cefalea, artralgia, dispnea, piressia. Si presentano inoltre casi isolati di trombosi ve-

nosa superficiale e profonda, ipersensibilità di tipo I, embolia polmonare, edema polmonare, idrocefalo comunicante, emorragia subaracnoidea, ictus ischemico, aborto ritenuto, fenomeno di Raynaud, pericardite, un caso di decesso del paziente e un caso di vaccinazione inefficace.

### **Vaccino Vaxzevria (AstraZeneca)**

Le segnalazioni di sospette ADR inserite nel periodo di interesse per il vaccino Vaxzevria sono state 407, per un totale di 1.029 eventi avversi. La maggior parte di questi sono riferiti alla SOC "patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (41,1% di tutti gli eventi segnalati) in cui le reazioni più frequenti sono piressia, iperpiressia, astenia, stanchezza, brividi; di questi, l'84,6% viene classificato come non grave e il 15,4% come grave. Seguono, in ordine decrescente rispetto alla frequenza di segnalazione, le "patologie del sistema nervoso" (18,8%) con cefalea, parestesia, tremore, presincope, convulsioni febbrili (eventi non gravi nel 78,2% dei casi, gravi nel 21,8%) e le "patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo" (15,5%) dove si riportano in numero maggiore reazioni quali artralgia, mialgia, dolore a un arto, dolore osseo, rigidità muscolare (88,7% non gravi e 11,3% gravi).

### **Vaccino Spikevax (Moderna)**

Per il vaccino Spikevax, all'interno della RNF sonostate inserite solo 48 schede di segnalazione nel periodo di interesse, per un totale di 115 sospette ADR. La maggior parte di queste si riferisce alla classe organo-sistemica "patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (36,5% di tutti gli eventi segnalati); le reazioni più frequenti sono piressia, edema in sede di vaccinazione, dolore in sede di vaccinazione, reazione in sede di vaccinazione, eritema in sede di iniezione, senza eventi indesiderati indicati come gravi. Sulla base della frequenza degli eventi segnalati, segue la classe "patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (23,5%), con percentuali maggiori per prurito, eritema, orticaria, eruzione cutanea (3,7% dei casi riportati come gravi).

### **Vaccino COVID-19 Vaccine Janssen**

Per quanto riguarda il vaccino COVID-19 Vaccine Janssen, non è stato possibile condurre un'analisi dettagliata sulle sospette reazioni avverse, a causa del ridotto numero di dati disponibili.

Le segnalazioni inserite in RNF relative a questo vaccino sono 7, di cui 3 riportano eventi avversi definiti dal

Complessivamente, il 14% delle segnalazioni (57/407) viene definito come grave da parte del segnalatore, nello specifico come "altra condizione clinicamente rilevante" (41 schede rispetto alle 57 gravi). Indipendentemente dalla dose e dalla correlazione tra la reazione segnalata e la somministrazione del vaccino, gli eventi avversi segnalati come gravi sono 174. I principali eventi avversi riportati (senza considerare la dose di somministrazione e il nesso di causalità) sono: iperpiressia, cefalea, artralgia, piressia, mialgia, nausea; sono stati poi individuati casi isolati di trombosi venosa profonda e trombosi dell'arteria femorale, ictus ischemico, embolia polmonare, paralisi di Bell, fenomeno di Raynaud, attacco ischemico transitorio, sindrome di Guillan-Barrè, ischemia acuta di un arto, ischemia periferica, crisi convulsiva, polineuropatia acuta e shock anafilattico.

Complessivamente, il 4,2% (2 schede su 48) delle segnalazioni viene definito come grave da parte del segnalatore, in particolare come "altra condizione clinicamente rilevante" e "ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione". Indipendentemente dalla dose e dal nesso di causalità, gli eventi avversi segnalati come gravi sono 5, riferiti a "disturbi del metabolismo e della nutrizione" (acidosi), "patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (angioedema), "patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche" (esacerbazione di asma), "disturbi del sistema immunitario" (reazione allergica) e "patologie del sistema nervoso" (attacco ischemico transitorio).

segnalatore come gravi. In totale, vengono segnalate 12 sospette ADR al vaccino; di queste, 7 vengono classificate come gravi e si riferiscono a trombocitopenia, porpora trombocitopenica, compromissione della vista, distacco vitreale, emorragia dell'occhio ed ecchimosi.

## CONCLUSIONI:

Al 30 giugno 2021 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 1.135 segnalazioni per l'Azienda ULSS 3 Serenissima che, in relazione al numero di dosi somministrate nello stesso periodo, corrispondono ad un tasso di segnalazione pari allo 0,21%, indipendentemente dal tipo di vaccino e dalla dose somministrata.

Le segnalazioni interessano principalmente il vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech), ad oggi il più utilizzato, in minor misura Vaxzevria (AstraZeneca), che tuttavia presenta il tasso maggiore di segnalazione (0,40%), e Spikevax (Moderna).

La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono classificati come non gravi da parte del segnalatore e sono caratterizzati da un esito positivo.

Tra le sospette reazioni avverse segnalate come gravi, la maggior parte è relativa ad “altre condizioni clinicamente rilevanti” e, al momento della segnalazione, risultano essere completamente risolte o in miglioramento in più della metà dei casi.

Indipendentemente dal tipo di vaccino, le principali sospette reazioni avverse segnalate sono piressia, cefalea, artralgia, astenia, dolore in sede di iniezione e mialgia.

I dati elaborati e descritti in questo report devono essere considerati come descrittivi di un processo dinamico in continua evoluzione.

### **Si ringraziano per la collaborazione:**

Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

Servizio Igiene e Sanità Pubblica, Azienda ULSS 3 Serenissima, Venezia.

**TUTTI I SEGALATORI CHE HANNO PERMESSO LA REALIZZAZIONE DEL RAPPORTO:** Medici dei Servizi Territoriali, Medici dei Presidi Ospedalieri, Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta, Farmacisti, Infermieri, Operatori, Cittadini e Pazienti.

La segnalazione delle sospette reazioni avverse insorte a seguito della somministrazione dei vaccini COVID-19 è importante, perché permette di effettuare una continua valutazione del loro rapporto beneficio-rischio e di garantirne la sicurezza di utilizzo. Per questo motivo si invitano tutti gli operatori sanitari e i cittadini a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di Farmacovigilanza. Le segnalazioni possono essere compilate online collegandosi al link: <https://www.vigifarmaco.it/>

# ATTUALITÀ IN TERAPIA

## MOLNUPIRAVIR

**Codice ATC:** Non ancora assegnato

**Nome commerciale:** LAGEVRIO®

**Titolare AIC:** Merck Sharp & Dohme

**Data inizio rolling review EMA:** 25 ottobre 2021

**INDICAZIONE:** molnupiravir è indicato nel trattamento del COVID-19 di grado lieve-moderato in pazienti adulti con test diagnostico positivo a SARS-CoV-2 e che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie gravi (approvata nel Regno Unito il 04.11.2021).

Autorizzazione alla temporanea distribuzione in Italia dal 14/12/2021

**POSOLOGIA:** La dose raccomandata di molnupiravir è di 800mg suddivisi in capsule da 200mg da somministrare ogni 12 ore per cinque giorni a partire dalla comparsa dei sintomi.

**BACKGROUND:** Premesso che i vaccini rappresentano lo strumento fondamentale di contrasto alla pandemia da SARS-CoV-2, è tuttavia necessario disporre anche di opzioni di trattamento per le persone che sviluppano l'infezione.

Nella ricerca di sostanze attive contro il SARS-CoV-2 sono stati valutati diversi principi attivi conosciuti (i.e. antimalarici, antiparassitari, antibiotici, antiipertensivi, antivirali, immunomodulatori...), ma il target maggiormente promettente, sulla base dei dati attuali, risulta essere l'RNA polimerasi RNA dipendente (RdRp). RdRp svolge un ruolo cruciale nella replicazione del virus, ed è un enzima altamente conservato tra i coronavirus. Tale enzima non è presente nel genere umano e ciò permette un trattamento altamente mirato. Per tale motivo, quindi, RdRp risulta essere un target selettivo per lo sviluppo di **RdRp-inibitori**.

Molnupiravir, analogo ribonucleosidico, è un profarmaco che viene rapidamente convertito dalle esterasi plasmatiche del paziente nel suo composto attivo beta-D-N4-hydroxycytidine (NHC). Quest'ultimo, una volta all'interno delle cellule infette da SARS-CoV-2, viene fosforilato e integrato nel genoma virale provocando un accumulo di mutazioni inattivanti, e la conseguente morte del virione [1-2].

Ad oggi, un unico antivirale ad ampio spettro, il remdesivir, è stato approvato per la terapia del COVID-19, somministrato per uso e.v. in regime di ricovero, in pazienti con più di 12 anni con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare, per un periodo di trattamento da un minimo di 5 fino ad un massimo di 10 giorni.

Altre tre terapie parenterali, a base di anticorpi monoclonali, sono state approvate da EMA e presenti in Italia [3]:

- Associazione di casirivimab/imdevimab (Ronapreve)\*, bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab per il trattamento dell'infezione da COVID-19 in pazienti con età superiore a 12 anni, non ospedalizzati ma che sono ad alto rischio di progressione e che non necessitano di ossigenoterapia. Per casirivimab/imdevimab (Ronapreve) è approvato l'utilizzo anche in pazienti ospedalizzati con ossigenoterapia (esclusa ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica).
- Regdanvimab (Regkirona) non ancora approvato in Italia.

\*Revocata l'autorizzazione alla temporanea distribuzione. GU n.304 del 23.12.2021

## EFFICACIA

L'efficacia di molnupiravir è stata valutata in tre studi *pivotal* (vedi Tab. 5):

MOVE-OUT (NCT04575597): **Fase II/III**

MOVE-IN (NCT04575584): **Fase II/III - Terminated**

MOVE-AHEAD (NCT04939428): **Fase III**

Gli studi MOVE-IN e MOVE-OUT sono stati registrati nel sito *clinicaltrials.gov* per la prima volta in data 5 ottobre 2020. Sono entrambi studi di Fase II/III, randomizzati, controllati vs placebo, in doppio cieco, volti a valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di molnupiravir, nei pazienti ospedalizzati (MOVE-IN) o nei pazienti ambulatoriali (MOVE-OUT). In seguito all'analisi *ad interim* dei dati degli studi, si è deciso di procedere con la seconda parte della sperimentazione (Fase III del trial) solamente per MOVE-OUT. Infatti, la ditta (MSD) ha deciso di interrompere lo studio MOVE-IN in data 15 aprile 2021, in quanto il farmaco non dimostrava benefici clinici rilevanti nei pazienti ospedalizzati. D'altra parte, i risultati raccolti dall'analisi *ad interim* dello studio MOVE-OUT hanno mostrato una riduzione del rischio di ospedalizzazione o morte del 50% (14.01% [53/377] nel braccio placebo vs 7.3% [28/385] nel braccio sperimentale;  $p=0.0012$ ). [4-6]

Il 26 Novembre 2021 sono stati pubblicati nel sito dell'azienda i risultati relativi all'intera popolazione randomizzata ( $n=1433$ ), che mostrano una riduzione al 30% del rischio di ospedalizzazione o morte. Tali evidenze hanno portato il Panel consultivo della Food and Drug Administration (FDA) a raccomandare l'autorizzazione del farmaco, riconoscendo il bisogno urgente di terapie simili [7, 10].

Infine, in data 11 agosto 2021, è stato avviato lo studio MOVE-AHEAD di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs. placebo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di molnupiravir vs placebo nella prevenzione della diffusione del virus tra persone conviventi. I risultati relativi all'outcome primario del trial saranno disponibili a partire da aprile 2022 [8].

**Tabella 1. Caratteristiche e risultati principali degli studi *pivotal* condotti su pazienti affetti dal virus SARS-CoV-2, trattati con molnupiravir [9].**

STUDIO	MOVE-OUT*	MOVE-IN*	MOVE-AHEAD
<b>Disegno dello studio</b>	RCT di fase III, multicentrico, controllato vs. placebo, in doppio cieco.	RCT di fase II/III, multicentrico, controllato vs. placebo, in doppio cieco	RCT di fase III, multicentrico, controllato vs. placebo, in doppio cieco
<b>N. di pazienti arruolati e randomizzati</b>	1.433	293	1.332
<b>Trattamento</b>	Molnupiravir <b>800 mg</b> per OS, Q12h per cinque giorni.	- Molnupiravir <b>200 mg</b> per OS, Q12h per cinque giorni. - Molnupiravir <b>400 mg</b> per OS, Q12h per cinque giorni. - Molnupiravir <b>800 mg</b> per OS, Q12h per cinque giorni.	Molnupiravir <b>800 mg</b> Q12h per cinque giorni
<b>Comparator</b>	Placebo	Placebo	Placebo

<p><b>Criteri di inclusione</b></p>	<p>-Adulti (≥ 18), non ospedalizzati, con diagnosi di SARS-CoV-2 confermata dagli esami di laboratorio, con raccolta dei campioni di analisi nei cinque giorni antecedenti la randomizzazione.</p> <p>-Insorgenza di segni/sintomi di COVID-19 nei cinque giorni precedenti la randomizzazione.</p> <p>-COVID-19 lieve o moderato con almeno un fattore di rischio (≥ 60 anni, diabete, obesità, malattia renale cronica, patologie cardiache gravi, malattia polmonare ostruttiva cronica, tumore) per lo sviluppo della forma severa</p> <p>-Pazienti non vaccinati contro il virus SARS-CoV-2</p> <p>-Donne non in gravidanza o allattamento</p>	<p>-Adulti (≥ 18) ospedalizzati, con diagnosi di infezione acuta da SARS-CoV-2 confermata dagli esami di laboratorio, con raccolta dei campioni di analisi nei dieci giorni antecedenti la randomizzazione</p> <p>-Insorgenza di segni/sintomi di COVID-19 nei dieci giorni precedenti la randomizzazione</p> <p>-COVID-19 lieve o moderato con almeno un fattore di rischio per lo sviluppo della forma severa</p> <p>-Degenti in ospedale per manifestazioni cliniche in corso di COVID-19</p> <p>-Donne non in gravidanza o allattamento</p>	<p>-Adulti (≥ 18) residenti nella stessa abitazione di una persona risultata positiva al test per SARS-CoV-2, con almeno un segno o sintomo di COVID-19 che non perduri da più di cinque giorni.</p> <p>- soggetti che non hanno una storia clinica di COVID-19 e non sono risultati positivi al test sierologico.</p> <p>-soggetti che non hanno ricevuto la vaccinazione per COVID-19 con la prima dose a più di 7 giorni dalla randomizzazione.</p> <p>-Donne non in gravidanza o allattamento</p>
<p><b>Durata media del follow-up</b></p>	<p>29 giorni</p>	<p>29 giorni</p>	<p>14 giorni</p>
<p><b>Endpoint primario</b></p>	<p>Valutazione dell'efficacia di molnupiravir vs. placebo sulla base della percentuale di pz ospedalizzati e/o deceduti al giorno 29 della randomizzazione.</p>	<p>Tempo per la guarigione sostenuta, definita come: "il partecipante è vivo e non è ricoverato"; oppure "il partecipante è vivo e pronto dal punto di vista medico per la dimissione, come stabilito dallo sperimentatore".</p>	<p>Percentuale di pz con COVID-19 al giorno 14</p>
<p><b>Risultati*</b></p>	<p>Ospedalizzazione in pz trattati con molnupiravir: 6.8% (48/709) vs 9.7% in pz trattati con placebo (68/699). Differenza di rischio tra i due gruppi: -3.0% (95% CI [-5.9, -0.1] p=0.012).</p> <p>Morti nel braccio placebo: 9 vs 1 nel braccio sperimentale, con una riduzione del rischio di morte del 89% (95% CI, 14-99)</p> <p><b>Riduzione del 31% del rischio di ospedalizzazione e/o morte (HR 0.69; 95% CI, 0.48-1.01)</b></p>	<p>In seguito ad un'analisi <i>ad interim</i> dei dati, si è evidenziata l'improbabilità di ottenere un beneficio nei pazienti ospedalizzati. Lo studio è stato quindi <b>interrotto</b>.</p>	<p>Non ancora disponibili.</p>

## SICUREZZA (vedi Tab. 2)

Il trattamento con molnupiravir è stato generalmente ben tollerato nel corso dello studio. Eventi avversi gravi (SAE) si sono verificati nel 7% dei partecipanti che hanno ricevuto molnupiravir e nel 10% che hanno ricevuto placebo, e la maggior parte era correlato al COVID-19. Eventi avversi che hanno portato alla morte si sono verificati in 2 (<1%) dei partecipanti che ricevevano molnupiravir e 12 (2%) dei partecipanti che ricevevano placebo [9-10].

**Tabella 2. Eventi avversi relativi allo studio MOVE-OUT [9].**

Variabile	Molnupiravir (n=710)	Placebo (n=701)
Eventi avversi totali (≥ 1%)	30,4%	33%
Eventi avversi correlati al trattamento (≥ 1%)	8%	8,4%
Eventi avversi gravi (≥ 1%)	6,9%	9,6%
Morti	0,3%	1,7%
Drop out per eventi avversi	1,4%	2,9%

**Tabella 3. Eventi avversi emersi nel ≥ 1% dei partecipanti, a seguito del trattamento con molnupiravir (Studio MOVE-OUT) [9].**

Evento	Molnupiravir % (n=710)	Placebo % (n=701)
Diarrea	2%	2%
Nausea	1%	1%
Vertigini	1%	1%

## MUTAGENICITÀ

I risultati promettenti sull'efficacia di molnupiravir suggeriscono un potenziale beneficio terapeutico del farmaco nel trattamento precoce del COVID-19. Tuttavia, è stato scoperto che la sua attività mutagenica non è espressamente selettiva nei confronti dell'RNA virale: studi di mutagenicità hanno riscontrato rischi per la cellula ospite, dovuti alla presenza di un intermedio comune, ovvero la forma difosfatata del ribonucleoside, nella sintesi dell'RNA virale e del DNA cellulare dell'ospite. Infatti, la forma attiva di molnupiravir (NHC) è molto simile alle basi azotate impiegate nella sintesi dell' RNA, e non così diverso dalle basi azotate utilizzate per la sintesi del DNA, causando fenomeni di mutagenesi all'interno della cellula ospite. Il farmaco si è dimostrato mutagenico su cellule ovariche di criceto cinese[12]. Per questo motivo, come altri antivirali, il molnupiravir viene controindicato durante la gravidanza e l'allattamento [10-12].

Tabella 4. Pro e Contro della terapia con molnupiravir

Pro	Contro
<p><u>Buon profilo farmacocinetico</u>: studi di fase 1 hanno mostrato che dopo somministrazione orale di molnupiravir, NHC appare rapidamente nel plasma e raggiunge la concentrazione massima osservata entro 1 - 1,75 ore e un'eliminazione con emivita di circa un'ora [13].</p>	<p>Può essere somministrato solo a pazienti adulti con sintomatologia da lieve a moderata, ed entro i primi 5 giorni di insorgenza dei sintomi [1, 13-15].</p> <p>Il farmaco è meno efficace quando assunto da soggetti che presentano sintomi da più di 3 gg fino ai 5 gg o in pazienti ricoverati [10].</p>
<p><u>Ampio spettro</u>: è un RdRp inibitore, proteina molto conservata nelle varianti; inoltre risulta essere efficace a concentrazioni dell'ordine micromolare [14].</p>	<p>È controindicato in donne in gravidanza, in quanto studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva [14].</p>
<p><u>Riduce il tempo di clearance del virus e la carica virale</u>: uno studio di fase 2 ha mostrato che i pazienti trattati con 800mg di molnupiravir avevano un tempo di clearance del virus di 14 giorni rispetto ai 27 giorni di chi aveva ricevuto il placebo. Nello stesso studio si dimostra una riduzione della carica virale (rispetto alla linea basale) nello stesso gruppo di pazienti di cui sopra, al quinto giorno di trattamento (differenza di -0.547 log<sub>10</sub> copie/mL) [15].</p>	<p>Prezzo circa \$712 per un ciclo di cinque giorni di terapia [16].</p> <p>I costi di produzione per ciclo di terapia si aggirano intorno ai 17,74 dollari [17].</p> <p>La ditta, in un comunicato stampa, ha fatto sapere che renderà il brevetto disponibile alla OMS e ai produttori di farmaci generici in modo che il farmaco possa essere prodotto a basso costo per i Paesi in via di sviluppo [10].</p>
<p>Né molnupiravir né il suo derivato attivo n-idrossicitidina (NHC) sono inibitori o induttori dei CYP450 o dei principali trasportatori dei farmaci, riducendo al minimo la possibilità di interazione con altri farmaci [14].</p>	
<p>Somministrazione orale 2 cps ogni 12 ore il che consentirebbe la cura domiciliare [10].</p>	

## MOLNUPIRAVIR NEL MONDO

Il giorno 26 ottobre il ministro della salute francese ha annunciato un accordo per 50.000 dosi (previste in consegna entro fine novembre) [18], mentre i primi giorni di novembre il Regno Unito (UK) è diventato il primo paese al mondo ad approvarne l'autorizzazione all'immissione in commercio. Proprio in UK il Governo ha ordinato 480.000 dosi di molnupiravir. Il governo americano già nell'estate del 2021 aveva stretto accordi per avere 1,7 milioni di cicli di terapia al prezzo di 1,2 miliardi di dollari [19].

## L'ACCESSO AI NUOVI ANTIVIRALI

Il 13 dicembre 2021 l'AIFA ha autorizzato la temporanea distribuzione dei farmaci antivirali orali molnupiravir e paxlovid (vedi pagina 34) per il trattamento del COVID-19.

La distribuzione temporanea dei farmaci è effettuata dal Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure di contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica COVID-19. L'AIFA inoltre istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego di tali medicinali [20].

## BIBLIOGRAFIA

1. Lee C-C, Hsieh C-C, Ko W-C. Molnupiravir—A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent. *Antibiotics*. 2021; 10(11):1294. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111294>
2. Willyard C, “How antiviral pill Molnupiravir shot ahead in the COVID drug hunt”. *Nature*, Published online: 08 October 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02783-1>
3. European Medicines Agency. In: [https://www.ema.europa.eu.translate.google/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorised?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=it&\\_x\\_tr\\_hl=it&\\_x\\_tr\\_pto=nui,op,sc](https://www.ema.europa.eu.translate.google/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-covid-19/covid-19-treatments-authorised?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=it&_x_tr_hl=it&_x_tr_pto=nui,op,sc)
4. ClinicalTrials.gov. In: <https://clinicaltrials.gov/>
5. AdisInsight (Springer). In: <https://adisinsight.springer.com/search>
6. MSD News Releases 1 October 2021. In: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
7. MSD News Releases 26 November 2021. In: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/>
8. MSD News Releases September 1, 2021 . In: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-announce-initiation-of-pivotal-phase-3-move-ahead-study-evaluating-molnupiravir-for-post-exposure-prophylaxis-of-covid-19-infection/>
9. A. Jayk Bernal et al for the MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid -19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2021. 16, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
10. R. Whitley. Molnupiravir — A Step toward Orally Bioavailable Therapies for Covid-19. *N Engl J Med* 2021. 16, 2021. DOI: 10.1056/NEJMe2117814
11. Imran, M et al. “Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19”. *Molecules* 2021, 26, 5795. <https://doi.org/10.3390/molecules26195795>
12. Zhou, S et al. “β-d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells”. *J Infect Dis.* 2021 Aug 2;224(3):415-419. doi: 10.1093/infdis/jiab247.
13. Painter, Wendy P et al. “Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2.” *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 65,5 e02428-20. 1 Mar. 2021, doi:10.1128/AAC.02428-20
14. GOV.UK In: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-lagevriomolnupiravir/summary-of-product-characteristics-for-lagevrio>
15. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. Preprint. medRxiv. 2021;2021.06.17.21258639. Published 2021 Jun 17. doi:10.1101/2021.06.17.21258639
16. UK creates deal for 480,000 doses of Merck COVID pill. 22 October 2021. In: <https://www.openaccessgovernment.org/merck-covid-pill-3/122940/>
17. Melissa J Barber 1 and Dzintars Gotham. Estimated cost-based generic prices for molnupiravir for the treatment of COVID-19 infection. In: [https://scholar.harvard.edu/files/melissabarber/files/estimated\\_generic\\_prices\\_for\\_molnupiravir\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_covid-19\\_infection.pdf](https://scholar.harvard.edu/files/melissabarber/files/estimated_generic_prices_for_molnupiravir_for_the_treatment_of_covid-19_infection.pdf)
18. France orders 50,000 doses of new Covid pill molnupiravir. 27 October 2021. <https://www.rfi.fr/en/france/20211027-france-orders-50-000-doses-of-new-covid-pill-molnupiravir>
19. MSD News Releases 9 June 2021. In: <https://www.merck.com/news/merck-announces-supply-agreement-with-u-s-government-for-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-candidate-for-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19/>
20. Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana. In: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-12-13&atto.codiceRedazionale=21A07387&isAnonimo=false&tipoSerie=serie\\_generale&tipoVigenza=originario&normativi=false&currentPage=1](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-12-13&atto.codiceRedazionale=21A07387&isAnonimo=false&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario&normativi=false&currentPage=1)

# ATTUALITÀ IN TERAPIA

## nirmatrelvir/ritonavir

**Codice ATC:** J05AE Antivirali ad azione diretta - Inibitori delle proteasi

**Nome commerciale:** PAXLOVID®

**Titolare AIC:** Pfizer

**Situazione regolatoria:** Il 19/11/2021 l'EMA ha iniziato a revisionare i dati disponibili sull'uso di Paxlovid® al fine di supportare le autorità nazionali degli Stati membri, i quali potrebbero decidere sul suo utilizzo precoce in situazione di emergenza, prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio. [1] Il 16/12/2021, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha emesso un parere sull'uso di Paxlovid®, definendone le modalità di impiego, e ha dichiarato di aver parallelamente dato il via, in data 13/12/2021, alla rolling review in vista di un'eventuale presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. [2] In Italia, con pubblicazione in GU del 13/12/2021, per Paxlovid® è stata di recente autorizzata la temporanea distribuzione e, con successivi provvedimenti, l'AIFA ne definirà modalità e condizioni d'impiego. [3]

**INDICAZIONE:** Paxlovid® è destinato al trattamento domiciliare di COVID-19 in adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad alto rischio di progredire alla forma grave della malattia [2]

### CRITERI DI RISCHIO [4]:

Nel trial clinico EPIC-HR (NCT04960202) sono stati inclusi i pazienti che presentavano almeno una condizione medica associata ad un aumentato rischio di sviluppare la forma grave della malattia COVID-19, tra cui:

- ≥ 60 anni di età;

- BMI > 25;

- Fumo

- Malattia immunosoppressiva oppure uso prolungato di farmaci immunodepressivi

- Malattia polmonare cronica

- Ipertensione

- Malattia cardiovascolare

- Diabete mellito (tipo 1 o tipo 2)

- Malattia renale cronica lieve-moderata

- Anemia falciforme

- Disturbi dello sviluppo neurologico

- Cancro attivo

- Dipendenza da dispositivi medici tecnologici

**VIA DI SOMMINISTRAZIONE:** orale

**POSOLOGIA:** Paxlovid® è costituito da due compresse separate, contenenti rispettivamente i due principi attivi nirmatrelvir e ritonavir, che vanno assunte insieme ogni 12 ore per 5 giorni. Paxlovid® deve essere somministrato il prima possibile dopo una diagnosi di COVID-19 ed entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi. [2]

### MECCANISMO D'AZIONE:

Un interessante target farmacologico per il trattamento del COVID-19 è rappresentato dalla proteasi simile alla 3-chimotripsina (3CLpro), chiamata anche "proteasi principale", un enzima altamente conservato tra i coronavirus. In particolare, 3CLpro è una proteasi coinvolta nella scissione di due poliproteine virali, che vengono prodotte in seguito alla traduzione del genoma del virus. Attraverso la scissione delle poliproteine si ottiene il rilascio di proteine che svolgono un ruolo essenziale nella replicazione del genoma virale, tra cui ad esempio la RNA-polimerasi RNA-dipendente (RdRp). Nirmatrelvir agisce come inibitore di 3CLpro, bloccando la sua attività proteolitica, impedendo in questo modo la replicazione del virus [5-6].

Il medicinale Paxlovid® contiene anche una dose ridotta di ritonavir, farmaco indicato nel trattamento dell'infezione da HIV [7]. Nel Paxlovid®, il ritonavir ha la funzione di rallentare la degradazione di nirmatrelvir, permettendogli di rimanere più a lungo nell'organismo a livelli che contrastano il virus. [8]

## EFFICACIA

Nel luglio 2021, Pfizer ha dato il via al trial clinico randomizzato, controllato con placebo in doppio cieco, di fase II/III "Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients – EPIC-HR" (NCT04960202) per la valutazione dell'efficacia e sicurezza del Paxlovid®. Il trial è tuttora in stato di reclutamento e si stima un arruolamento di 3.000 soggetti. Per lo studio EPIC-HR vengono arruolati pazienti adulti non ospedalizzati con una diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 che presentano almeno 1 fattore associato ad un incrementato rischio di sviluppare la forma grave di COVID-19. I partecipanti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Paxlovid® o placebo per via orale ogni 12 ore per 5 giorni, per un totale di 10 dosi. L'endpoint primario dello studio prevede la valutazione della percentuale di soggetti che hanno subito, nell'intervallo di tempo fino al 28° giorno dopo la randomizzazione, ricovero ospedaliero correlato a COVID-19 o decesso per qualsiasi causa. [11] A novembre 2021, Pfizer ha reso pubblici i risultati dell'analisi ad interim dello studio EPIC-HR. Per l'analisi sono stati presi in considerazione sia il gruppo di pazienti trattati entro 3 giorni dall'insorgenza dei sintomi, sia pazienti trattati entro 5 giorni. I risultati dell'analisi ad interim di efficacia dello studio EPIC-HR vengono riassunti in Tab. 1. [8-9]

**Tabella 1.** Risultati dell'analisi ad interim sull'efficacia di Paxlovid® nello studio EPIC-HR.

	Trattati entro 3 giorni		Trattati entro 5 giorni	
	Paxlovid®	Placebo	Paxlovid®	Placebo
Ospedalizzazioni	3/389 (0,8%)	27/385 (7,0%)	6/607 (1,0%)	41/612 (6,7%)
Decessi	0	7	0	10
ARR	6,2%		5,7%	
RRR	89%		85%	
<i>p value</i>	p<0,0001		p<0,0001	

ABBREVIAZIONI: ARR: Absolute Risk Reduction; RRR: Relative Risk Reduction.

## SICUREZZA

Negli studi preclinici, nirmaltrevir non si è dimostrato un agente mutageno. L'analisi ad interim sulla safety, condotta nell'ambito dello studio EPIC-HR, ha incluso i dati raccolti in una coorte di 1.881 pazienti, disponibili al momento dell'analisi. Gli eventi avversi emersi erano comparabili nel gruppo trattato con Paxlovid® (19%) e con placebo (21%), e la maggior parte era di lieve intensità. Tra i pazienti valutabili per eventi avversi, è stato osservato un minor numero di avversi gravi nel gruppo trattato con Paxlovid® (1,7%) rispetto al placebo (6,6%); anche la percentuale di soggetti che hanno interrotto il trattamento a seguito di eventi avversi è risultata più bassa nel gruppo trattato con Paxlovid® (2,1%) rispetto al placebo (4,1%). [8]

## ALTRI STUDI ONGOING

Nell'ambito dell'EPIC Development Program, Pfizer ha avviato, in agosto 2021, lo studio di fase II/III EPIC-SR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients, NCT05011513) per valutare l'efficacia e la sicurezza di Paxlovid® nei pazienti con diagnosi confermata di infezione da SARS-CoV-2 che sono a basso rischio di progredire verso una forma grave di COVID-19. Inoltre, a settembre 2021, Pfizer ha dato il via allo studio di fase II/III EPIC-PEP (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Post-Exposure Prophylaxis, NCT05047601) per valutare l'efficacia e la sicurezza di Paxlovid® impiegato nella prevenzione dell'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 negli adulti entrati in contatto con pazienti positivi al virus. [8]

## BIBLIOGRAFIA

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-review-paxlovid-treating-patients-covid-19>
- <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-paxlovid-pf-07321332-ritonavir-treatment-covid-19-rolling-review-starts>
- DECRETO 26/11/2021, GU Serie Generale n.295 del 13-12-2021: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/12/13/21A07387/SG>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002895-38>
- Banerjee R et al. Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors. Drug Discov Today. 2021 Mar;26(3):804-816. doi: 10.1016/j.drudis.2020.12.005
- Ahmad B et al. Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations. Int J Mol Sci. 2021 Aug 24;22(17):9124. doi: 10.3390/ijms22179124.
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/norvir-epar-product-information_it.pdf)
- <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202?term=EPIC-HR>

# ATTUALITÀ IN TERAPIA

## Sotrovimab

**Codice ATC:** J06BD

**Nome commerciale:** Xevudy®

**Titolare AIC:** Glaxosmithkline (GSK)

**Data inizio rolling review EMA:** 07/05/2021 [1]

**Data richiesta AIC EMA:** 18/11/2021 [2]

**Data AIC EMA:** 17/12/2021 [3]

**Situazione regolatoria nei diversi Stati:** Xevudy è attualmente autorizzato in

- USA: 26/05/2021 (EUA autorizzazione all'uso di emergenza) [4]
- Canada: 5/08/2021 [5]
- Australia: 20/08/2021 [6]
- UK: 02/12/2021 (autorizzazione temporanea) [7]
- Italia: 29/07/2021 (autorizzazione alla distribuzione temporanea fino al 31/01/22) [8]

**INDICAZIONE:** Sotrovimab è indicato per il trattamento di COVID-19 lieve o moderato, nei pazienti adulti e adolescenti (di età  $\geq 12$  anni che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a rischio di progressione verso la forma severa di malattia [9]

**RACCOMANDAZIONI AIFA:** la terapia con anticorpi monoclonali è prevista per quei pazienti di età  $\geq 12$  anni (e almeno 40 Kg), positivi al SARS-CoV-2, non ospedalizzati per COVID-19, non in ossigenoterapia per COVID-19, con sintomi di grado lieve-moderato e che sono ad alto rischio di COVID-19 severa.

Il trattamento è possibile oltre i sette giorni dall'esordio solo in soggetti con immunodeficienza che presentino: sierologia per SARS-CoV-2 negativa e prolungata positività al tampone molecolare.[10]

**CRITERI DI RISCHIO:** Secondo quanto previsto dalle Raccomandazioni AIFA, viene definita come criterio di rischio di sviluppare la forma grave della malattia COVID-19 la presenza di almeno una delle seguenti comorbidità:

- un'età  $\geq 65$  anni
- obesità (BMI  $> 30$ )
- immunodeficienza primitiva o secondaria
- BPCO e/o altra malattia respiratoria cronica
- insufficienza cardiaca congestizia
- il diabete mellito non controllato (HbA1c  $> 9\%$ )
- malattia renale cronica, incluse dialisi peritoneale o emodialisi
- malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)
- Epatopatia cronica
- Emoglobinopatie
- Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative.[10]

**VIA DI SOMMINISTRAZIONE:** endovena

**POSOLOGIA:** La dose raccomandata di sotrovimab, sia in pazienti adulti che adolescenti, è di 500 mg come singola infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. [10]

**MODALITÀ DI PRESCRIZIONE:** Prescrizione limitata ai medici delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione, trattamento in ambito ospedaliero o setting adeguato entro e non oltre i 10 giorni dall'inizio dei sintomi. Il medico è tenuto ad acquisire il consenso informato e compilare la scheda raccolta dati informatizzata e di follow-up. [8]

### BACKGROUND:

Nel contesto COVID-19, sono stati sviluppati anticorpi in grado di identificare la subunità S1 della proteina Spike di SARS-CoV-2 e il suo dominio di legame al recettore (receptor Binding Domain, RBD) impedendo dunque l'interazione con il recettore ACE-2. Questa proteina infatti ha un ruolo importante per l'ingresso del virus nella cellula ospite e nella sua replicazione.[11]

Gli anticorpi monoclonali disponibili in Italia sono: l'associazione casirivimab/imdevimab (Ronapreve®), e l'associazione bamlanivimab/etesevimab, per la prima associazione è stata revocata l'autorizzazione alla temporanea distribuzione- (GU. n.304 del 23.12.2021); la seconda è stata resa disponibile ai sensi dell'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 6 febbraio 2021 e del 12 luglio 2021). [3, 10, 12]

Sotrovimab è un mAb IgG1k umano ricombinante, che si lega ad un epitopo altamente conservato sul dominio RBD della proteina Spike, ma diverso da quello coinvolto con il legame al recettore ACE-2. L'alta conservazione di questo epitopo permette dunque al farmaco di avere un'efficacia ad ampio spettro sulle varianti finora conosciute. L'anticorpo, inoltre, è stato modificato (sostituendo due aminoacidi nella regione Fc) per aumentarne l'emivita, la distribuzione nella mucosa respiratoria ed il legame col dominio recettoriale RBD della proteina Spike. [13].

## EFFICACIA

Nel settembre 2020 è stato avviato il trial clinico COMET-ICE (NCT04545060). Si tratta di uno studio di fase II/III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per la valutazione di efficacia e sicurezza di sotrovimab 500 mg in singola somministrazione per infusione EV, in pazienti adulti affetti da COVID-19 lieve-moderato, non ricoverati e che non richiedono extra ossigeno terapia. Gli arruolati erano considerati ad alto rischio di progressione verso la forma grave della malattia. I criteri di inclusione prevedevano la presenza di almeno una comorbidità fra cui: diabete, obesità (BMI > 30), malattia renale cronica, insufficienza cardiaca congestizia, BPCO o asma da moderata a severa, o avevano un'età ≥ 55 anni. Lo studio ha incluso pazienti con sintomi insorti da ≤ 5 giorni. L'endpoint primario verteva sulla valutazione della percentuale di pazienti ospedalizzati o morti entro il 29esimo giorno. I risultati dello studio, in revisione, mostrano che fra i 1057 pazienti arruolati (528 trattati con sotrovimab e 529 con placebo), i casi di ospedalizzazione e/o morte erano minori nel gruppo dei pazienti trattati con il farmaco (1,13%) vs. placebo (5,67%), significando dunque una riduzione del rischio del 79% (95% CI, 50% to 91%; p<0.001). [9, 13-14]

## SICUREZZA

Nel corso dello studio COMET-ICE, la percentuale di eventi avversi totali riportati è stata simile nei due bracci di confronto (22% nel gruppo trattato con sotrovimab vs. 23% nel gruppo placebo). Sono state riportati 4 morti nel gruppo placebo (2 prima dei 29 giorni e 2 dopo) mentre nessuna nel gruppo del farmaco in studio. Gli eventi avversi riportati entro le 24h dopo la somministrazione sono stati: febbre, stanchezza, dispnea, prurito e rash. Fra gli eventi avversi più comuni si trovano (nel gruppo trattato con sotrovimab vs. placebo, rispettivamente): rash (1% vs. <1%) e diarrea (2% vs. <1%). [4, 14]

## ALTRI STUDI ONGOING

Risultano in corso almeno 3 studi su nuove indicazioni: lo studio BLAZE-4 (NCT04634409) di fase II per il trattamento del COVID-19 sintomatico a basso rischio in ambito ambulatoriale[15,16]. Lo studio COMET-TAIL di fase III per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di sotrovimab nelle diverse somministrazioni (IM rispetto alla somministrazione IV), in pazienti over 12 (n= 983), ad alto rischio fino a sette giorni dopo l'insorgenza dei sintomi [15,17] e lo studio di fase 2b COMET PACE (NCT05124210), un trial open-label, multicentrico il cui scopo è la valutazione del profilo farmacocinetico e la sicurezza di sotrovimab in pazienti pediatrici (età <18 anni) con COVID-19 lieve-moderato con alto rischio di progressione. [18]

## BIBLIOGRAFIA

- <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sotrovimab-vir-7831-covid-19>
- <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-receives-application-marketing-authorisation-xevudy-sotrovimab-treating-patients-covid-19>
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy>
- <https://www.fda.gov/media/153819/download>
- <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/liste-drogues-ordonnance/avis-concernant-modifications/modification-sotrovimab-covid-19.html>
- <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/xevudy-pi.pdf>
- [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1037899/Conditions\\_R174\\_sotrovimab.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1037899/Conditions_R174_sotrovimab.pdf)
- Detemina DG n.911/2021, GU 187 6/8/2021: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/GU\\_187\\_06\\_08\\_2021\\_sotrovimab.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/GU_187_06_08_2021_sotrovimab.pdf)
- [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307084/sotrovimab\\_Allegato1\\_Informativa\\_hcp.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1307084/sotrovimab_Allegato1_Informativa_hcp.pdf)
- [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT\\_Raccomandazioni\\_AIFA\\_gestione\\_domiciliare\\_COVID-19\\_Vers4\\_14.12.2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1269602/IT_Raccomandazioni_AIFA_gestione_domiciliare_COVID-19_Vers4_14.12.2021.pdf)
- Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020 Sep;129:110337. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110337. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32534226; PMCID: PMC7269943.
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ronapreve-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ronapreve-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- Gupta, Anil et al. "Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab." *The New England journal of medicine* vol. 385,21 (2021): 1941-1950. doi:10.1056/NEJMoa2107934
- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265533v1>
- <https://clinicaltrials.gov/>
- <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-vir-biotechnology-and-gsk-announce-positive-topline-data>
- <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/primary-endpoint-met-in-comet-tail-phase-iii-trial-evaluating-intramuscular-administration-of-sotrovimab-for-early-treatment-of-covid-19/>
- <https://adisinsight.springer.com/trials/700344858>

# NUOVE ENTITA' TERAPEUTICHE (NET)

Dal 01 Settembre 2021 al 12 Dicembre 2021

A cura di: **Roberta Zimol, Farmacista ULSS9 Scaligera**

## NET nel territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<b>Alverina/ Simeticone</b>	Simalvia® Laboratoires Galeniques Vernin 30 cps <b>60 + 300 mg</b> (€ 11,40)  Classe: C Ricetta: RR	Sollievo dal dolore addominale nella sindrome dell'intestino irritabile. Il farmaco è indicato solo negli adulti.
<b>Indacaterolo/ Mometasone</b>	Aectura Breez® Novartis Farma Inal 30 cps <b>125 + 62,5 mcg</b> (€ 32,61) Inal 30 cps <b>125 + 127,5 mcg</b> (€ 35,30) Inal 30 cps <b>125 + 260 mcg</b> (€ 40,82)  Classe: A Ricetta: RR	Trattamento di mantenimento dell'asma in adulti e adolescenti di età ≥ 12 anni non adeguatamente controllati con corticosteroidi per inalazione e un β <sub>2</sub> -agonista a breve durata d'azione (SABA).
<b>Ozanimod</b>	Zeposia® Bristol M. Squibb 28 cps <b>0,92 mg</b> (€ 1.138,46 prezzo ex-factory) 4 cps <b>0,26 mg + 3 cps 0,46 mg</b> (€ 248,62 prezzo ex-factory)  Classe: A PHT scheda AIFA di appropriatezza Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri di sclerosi multipla individuati dalle Regioni) In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta	Pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging. Indicazioni in regime di rimborso SSN, almeno uno dei seguenti criteri: Criterio 1: pz con SMRR con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia disease modifying (ciclo completo e adeguato di almeno 1 anno. I pz devono aver avuto almeno una recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia e presentare determinate lesioni specificate nella scheda di appropriatezza Criterio 2: pz con SMRR grave ad evoluzione rapida (nella scheda è precisato cosa si intende per evoluzione rapida) Criterio di sicurezza/tollerabilità: pz in terapia con altro farmaco di 2° linea sospeso per problematiche di sicurezza/tollerabilità.

<p><b>Patiomer calcio</b></p>	<p>Veltassa® Vifor Fresenius M.C.R.P.  os sosp <b>8,4 g</b> 30 buste  (€ 253,72 prezzo ex-factory)  os sosp <b>16,8 g</b> 30 buste  (€ 268,65 prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: A PT Aifa PHT  Ricetta: RRL  prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (medicina interna, nefrologia, cardiologia)  In Regione Veneto erogabile esclusivamente in Distribuzione Diretta</p>	<p>Trattamento dell' iperkaliemia negli adulti</p> <p>La rimborsabilità è limitata al trattamento dei pazienti adulti con iperkaliemia persistente (livello di potassiemia &gt; 5,5 mmol/L) in pazienti con risposta insufficiente o controindicazione alle resine (calcio polistirene sulfonato/sodio polistirene sulfonato).</p>
-------------------------------	--	--

## NET nel ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p><b>Daratumumab</b></p>	<p>Darzalex® Janssen Cilag  ev <b>20 mg/ml</b> 1 fl 5 ml (€ 425,09, prezzo ex-factory)  ev <b>20 mg/ml</b> 1 fl 20 ml (€ 1.700,37, prezzo ex-factory)  ev <b>120 mg/ml</b> 1 fl 15 ml (€ 5.101,10 prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H  Ricetta: OSP  Scheda di monitoraggio AIFA  Medicinale innovativo</p>	<p><b>Mieloma multiplo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso almeno un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia</li> <li>-in combinazione con Lenalidomide e Desametasone, o bortezomib e Desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia</li> <li>- in associazione con Lenalidomide e Desametasone o con bortezomib, melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali</li> <li>- in associazione con bortezomib, talidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali.</li> </ul>
<p><b>Ibalizumab</b></p>	<p>Trogarzo® Theratechnologies  ev <b>150 mg/ml</b> 2 fl 1,33 ml (€ 1.805,00, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H  Ricetta: OSP</p>	<p>In associazione a uno o ad altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) resistente ai medicinali per i quali non sarebbe altrimenti possibile predisporre un regime antivirale soppressivo</p>

<p><b>Fostamatinib</b></p>	<p>Talvesse® Grifols Italia 60 cpr riv <b>100 mg</b> (€ 3.329,35, prezzo ex-factory) 60 cpr riv <b>150 mg</b> (€ 5.008,88, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo) Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Trattamento della <b>trombocitopenia immune</b> (immune thrombocytopenia, ITP) cronica in pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti.</p> <p><b>Indicazione a carico SSN:</b> Trattamento della trombocitopenia immune (immune thrombocytopenia, ITP) cronica in pazienti adulti refrattari a trattamenti di prima linea quali corticosteroidi e immunoglobuline in vena e refrattari o che presentino controindicazioni ad almeno uno tra tpora e rituximab;</p>
<p><b>Larotrectinib</b></p>	<p>Vitrakvi® Bayer 56 cps <b>25 mg</b> (€ 1.750,00, prezzo ex-factory) 56 cps <b>100 mg</b> (€ 7.000,00, prezzo ex-factory) os <b>20 mg/ml</b> 2 fl 50 ml (€ 2.500,00, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA Medicinale innovativo</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da tumori solidi che presentino una fusione di geni del Recettore Tirosin-Chinasico Neurotrofico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- che abbiano una malattia localmente avanzata, metastatica oppure nel caso in cui la resezione chirurgica possa determinare una severa morbilità, e</li> <li>- che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti</li> </ul>
<p><b>Lorlatinib</b></p>	<p>Lorviqua® Pfizer 90 cpr riv <b>25 mg</b> 30 cpr riv <b>100 mg</b> (€ 4.500,00, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, pneumologo, internista) Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Come monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro del polmone non a piccole cellule (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) in stadio avanzato positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) la cui malattia è progredita dopo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alectinib o ceritinib come terapia di prima linea con un inibitore della tirosin chinasi (TKI) ALK; oppure</li> <li>• crizotinib e almeno un altro TKI ALK.</li> </ul>
<p><b>Palbociclib</b></p>	<p>Ibrance® Pfizer 21 cpr riv <b>75 mg</b> 21 cps <b>75 mg</b> 21 cpr riv <b>100 mg</b> 21 cps <b>100 mg</b> 21 cpr riv <b>125 mg</b> 21 cps <b>125 mg</b> (€ 3.600,00 prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2(HER2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in associazione ad un inibitore dell'aromatasi;</li> <li>• in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente</li> </ul> <p>In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizante (LHRH).</p>

<p><b>Tafamidis</b></p>	<p>Vyndaqel® Pfizer            30 cps <b>30 mg</b> (€ 12.500,01, prezzo ex-factory)            30 cps <b>61 mg</b> (€ 13.416,66, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H            Ricetta: RRL            prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo)            Scheda di monitoraggio AIFA            Medicinale innovativo</p>	<p>Trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia wild type o ereditaria (ATTR-CM)</p>
<p><b>Talazoparib</b></p>	<p>Talzenna® Pfizer            30 cps <b>0,25 mg</b> (€ 1.743,62, prezzo ex-factory)            30 cps <b>1 mg</b> (€ 5.230,85, prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H            Ricetta: RNRL            prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)            Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti</p> <p>I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina e <u>devono aver ricevuto una linea di trattamento con inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, CDK4/6</u> (quest'ultima parte riguarda l'indicazione rimborsata)</p> <p><u>I pazienti con carcinoma mammario negativo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, ad eccezione dei pazienti non idonei per tale trattamento</u> (quest'ultima parte riguarda l'indicazione rimborsata)</p>
<p><b>Vestronidasi alfa</b></p>	<p>Mepsevii® Ultragenyx Germany GMBH            ev 1 fl <b>2 mg/ml</b> 5 ml            (€ 1840,20 prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H            Ricetta: OSP            Innovatività condizionata</p>	<p>Il farmaco è indicato per la cura di manifestazioni non neurologiche di mucopolisaccaridosi VII (MPS VII, sindrome di Sly)</p>

## NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principi attivi	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazione terapeutica
<b>Drospirenone/ Estetrolo</b>	Drovelis® Gedeon Richter 28 cpr riv <b>3 + 14,2 mg</b> (€ 19,50) 84 cpr riv <b>3 + 14,2 mg</b> (€ 52,70)  Classe: CNN Ricetta: RR	Contraccezione orale. La decisione di prescriberlo deve tenere in considerazione i fattori di rischio attuali di ogni singola donna, in particolare quelli relativi alla tromboembolia venosa (TEV), e il rischio di TEV associato al farmaco in confronto ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC).
<b>Estradiolo/ Progesterone</b>	Bijuva® Theramex 28 cps molli <b>1 mg + 100 mg</b> (€ 22,00)  Classe: CNN Ricetta: RR	Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) combinata continua indicata per i sintomi da carenza di estrogeni in donne in postmenopausa con utero intatto e almeno 12 mesi dalle ultime mestruazioni. L'esperienza nel trattamento di donne d'età superiore ai 65 anni è limitata.
<b>Eszopiclone</b>	Phesgo® Roche sc <b>600 + 600</b> 1 fl 10 ml (€ 9.930,16) sc <b>1.200 + 600</b> 1 fl 15 ml (€ 17.695,70)  Classe: CNN Ricetta: OSP	Trattamento dell'insonnia negli adulti, di solito per una durata a breve termine. Le benzodiazepine o i composti simil-benzodiazepinici sono indicati soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone l'individuo a grave disagio.
<b>Pertuzumab/ Trastuzumab</b>	Phesgo® Roche sc <b>600 + 600 mg</b> 1 fl 10 ml (€ 9.930,16) sc <b>1.200 + 600 mg</b> 1 fl 15 ml (€ 17.695,70)  Classe: CNN Ricetta: OSP	<b>Carcinoma mammario in fase iniziale</b> in associazione con chemioterapia nel trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva; trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva <b>Carcinoma mammario metastatico.</b> In associazione con docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, metastatico o localmente recidivato non operabile, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.
<b>Tralokinumab</b>	Adtralza® Leo Pharma Sc <b>150 mg/ml</b> 4 sir 1 ml (€ 2.112,51)  Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo)	Trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in adulti che sono candidati alla terapia sistemica.

<p><b>Terapia genica a base di cellule T autologhe geneticamente modificate ex vivo con un vettore retrovirale che codifica per un recettore chimerico per l'antigene anti-CD19</b></p>	<p>Tecartus® Gilead ev 2 x <b>106 – 108 cellule</b> T CAR positive anti-CD19 vitali (€ 360.000,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: OSP</p>	<p>Trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK)</p>
---	--	---

## Nuovi farmaci equivalenti:

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<p><b>PERINDOPRIL/ AMLODIPINA/ INDAPAMIDE</b></p> <p>ACE inibitori associazioni Co9BX01</p>	<p>Perindopril/ Amlodipina/ Indapamide Doc® 30 cpr <b>4+5+1,25</b> 30 cpr <b>4+10+1,25</b> 30 cpr <b>8+5+2,5</b> 30 cpr <b>8+10+2,5 mg</b></p> <p>Classe A RR</p>	<p>€ 7,06 € 6,76 € 7,49</p> <p>La specialità Lopridam® (Zentiva) ha il medesimo costo del generico Doc e il prezzo di tali equivalenti è inferiore del 40-43% rispetto a Tripliam® il cui prezzo è compreso tra di € 11,76 e 12,49</p>	<p>Come terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale, in pazienti adulti già controllati con l'associazione perindopril/indapamide e amlodipina, assunti alla stessa dose.</p>
<p><b>EPOPROSTENOLO</b></p> <p>Antiaggreganti piastrinici Bo1AC09</p>	<p>Epoprostenolo Sun Pharma® ev 1 fl polv <b>1,5 mg</b></p> <p>Classe H RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, nefrologo, pneumologo, dermatologo, reumatologo, cardiologo)</p>	<p>€ 108,21 - 31% rispetto a Flolan® il cui costo è di € 156,05</p>	<p><b>Iipertensione arteriosa polmonare</b> Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) (idiopatica o PAH ereditaria e PAH associata a malattie del tessuto connettivo) in pazienti con sintomi riferibili alle classi funzionali III-IV secondo la classificazione dell'OMS, per migliorare la capacità di esercizio</p> <p><b>Dialisi renale</b> Uso in emodialisi nelle situazioni di emergenza quando l'utilizzo di eparina comporti un elevato rischio di provocare o esacerbare sanguinamento o in presenza di altre controindicazioni all'uso dell'eparina</p>

<p><b>OCTEROTIDE</b></p> <p>Ormoni ipotalamici Ho1CB02</p>	<p>Octreotide Teva®</p> <p>im 1 fl 10 mg + 1 sir</p> <p>im 1 fl 20 mg + 1 sir</p> <p>im 1 fl 30 mg + 1 sir</p> <p>Classe A PHT PT RR</p>	<p>€ 498,46 € 859,20 € 1.116,45</p> <p>(- 34% rispetto a Longastatina LAR® e Sandostatina LAR® il cui costo è di € 747,31 dosaggio da 10 mg, 1.288,15 dosaggio da 20 mg e 1.673,83 dosaggio da 30 mg)</p>	<p>Trattamento di pazienti con <b>acromegalia</b> in cui l'intervento chirurgico risulta inappropriato o non efficace o in attesa che la radioterapia raggiunga la massima efficacia.</p> <p>Trattamento di pazienti con sintomi associati a <b>tumori endocrini funzionanti gastro-entero-pancreatici</b> come tumori carcinoidi con caratteristiche della sindrome carcinoidale.</p> <p>Trattamento di pazienti con <b>tumori neuroendocrini in stadio avanzato dell'intestino</b> medio o con localizzazione del tumore primitivo non nota in cui sono stati esclusi i siti estranei all'intestino medio.</p> <p>Trattamento di <b>adenomi ipofisari</b> secernenti TSH: quando la secrezione non si è normalizzata dopo chirurgia e/o radioterapia; in pazienti in cui la chirurgia non è appropriata; in pazienti irradiati, fino a quando la radioterapia raggiunga l'efficacia.</p>
<p><b>ROSUVASTATINA</b></p> <p>Sostanze modificatrici dei lipidi C10AA07</p>	<p>Rosuvastatina Adamed®</p> <p>28 cpr 15 mg</p> <p>Classe A RR</p> <p>Nota Aifa 13</p>	<p>€ 7,39</p>	<p><b>Trattamento dell'ipercolesterolemia:</b> adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 6 con ipercolesterolemia primaria (tipo IIa, inclusa l'ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote) o dislipidemia mista (tipo IIb) in aggiunta alla dieta quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) risulta essere inadeguata; adulti, adolescenti e bambini di età ≥ 6 con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote, in aggiunta alla dieta e ad altri trattamenti ipolipemizzanti (ad esempio LDL aferesi) o quando tali trattamenti non risultino appropriati;</p> <p><b>Prevenzione degli eventi cardiovascolari:</b> prevenzione di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ritenuti ad alto rischio di insorgenza di un primo evento cardiovascolare come terapia aggiuntiva alla correzione di altri fattori di rischio.</p>
<p><b>SALMETEROLO/ FLUTICASONE</b></p> <p>Adrenergici per aerosol Ro3AKo6</p>	<p>Salmeterolo/ Fluticasone EG®</p> <p>Inal 50 + 100 mcg</p> <p>Inal 50 + 250 mcg</p> <p>Inal 50 + 500 mcg</p> <p>Classe A RR</p>	<p>€ 18,51 € 25,92 € 33,93</p> <p>(- 15-24% rispetto a Seretide® e Alifluss® il cui costo è di € 24,21, € 31,63 e € 39,63 in base ai dosaggi)</p>	<p>Trattamento regolare <b>dell'asma</b> quando l'uso di un prodotto di associazione (β-2-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato in pazienti che non sono adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con β-2-agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" o pazienti che sono già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con β-2-agonisti a lunga durata d'azione.</p> <p>Trattamento sintomatico di pazienti con <b>BPCO</b> con FEV<sub>1</sub> &lt;60% del normale previsto (pre-broncodilatatore) e una storia di riacutizzazioni ripetute che abbiano sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori.</p>

## Riclassificazione dalla classe CNN

Principi attivi	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazione terapeutica
<b>ACALABRUTINIB</b>  Citostatici L01EM03	Calquence® Astrazeneca 56 cps <b>100 mg</b>  Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo) Scheda di monitoraggio AIFA	€ 5.109,72 (prezzo ex-factory)	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza. In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia <b>Indicazione NON ammessa alla rimborsabilità</b> In associazione a obinutuzumab per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza
<b>ALPELISIB</b>  Citostatici L01EL02	Piqray® Novartis 28 cpr <b>50 mg</b> + 28 cpr <b>200 mg</b> 28 cpr riv <b>150 mg</b> 28 cpr riv <b>200 mg</b> Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo) Scheda di monitoraggio AIFA	€ (prezzo ex-factory)	In associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia.
<b>BELANTAMAB MAFODOTIN</b>  Anticorpi monoclonali L01XC39	Blenrep® Glaxosmith-kline ev 1 fl polv <b>100 mg</b>  Classe H OSP Scheda di monitoraggio AIFA	€ 5.924,13 (prezzo ex-factory)	In monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo nei pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia risulta refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38, e che hanno mostrato progressione di malattia all'ultima terapia.
<b>FILGOTINIB</b>  Anticorpi monoclonali L01XC38	Jyseleca® Galapagos Biofarma 30 cpr riv <b>200 mg</b>  Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, internista) La confezione 30 cpr riv 100 mg è in classe C	€ 644,94 (prezzo ex-factory)	Trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). Il farmaco può essere usato in monoterapia o in associazione a metotrexato (MTX).
<b>ISATUXIMAB</b>  Anticorpi monoclonali L01XC38	Sarclisa® Sanofi ev <b>100 mg/5 ml</b> 1 fl ev <b>100 mg/5 ml</b> 3 fl ev <b>500 mg/25 ml</b> 1 fl  Classe H OSP Scheda di monitoraggio AIFA	€ 598,60 € 1.795,80 € 2.992,99  (prezzo ex-factory)	In combinazione con pomalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario che hanno ricevuto almeno due terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI) e con progressione della malattia durante l'ultima terapia. <b>Indicazione NON ammessa alla rimborsabilità</b> In combinazione con carfilzomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una terapia precedente

## NUOVI FARMACI off-label INCLUSI NELLA L.648/96

Dal dal 01/09/2021 al 15/12/2021

A cura di: Federica Schievenin, Farmacista, ULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione L. 648/96	Tipo di modifica Entrata in vigore	Riferimento normativo
<b>Sarilumab</b>	Trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab	Inserimento 05/10/2021	Determina del 30/09/2021 pubblicata in G.U. n. 237 del 04/10/2021
<b>Baricitinib</b>	Trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab	Inserimento 05/10/2021	Determina del 30/09/2021 pubblicata in G.U. n. 237 del 04/10/2021
<b>Anakinra</b>	Trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con polmonite da COVID-19 moderata/severa (con $pO_2/FiO_2 > 150$ , e non sottoposti a C-PAP o ventilazione meccanica) e con livelli di plasma Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) $\geq 6$ ng/ml	Inserimento 05/10/2021  rettifica indicazione terapeutica 10/12/2021	Determina del 30/09/2021 pubblicata in G.U. n. 237 del 04/10/2021  Determina del 02/12/2021 pubblicata in G.U. n. 292 del 09/12/2021
<b>Ossitocina</b>	Profilassi dell'emorragia post-partum	Inserimento 06/10/2021	Determina del 28/09/2021 pubblicata in G.U. n. 238 del 05/10/2021
<b>Iloprost per infusione lenta e continua</b>	Trattamento a domicilio dei pazienti secondo le indicazioni terapeutiche già autorizzate	Inserimento 06/10/2021	Determina del 28/09/2021 pubblicata in G.U. n. 238 del 05/10/2021
<b>Fluorocolina (18 F) cloruro</b>	Localizzazione preoperatoria di adenomi della paratiroide in caso di iperparatiroidismo primario dopo una diagnostica per immagini convenzionale negativa o non conclusiva (scintigrafia con $^{99m}Tc$ -sestamibi o SPECT/TC)	inserimento nell'Allegato 6 06/10/2021	Determina del 28/09/2021 pubblicata in G.U. n. 238 del 05/10/2021

<p><b>Cabozantinib</b></p>	<p>Trattamento di pazienti con carcinoma tiroideo differenziato resistente alla terapia con radioiodio, in progressione dopo un massimo di due precedenti linee di terapie con farmaci mirati contro il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR)</p>	<p>Inserimento 06/10/2021</p>	<p>Determina del 28/09/2021 pubblicata in G.U. n. 238 del 05/10/2021</p>
<p><b>Mifepristone in associazione a misoprostolo</b></p>	<p>Induzione medica dell'espulsione del materiale abortivo dopo aborto spontaneo ritenuto del I trimestre</p>	<p>Inserimento 14/11/2021</p>	<p>Determina del 08/11/2021 pubblicata in G.U. n. 271 del 13/11/2021</p>
<p><b>Irinotecan in associazione a fluoropirimidina e oxaliplatino</b></p>	<p>Trattamento neoadiuvante del tumore del retto localmente avanzato</p>	<p>modifica inserimento (sostituzione allegato 1) Inserimento 14/11/2021</p>	<p>Determina del 08/11/2021 pubblicata in G.U. n. 271 del 13/11/2021</p>