

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 3

LUGLIO-SETTEMBRE 2024



Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

WWW.AULSS9.VENETO.IT

WWW.AULSS6.VENETO.IT

InfoFarma è membro di:



INDICE

PAG. 3 EDITORIALE

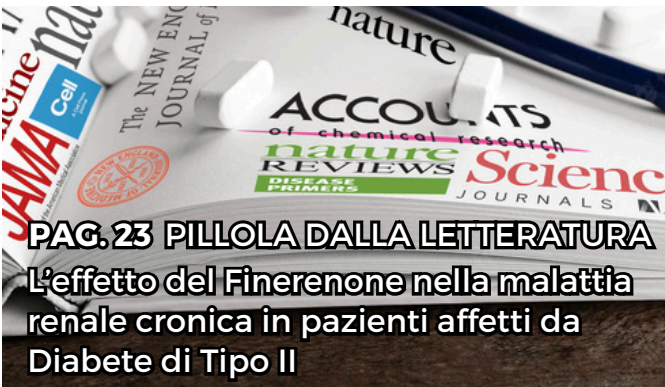
PAG. 4 DOSSIER

Strumenti per la «Medication Review» e il «Deprescribing»
nella Persona Anziana in Politerapia



PAG. 23 PILLOLA DALLA LETTERATURA

L'effetto del Finerenone nella malattia
renale cronica in pazienti affetti da
Diabete di Tipo II




PAG. 27 ATTUALITÀ IN TERAPIA

Tezepelumab



PAG. 33 FLASH NEWS

Impatto della Riforma della
Legislazione Farmaceutica sulla
normativa dei farmaci orfani



PAG. 35 APPROFONDIMENTO

La tecnologia del gene-editing: il
CRISPR-Cas9




AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

PAG. 39 Nuove Entità Terapeutiche (NET)
dal 15 marzo 2024 al 15 giugno 2024

PAG. 44 Nuove Indicazioni (NI)
dal 16 marzo 2024 al 15 giugno 2024

PAG. 46 Lista farmaci L. 648/96
dal 18 marzo 2024 al 10 giugno 2024



EDITORIALE

Care Lettrici
Cari Lettori

La *medication review* e il *deprescribing* negli anziani in politerapia rappresentano il focus del Dossier di questo numero di InfoFarma. Abbiamo già avuto modo di verificare, analizzando i dati pubblicati nel dossier del n. 3/2023 della nostra rivista, quanto sia diffusa la polifarmacoterapia nella popolazione anziana e quali siano i rischi ad essa associati, in particolare nel setting delle Residenze Sanitarie Assistenziali. In realtà, la politerapia è un fenomeno rilevante anche nel contesto della medicina generale, dove interessa un terzo degli anziani con più di 75 anni, come evidenziano gli autori del primo articolo di questo Dossier.



Dall'analisi dei dati emerge che un quinto di questi pazienti è trattato con farmaci potenzialmente inappropriati oppure con farmaci a rischio emorragico o, in misura minore, con medicinali a rischio di danno renale.

In questo contesto, un processo di rivalutazione strutturata delle terapie assunte (*medication review*), unitamente all'identificazione, ed eventualmente sospensione, dei farmaci, per i quali i rischi possono superare i benefici (*deprescribing*), risulta determinante per ottimizzare l'uso delle terapie, migliorare gli esiti di cura, la qualità e l'aspettativa di vita. A tale proposito, il Dossier riporta diversi strumenti che possono essere impiegati per condurre una corretta *medication review* e un successivo *deprescribing* in pazienti complessi: a partire da banche dati e supporti tecnologici specifici (nel Dossier si riporta l'esempio di InterCheck, sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri) fino a semplici algoritmi utilizzabili nella normale pratica clinica per decidere di "togliere" quei farmaci che risultano essere spesso più dannosi che efficaci, soprattutto nella popolazione anziana.

Proseguendo nella lettura del n. 3 di InfoFarma, la rubrica "Pillola dalla letteratura" analizza il trial clinico FIDELIO DKD, pubblicato sul NEMJ nell'ottobre 2020, che ha portato alla registrazione del farmaco Finerenone per il trattamento della malattia renale cronica in pazienti affetti da Diabete di Tipo II.

Rimanendo in tema di ricerca clinica, la rubrica "Approfondimenti" è dedicata al tema del *Gene-editing*, una tecnologia in grado di modificare con precisione la sequenza del genoma per indurvi inclusioni, delezioni o sostituzioni delle sue basi. Si tratta, probabilmente, della più grande scoperta dell'era moderna in campo biologico che porta con sé profonde implicazioni etiche.

In questo numero della rivista ritroviamo, inoltre, la rubrica "Attualità in terapia" con un focus su Tezepelumab, un farmaco per il trattamento dell'asma, mentre sul fronte regolatorio, è riportata un'analisi dell'impatto della Riforma della Legislazione Farmaceutica sulla normativa dei farmaci orfani.

Come di consueto, conclude anche il n. 3 dell'anno 2024 la rubrica "Aggiornamento sui farmaci": Nuove Entità Terapeutiche, Nuove Indicazioni e le Novità incluse nell'elenco di farmaci della L.648/96.

Auguriamo una buona lettura!

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Roberta Joppi
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

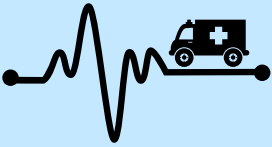
Roberta Joppi

1. Strumenti per la "Medication Review" e il "Deprescribing" nella Persona Anziana in Politerapia

R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
B. Starinieri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

I Numeri delle Reazioni Avverse a Farmaci (ADR)

- Secondo l'OMS le malattie iatrogene possono essere definite come ADR o complicanze indotte da interventi medici non farmacologici.
- Una recente meta-analisi ha mostrato che l'incidenza delle malattie iatrogene è compresa tra il **3,4%** e il **33,9%**.
- Ogni anno in Europa vi sono **8,6 milioni di ricoveri** causati da ADR.



Prevedibilità delle ADR

Il **50%** di questi eventi sono **prevedibili ed evitabili**.

50%



Fattori di rischio:

Multimorbilità (presenza concomitante di due o più malattie croniche coesistenti nello stesso individuo).

Politerapia (soggetti con età ≥ 75 anni in terapia cronica (≥ 4 conf./anno) con 7 o più farmaci diversi (valutati al 4° livello ATC).

I farmaci maggiormente coinvolti nella comparsa di gravi ADRs in età geriatrica sono:

- **anticoagulanti** (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, enoxaparina);
- **antidiabetici** (insulina, metformina, glipizide, glibenclamide, glimepiride);
- **analgesici oppioidi**.



Le ricadute assistenziali delle prescrizioni potenzialmente inappropriate (PIPs) negli anziani

La **Prescrizione Potenzialmente Inappropriata (PIP)** prevede la prescrizione di farmaci che potrebbero non produrre benefici rispetto al danno o la mancata prescrizione di farmaci raccomandati.

CLASSIFICAZIONE:

Farmaci Potenzialmente Inappropriati (PIM) e Potenziali Omissioni di Prescrizione (PPO).

Strumenti per l'identificazione dei PIP: **IMPLICITI** o **ESPLICITI**.

Tra gli strumenti espliciti sono presenti:

Criteri Beers → per il rilevamento dei PIM
STOPP

START → per il rilevamento dei PPO

PREVALENZA:

Questi tre criteri stimano rispettivamente una prevalenza delle PIM pari al **47%**, **46%** e **56%**.

L'applicazione dei criteri **STOPP&START** come screening all'ingresso del paziente in ospedale o nell'ambulatorio del MMG potrebbe essere occasione per il clinico di riflettere sulla terapia del paziente e di rilevarne errori od omissioni di prescrizione. Questo metodo non può sostituire valutazione e giudizio clinico, ma può essere uno strumento di supporto e ottimizzazione della terapia, che in un paziente fragile come l'anziano va rivalutata frequentemente.

Bibliografia essenziale:

- Alemayehu B Mekonnen et al, Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis, Br J Clin Pharmacol. 2021;87:4150-4172.
- Maria Beatrice Zazzara et al, Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature, European Geriatric Medicine (2021) 12:463-473 <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>.
- Sompol Permpongkosol, Iatrogenic disease in the elderly: risk factors, consequences, and prevention, Clinical Interventions in Aging 2011;6:77-82.
- Nadine Shehab et al, US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014, JAMA. 2016 November 22; 316(20): 2115-2125. doi:10.1001/jama.2016.16201.

2. Prevalenza delle PIPs nella Medicina Generale

Alessandro Battaglia, Bruno Franco Novelletto, Massimo Fusello
SVEMG – Scuola Veneta di Medicina generale

Materiali e metodi

MilleinRete [1] è un prodotto della Scuola Veneta di Medicina Generale, istituita nel 2001 per scopi di formazione, audit clinico e ricerca [2]. Al 31 dicembre 2022, il network epidemiologico è alimentato dalle cartelle elettroniche di 74 Medici di Medicina Generale (MMG) distribuiti in sei province venete. Il dataset MilleinRete, al 31 dicembre 2022, è rappresentato da 130.563 assistiti, di età > 6 anni, vivi e attivi almeno un giorno nel corso dell'anno. Il campione ha una struttura anagrafica altamente rappresentativa della popolazione veneta (dato ISTAT). I dati storici sono stati raccolti e analizzati in modo rigorosamente anonimo; l'identità del singolo paziente è nota solo al medico curante.

Casistica

La prevalenza di trattamenti farmacologici *long term* sul

territorio è stata valutata sull'intero bacino di utenza MilleinRete (pazienti vivi e attivi almeno un giorno nell'anno 2022).

Il numero di farmaci prescritti contemporaneamente nell'età senile (da uno a 10+ ATC per soggetto) è stata valutata su una coorte di pazienti di età ≥ 65 anni, caratterizzati da almeno una prescrizione nel 2022. L'analisi era finalizzata al confronto dei risultati MilleinRete con quelli ottenuti in esperienze diverse su identiche fasce di età.

La prevalenza di una serie di condizioni a rischio definite da 26 indicatori PIPs (vedi oltre) è stata analizzata in una coorte di soggetti con età ≥ 75 anni in terapia cronica e in politerapia (per le definizioni vedi oltre).

La morbilità dei pazienti è stata definita dall'indice di Charlson: un valore superiore a 3 è considerato indice di importante multimorbilità [3].

Definizioni:



PIPs: Le PIPs sono state definite dai 26 indicatori illustrati in appendice [APPENDICE 1] [4]. Un'altra serie di indicatori è stata costruita aggregando più indicatori elencati in APPENDICE 1 tramite l'operatore booleano OR: Indicatore Interazioni Farmaco-Patologie [aggregazione indicatori 1-9]; Indicatore Interazioni Farmaco-Farmaco [aggregazione indicatori 9-18]; Indicatore Farmaci non appropriati nella età anziana [aggregazione indicatori 19-24]; Indicatore Rischio di emorragie [aggregazione indicatori 1, 13, 14, 15, 16, 17, 23].

Un indicatore di Rischio di Danno Renale è stato infine definito da almeno due associazioni tra le categorie di farmaci: FANS (M01A), Spironolattone (C03DA), ACEi (C09A-B), Sartani (C09C-D-X) [5].

Terapia long-term (trattamenti cronici): Un paziente si considerava trattato cronicamente con un farmaco, appartenente ad una determinata categoria ATC, qualora nell'anno 2022 fossero stati prescritti almeno quattro (4) pezzi di quel farmaco. In realtà non esiste letteratura utile a definire il trattamento cronico, se non quella legata al concetto di aderenza correlata alle DDD, pertanto il limite di almeno 4 prescrizioni/anno è stato definito sulla base dell'esperienza clinico assistenziale.

Politerapia: Abbiamo definito politerapia, nel corso del 2022, la prescrizione in pazienti in terapia cronica con almeno sette (7) classi ATC diverse (identificando queste ultime con codici alfanumerici di cinque caratteri), al fine di analizzare le prescrizioni dei soggetti a maggior rischio di ADR [6].

La prevalenza di associazioni di ATC di numerosità diversa è stata, comunque, da noi considerata nel confronto della fascia Milleinrete 65+ con i dati illustrati dai rapporti AIFA [4, 5, 7].

Interazione farmacologica: Due molecole caratterizzate da almeno quattro prescrizioni all'anno sono state considerate associate, e potenzialmente interagenti, qualora prescritte, almeno una volta in uno stesso mese, in uno o più mesi dell'anno 2022.

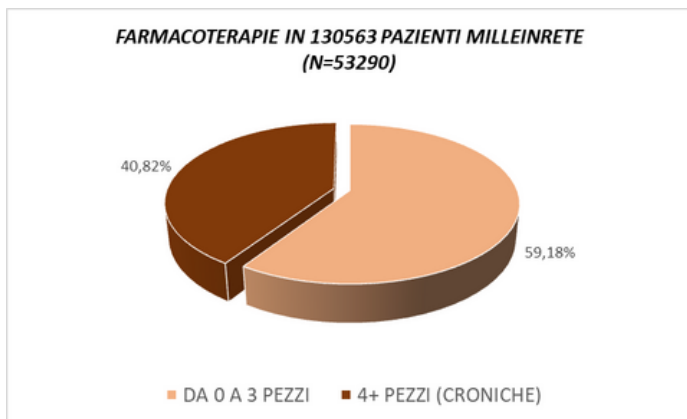
Predittori di politerapia: Sulla coorte di pazienti ≥ 75 anni in terapia cronica (≥ 4 pezzi all'anno) abbiamo analizzato, in un modello logit di regressione gerarchica multivariata (*random-intercept model*) il potere di potenziali predittori di politerapia (≥ 7 ATC in un anno). In questo modello il livello 1 era rappresentato dal paziente e il livello 2 (cluster) dai singoli medici. Età, Sesso e multimorbilità (definita da un indice di Charlson [3] ≥ 4) rappresentavano predittori legati alle caratteristiche del paziente. Età del medico, genere del medico, anni di laurea, anni di professione, anni di continuità assistenziale, anni di convenzione, possesso di specializzazioni, anni utilizzo del software gestionale, nonché dei due utility software GPG e DS, zona geografica, sede dell'ambulatorio, tipologia organizzativa del lavoro, numero di medici nella struttura, numero di infermieri nella struttura, numero collaboratori di studio rappresentavano predittori legati alle caratteristiche del medico.

L'analisi è stata condotta con l'utilizzo di *Stata17 MP 6 core StataCorpLLC 4905 Lakeway Drive College Station, Texas 77845 USA*.

Risultati

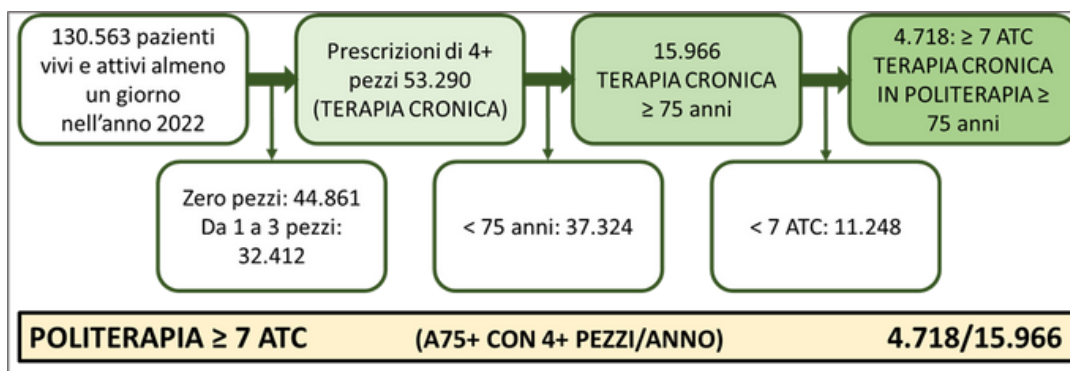
Il bacino di utenza MilleinRete era composto nel 2022 da 130.563 assistiti di età > 6 anni, vivi e attivi per almeno un giorno. Tra questi 53.290 seguivano almeno una terapia *long-term* (≥4 pezzi all'anno) [FIGURA 1]. Di questi ultimi 28.080 erano pazienti in terapia cronica di età ≥65 anni e 15.966 pazienti di età ≥75 anni. Tra i pazienti di età ≥65 anni, 31.346 avevano ricevuto almeno una prescrizione farmacologica nel 2022; questo gruppo è stato utilizzato per il confronto con i dati AIFA (vedi oltre).

Figura 1



Tra i 15.966 pazienti di età ≥75 anni in terapia cronica, a 4.718 erano state prescritte 7 o più classi diverse di ATC, nel corso del 2022 (Politerapia) [FIGURA 2]. Questa coorte è stata l'oggetto dell'analisi di prevalenza degli indicatori sopra descritti.

Figura 2

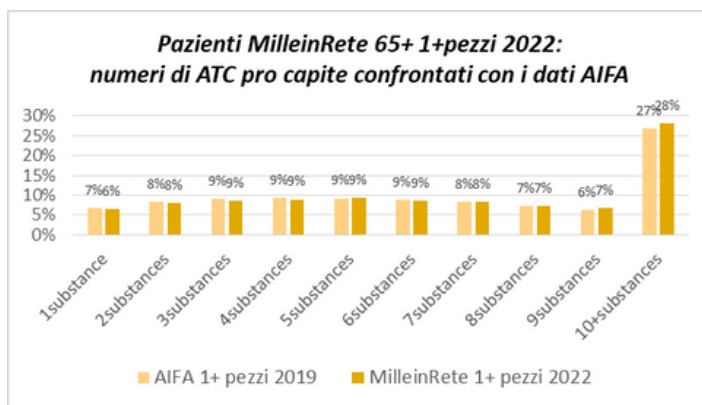


Il grafico riportato in FIGURA 4 riprende le prevalenze di politerapia nei pazienti MilleinRete di età ≥65 anni con almeno una prescrizione (già riportati in FIGURA 3) confrontandole con le prevalenze rilevate nei soggetti della stessa coorte ma a cui, nel 2022, erano stati prescritti quattro o più pezzi (= in terapia *long term* n=28.080). La distribuzione nei due approcci risulta palesemente diversa. Infatti, il grafico dimostra che nei trattamenti cronici, prescritti alle età anziane (>4 pezzi annuali per singolo

Al fine di poter confrontare i risultati della propria analisi con quanto presente in letteratura, gli autori hanno valutato la prevalenza di diverse forme di politerapia in 31.346 pazienti anziani MilleinRete di età ≥65 anni. La FIGURA 3 illustra i dati, considerando i pazienti con almeno una prescrizione nell'anno 2022 (non necessariamente quindi *long term*), in analogia con quanto rinvenuto in letteratura. [4, 5, 7]. Le percentuali riportate nel grafico sono quasi perfettamente sovrapponibili, indicando l'ottima rappresentatività dei dati MilleinRete rispetto al pattern prescrittivo nazionale riportato da articoli scientifici e da AIFA [4, 5, 7].

Coerentemente, la prevalenza di soggetti MilleinRete di età ≥65 anni in politerapia con ≥10 ATC (28.03%) risulta quasi sovrapponibile alla prevalenza pubblicata nel Rapporto di AIFA (29% per i maschi, 30.3% per le femmine - Fonte: AIFA 2021) [5].

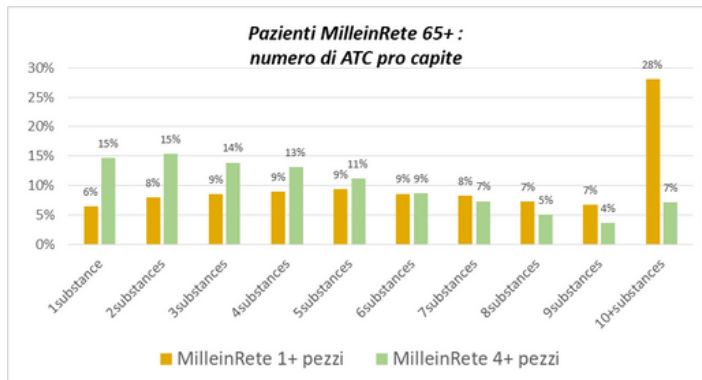
Figura 3



ATC), il medico cerca di evitare le associazioni farmacologiche più spinte: lo strato che identifica il livello più alto di politerapia (10+ ATC) riguarda unicamente il 7% della fascia 65+. Qualora le associazioni farmacologiche siano valutate su tutti i trattamenti caratterizzati da una o più prescrizione in un anno (comprendendo nell'analisi anche le prescrizioni occasionali), lo strato che identifica il livello più alto di politerapia (10+ ATC) interessa un terzo (28%) dei pazienti nella fascia di età 65+.

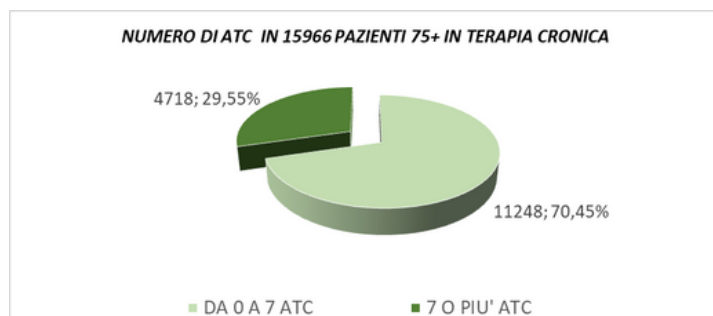
Pertanto, a nostro avviso risulta più appropriato limitare le analisi relative alle politerapie esclusivamente a pazienti in trattamento cronico, avendo definite "croniche" le terapie caratterizzate dalla prescrizione di 4+ pezzi all'anno.

Figura 4



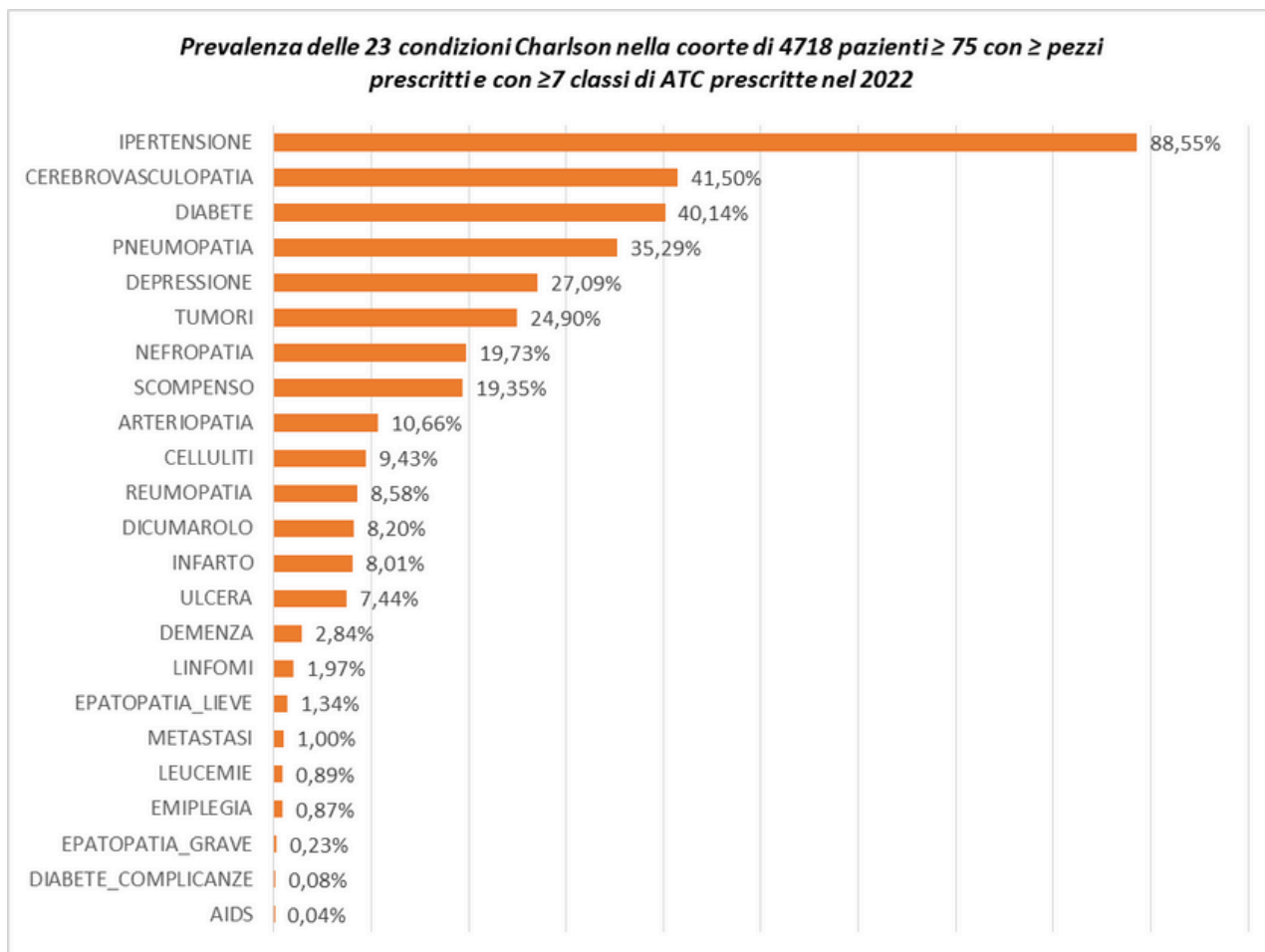
Come si evince dalla **FIGURA 5**, un terzo (n=4718/15.966) dei pazienti di età ≥ 75 anni trattati *long term* (≥ 4 pezzi annui) è caratterizzato da politerapia (definita dalla prescrizione nel 2022 di 7 o più classi ATC). In questa coorte, le 2.654 femmine rappresentano il 56.25%, l'età media è pari 83.23 anni (ds 5.10), con i maschi che risultano un po' più giovani (82.62; ds 4.87) rispetto alle femmine (83.70; ds 5.23).

Figura 5



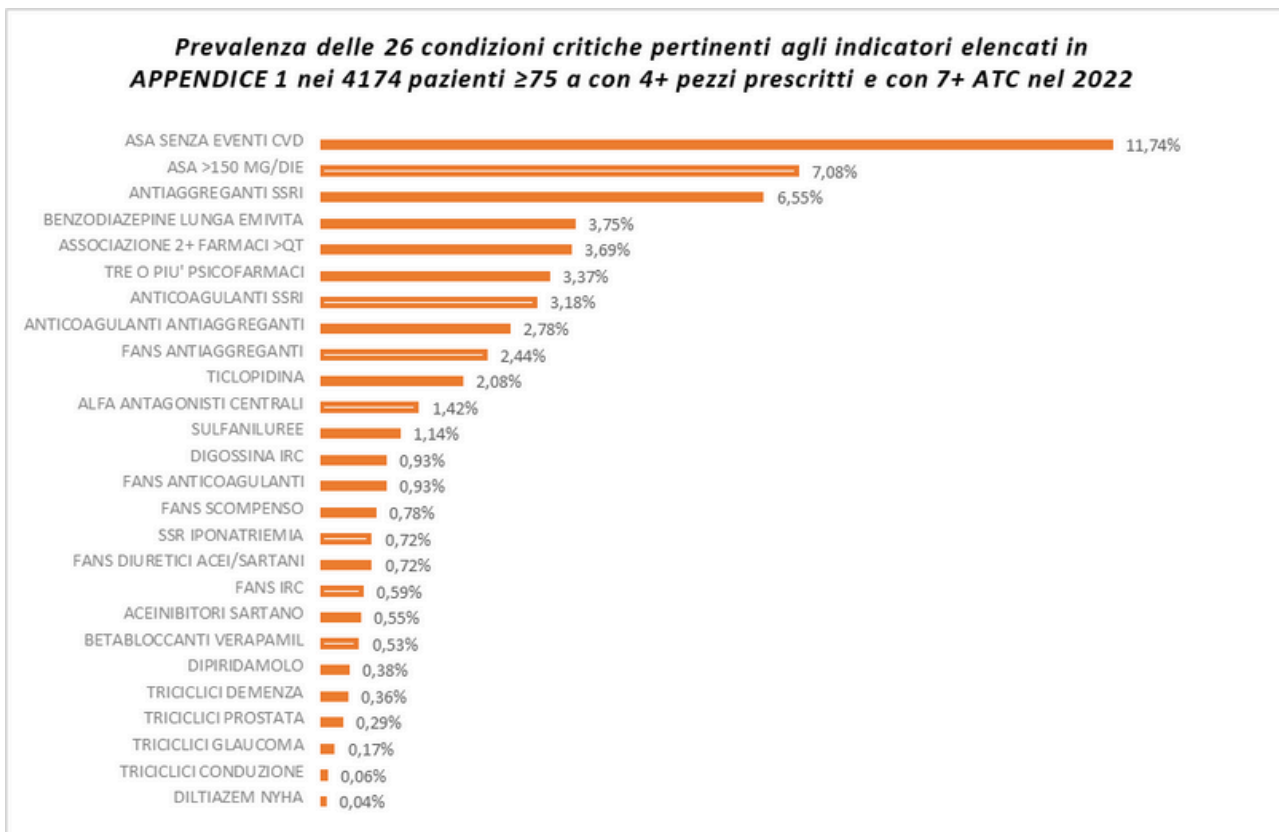
Questa casistica è rappresentata da pazienti in precarie condizioni generali: la prevalenza di individui con Charlson Score 4+ corrisponde al 57.61% e quella di pazienti con pregressi eventi cardiovascolari al 56.21%. La **FIGURA 6** illustra la prevalenza delle 23 condizioni cliniche che contribuiscono all'indice di Charlson [3].

Figura 6



Il potenziale rischio di inappropriata prescrizione in questa coorte di pazienti così fragile è ben evidenziata in **FIGURA 7** che illustra la prevalenza di ciascuna delle 26 condizioni critiche elencate in **APPENDICE 1**. Le due più frequenti criticità sono rappresentate a) da un utilizzo incongruo di ASA (prescritta nell'11,74% dei pazienti in assenza di eventi CVD e nel 7,08% in dosi eccessive); b) da una associazione incongrua SSRI - antiaggreganti (prescritta nel 6,55% dei soggetti e segnalata come potenziale responsabile di un aumentato rischio di emorragia [5]).

Figura 7



Approfondendo la presenza di questi stessi indicatori di criticità terapeutica nei pazienti di età ≥75anni e in politerapia, è stato rilevato che il 40,53% (1.912/4.718) ne presenta almeno uno (**FIGURA 8**), mentre un terzo di questi ultimi ne presenta due o più (**FIGURA 9**), confermando la particolare delicatezza delle scelte terapeutiche in questi pazienti.

Figura 8

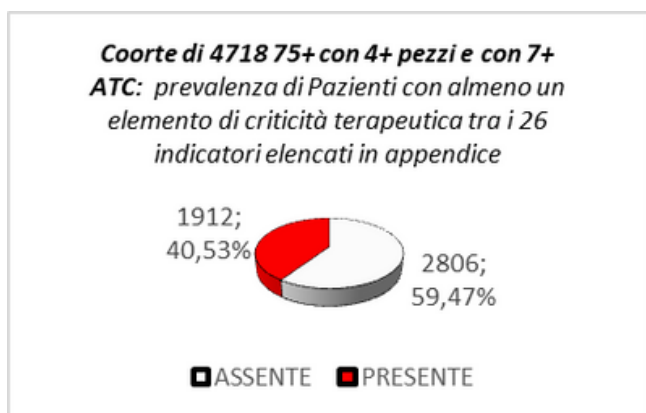
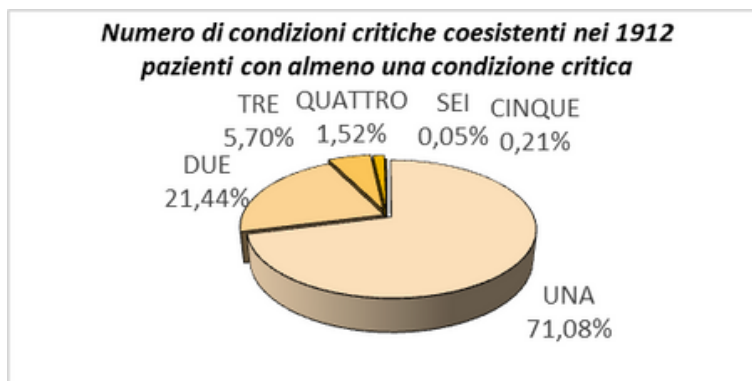


Figura 9



La **TABELLA 1** fornisce ulteriori elementi di riflessione, illustrando il rischio clinico associato ad alcuni indicatori aggregati costruiti come sopra descritto. Più o meno un paziente su cinque risultava trattato con farmaci potenzialmente non appropriati nell'età anziana (22,13%) oppure era sotto trattamenti a rischio di emorragie (20.5%) o, ancora, era soggetto a interazioni indesiderate farmaco-farmaco potenzialmente gravi (18,46%). Infine, nella coorte analizzata un paziente su dieci (10,79%) è risultato ad aumentato rischio di danno renale, uno su quindici (6,76%) a rischio di eccessiva sedazione e uno su trenta (3,52%) ha ricevuto farmaci controindicati per patologie, di cui è affetto.

Tabella 1

AGGREGAZIONI DI INDICATORI	DETTAGLI	N	n	%
FARMACI NON APPROPRIATI in età anziana [5]	APPENDICE 1: soddisfacimento di almeno un indicatore nel gruppo 19-24	4.718	1.044	22.13%
RISCHIO DI EMORRAGIE	APPENDICE 1: soddisfacimento di almeno un indicatore nel gruppo 13-17, 23	4.718	967	20.50%
INTERAZIONI FARMACO-FARMACO [5]	APPENDICE 1: soddisfacimento di almeno un indicatore nel gruppo 9-18	4.718	871	18.46%
RISCHIO DI DANNO RENALE [4]	Almeno due associazioni tra M01A, C03DA, C09A-B, C09C-D-X	4.718	509	10.79%
ASSOCIAZIONI CONTROINDICATE in età anziana [5]	APPENDICE 1: soddisfacimento di almeno un indicatore nel gruppo 25-26	4.718	319	6.76%
INTERAZIONI FARMACO- PATOLOGIA [5]	APPENDICE 1: soddisfacimento di almeno un indicatore nel gruppo 1-9	4.718	166	3.52%

Come anticipato nell'introduzione alla presente analisi, gli autori hanno voluto valutare la presenza di predittori di politerapia potenzialmente correlati alle caratteristiche dei pazienti o dei MMG che li hanno in cura.

La **FIGURA 10** e la **FIGURA 11** illustrano le probabilità di politerapia in soggetti di età ≥ 75 associate all'età, al sesso e alla multimorbidità predette dal modello di regressione multivariata e multilivello (approccio *random intercept*). L'età è associata al rischio di politerapia da un rapporto quadratico e ed è risultata rispetto al sesso un modificatore di effetto. La probabilità di politerapia aumenta nella prima decade di età per poi subire un plateau dopo gli 85 anni.

La probabilità di politerapia è molto più alta nei soggetti con significativa multimorbidità (Charlson score 4+), mentre le differenze tra i due sessi riguardano solo le età vicine ai 75 anni, periodo in cui i maschi corrono un maggior rischio di politrattamenti, e scompaiono rapidamente nelle età successive.

Figura 10

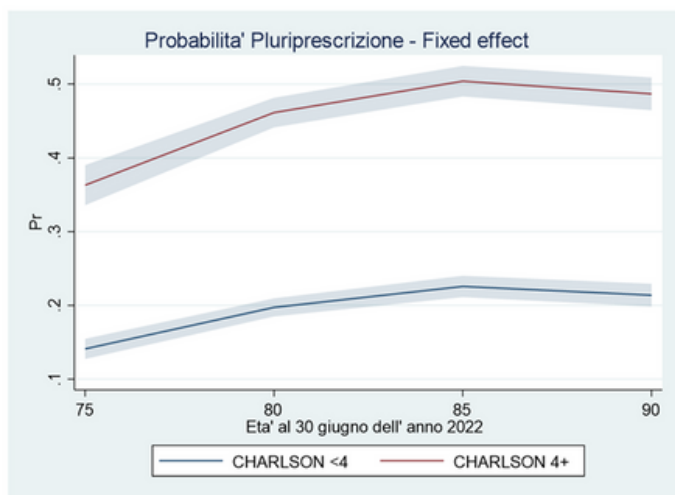
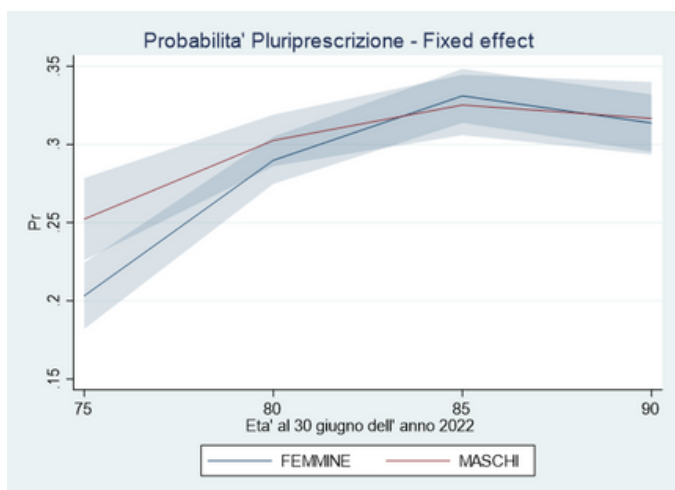


Figura 11



Per quanto riguarda i MMG, l'analisi della varianza del modello in toto dimostra che la probabilità di politerapia è condizionata in modo assai marginale dalle caratteristiche dei medici (pur in presenza di un significativo effetto cluster: $r=1,72\%$ IC 1,0%-2,7%).

Solamente due covariate sono risultate predittori di politerapia: il numero di colleghi nella struttura, in cui opera il medico, e il possesso da parte del medico di altre specialità, oltre a quella in medicina generale, che, in ogni caso, da sole, spiegano solamente il 14,7% della varianza legata ai medici. In particolare, per ogni medico in più nella struttura, in cui opera il curante, l'odds di politerapia risulta abbassato del 4% [OR=0,96 p=0,027] e il fatto che il medico curante sia in possesso di un'altra specialità risulta associato ad un abbassamento del 15% dell'odds di politerapia [OR=0.85 p=0.024].

Discussione

Il 41% dei pazienti MilleinRete è sottoposto, in base alla definizione utilizzata, a terapie *long term*. Nell'età anziana (65+), la distribuzione dei politrattamenti nei soggetti cui nel 2022 è stato prescritto almeno un pezzo di qualsiasi farmaco si sovrappone in modo quasi perfetto ai dati riportati da AIFA per l'intera Nazione [4, 5, 7]; ciò testimonia l'eccellente rappresentatività del campione MilleinRete per indagini pertinenti a trattamenti farmacologici.

La notevole discrepanza rilevata nella presente analisi riguardo all'assetto distributivo delle politerapie nelle stesse età su pazienti sottoposti a terapie *long term* suggerisce l'opportunità che identici criteri siano applicati ai dati nazionali. Infatti, i nostri risultati dimostrano, e ciò ci pare logico, che nell'anziano la prevalenza di associazioni farmaceutiche complesse (6+ ATC all'anno) risulta decisamente inferiore rispetto alla prevalenza dei mono trattamenti o dei trattamenti con 2/5 ATC, probabilmente a seguito di una maggior attenzione da parte del medico nei confronti dei soggetti in terapie *long-term* di età avanzata.

In ogni caso, nei pazienti 75+ in terapie *long term* la prevalenza di politerapia (7+ ATC in un anno) risulta molto alta, interessando ben un terzo di questo strato del campione. Questa coorte è rappresentata da pazienti molto anziani (età media 83 anni), molto multimorbidi (58% con *Charlson Index* superiore a 3) e affetti da esiti cardiovascolari in un'alta proporzione (57%). Tutto ciò dovrebbe imporre al medico una attenta valutazione del rapporto rischio-efficacia dei singoli trattamenti: sia rispetto alla congruità, sia rispetto alla necessità di evitare associazioni in grado di interagire in modo dannoso.

La definizione adottata nel presente lavoro, per stabilire l'eventuale presenza di associazioni (abbiamo definito 'associati' trattamenti diversi prescritti nello stesso mese in uno o più mesi dello stesso anno) è senz'altro più accurata rispetto ad altre definizioni usate in letteratura; nel Rapporto AIFA, ad es., tale valutazione è stata eseguita su un solo trimestre dell'anno indice [4, 5, 7].

Nella nostra coorte di 75+ trattati *long term* e in politerapia, il 41% presenta almeno una condizione a rischio, e tra questi pazienti ben un terzo presenta da due a cinque condizioni.

Una criticità molto frequente (22% - un paziente su cinque) si identifica nel rischio emorragico sostenuto da sei condizioni tra le 26 considerate. A tale proposito, appaiono impressionanti i risultati pertinenti all'utilizzo incongruo, vuoi per indicazioni, vuoi per dosi, dell'acido acetilsalicilico che, nell'11% della coorte viene prescritto in assenza di esiti cardiovascolari e nel 7% a dosi eccessive (>150 mg/die).

I risultati di una recente esperienza di ricerca [8] sconsigliano l'utilizzo di ASA in prevenzione primaria in soggetti di età simile a quella della nostra coorte. Lo studio ASPREE aveva randomizzato ad ASA o placebo 19.114 pazienti con età media di 74 anni, rilevando in 4,37 anni di *follow-up* la più totale assenza di benefici in termini di *outcome* CVD [HR 0.95 (0.83-1.08)], accompagnata ad un importante incremento del rischio emorragico [HR=1,38 (1,18-1,62)]. Le stesse Linee guida [9] più recenti raccomandano l'inizio di ASA, in prevenzione primaria, alla dose di 75-100 mg/die in pazienti ad alto rischio e di età inferiore a 60 anni, consigliando di sospendere, comunque, all'età di 75-80 anni eventuali trattamenti già in atto.

Nella nostra coorte, un aumentato rischio emorragico è ulteriormente legato alle interazioni tra SSRI e antiaggreganti [10], che interessano un paziente su 14 (7% della casistica).

Inoltre, i nostri risultati sottolineano l'utilizzo tutt'altro che trascurabile di farmaci sconsigliabili nelle età avanzate (nel 22% della coorte, cioè più di un paziente su cinque), l'impiego di associazioni farmacologiche non appropriate in queste fasce di età (complessivamente nel 7% dei soggetti; in particolare, un paziente su quattordici risulta ad alto rischio di prolungata sedazione, confusione mentale, disturbi dell'equilibrio e cadute, in seguito ad uso a lungo termine di benzodiazepine a lunga emivita, mentre il 3% è sottoposto ai medesimi rischi per uso contemporaneo di tre o più psicofarmaci), nonché il rischio di specifiche interazioni farmacologiche potenzialmente gravi (18%, quasi un paziente su cinque) e un aumentato rischio di danno renale (10%, un paziente su dieci).

Infine, rispetto ai fattori che possono condizionare la probabilità di politerapie nel soggetto anziano (75+), l'analisi di regressione ha dimostrato che quest'ultima è legata essenzialmente alle caratteristiche del paziente (età, sesso, multimorbilità), mentre le difformità nel comportamento prescrittivo tra i medici contribuiscono solo in minima parte. In ogni caso, lavorare in equipe con più colleghi e il possesso di una specialità, oltre a quella in medicina generale, esercitano un'azione protettiva nei confronti dell'iper-prescrizione.

Conclusione

I nostri risultati suggeriscono fortemente l'opportunità di intercettare condizioni di politerapia solo su strati di popolazione caratterizzate da utilizzo di farmaci non occasionale. Condizioni di politerapia (7+ ATC) interessano un terzo dei pazienti di età 75+ e un quinto dei pazienti in politerapia viene trattato con farmaci non indicati per l'età o con farmaci che presentano interazioni e che possono essere a rischio emorragico; un decimo dei pazienti in politerapia è esposto a rischio di danno renale.

Le terapie croniche sono spesso epifenomeno di ripetute prescrizioni nel tempo, correlate a diverse consulenze specialistiche o eventi intercorrenti. Pertanto, non sempre risulta semplice la valutazione della prescrizione continuativa, anche in riferimento all'occasione delle prescrizioni croniche che, tal volta, è semplicemente una risposta a richieste fisse (ripetizioni di prescrizione) di pazienti che non si recano direttamente dal MMG.

A fronte di una sostanziale omogeneità dei comportamenti dei medici nel pattern prescrittivo, azioni di sensibilizzazione e/o di formazione dovrebbero avere come target l'intera categoria dei medici di famiglia.

Operativamente, anche la sola estrazione da parte del singolo MMG dalla propria cartella clinica informatizzata dei pazienti di età over 74 e dei farmaci da loro utilizzati con la successiva rivalutazione delle terapie croniche (riconciliazione terapeutica), potrebbe ridurre i rischi patologici correlati.

BIBLIOGRAFIA:



1. Franco Novelletto B, Fusello M, Battaglia A. https://www.quotidianosanita.it/veneto/articolo.php?articolo_id=111038.
2. <https://sveng.it/>
3. Charlson ME et al. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients *Journal of Clinical Epidemiology* 61 (2008) 1234-1240.
4. Crisafulli S, Poluzzi E, Lunghi C, Di Francesco V, Pellizzari L, Pasina L, Elli C, Trotta F, Cangini A, Trevisan C, Zazzara MB, Onder G and Trifirò G. Deprescribing as a strategy for improving safety of medicines in older people: Clinical and regulatory perspective. 2022 *Front. Drug. Saf. Regul.* 2:1011701. doi: 10.3389/fdsfr.2022.1011701.
5. AIFA L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia Rapporto Nazionale 2021 www.aifa.gov.it ISBN 9791280335159.
6. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Oct;80(4):796-807. doi: 10.1111/bcp.12596. Epub 2015 May 22. PMID: 25619317; PMCID: PMC4594722.
7. AIFA L'uso dei farmaci in Italia Rapporto Nazionale 2021 www.aifa.gov.it. ISBN 979-12-80335-2.
8. McNeiò JJ et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly - ASPREE Investigator Group *N Engl J Med* 2018; 379:1509-1518. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819.
9. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Chelmos D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Jaén CR, Krist AH, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Ruiz JM, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2022 Apr 26;327(16):1577-1584.
10. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis *Annals of Medicine* 2022 vol. 54 80-87. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2017474>.

APPENDICE 1



Nr criterio	PIPs	ATC	Cut Off confezioni	Rischio associato
Interazioni Farmaco-Patologia				
1	Digossina a lungo termine a dosi >125 µg/die in insufficienza renale	C01AA05	>=4	Aumentato rischio di tossicità
2	Uso di diltiazem o verapamile in scompenso cardiaco di classe NYHA III o IV	C08DB01 Or C08DA01	>=4	Aggravamento dello scompenso
3	Antidepressivi triciclici in demenza	N06AA	>=4	Rischio di peggioramento dei disordini cognitivi
4	Antidepressivi triciclici in glaucoma	N06AA	>=4	Possibile peggioramento del glaucoma
5	Antidepressivi triciclici in difetti della conduzione cardiaca	N06AA	>=4	Effetti pro-aritmici
6	Antidepressivi triciclici in patologie prostatiche o storia clinica di ritenzione urinaria	N06AA	>=4	Rischio di ritenzione urinaria
7	Antidepressivi SSRI con storia di iponatriemia	N06AB	>=4	Peggioramento iponatriemia
8	FANS/Coxib in paziente con scompenso cardiaco	M01A	>=4	Peggioramento dello scompenso cardiaco
9	FANS/Coxib in paziente con scompenso cardiaco	M01A	>=4	Peggioramento della funzionalità renale
Interazioni Farmaco-Farmaco				
10	Beta-bloccanti in associazione con verapamile	(C07A Or C07B Or C07C Or C07E Or C07F) And (C08D)	>=4	Rischio di aritmie
11	Associazione ACE-inibitore+sartano	(C09A Or C09B) And (C09C Or C09D)	>=4	Rischio iperkaliemia/insufficienza renale acuta
12	Associazione FANS + Diuretico maggiore + ACE-inibitore/Sartano (Triple Whammy)	M01A And (C03C) And (C09A Or C09B Or C09C Or C09D)	>=4	Rischio di sviluppare un'insufficienza renale acuta
13	Utilizzo concomitante di FANS + anticoagulante orale	(M01A) And (B01AA Or B01AE Or B01AF)	>=4	Rischio di emorragia gastrointestinale
14	Utilizzo concomitante di FANS + antiaggregante piastrinico	(M01A) And (B01AC)	>=4	Rischio di emorragia gastrointestinale
15	Utilizzo concomitante di anticoagulante orale + antiaggregante piastrinico	(B01AA Or B01AE Or B01AF) And (B01AC)	>=4	Rischio di emorragia gastrointestinale
16	Utilizzo concomitante SSRI + anticoagulante orale	(N06AB) And (B01AA Or B01AE Or B01AF)	>=4	Rischio di emorragia gastrointestinale
17	Utilizzo concomitante SSRI + antiaggregante piastrinico	(N06AB) And (B01AC)	>=4	Rischio di emorragia gastrointestinale

18	Utilizzo concomitante di 2 o più farmaci con effetto di allungamento del QT	Associazioni contemporanee tra i seguenti farmaci (anche una sola confezione): macrolidi (J01FA), chinolonici (J01MA), antiaritmici (C01B), sotalolo (C07AA07), citalopram o escitalopram (N06AB04 o N06AB10), fluconazolo (J02AC01), domperidone (A03FA03), clorpromazina (N05AA), aloperidolo (N05AD01)	>=1	Rischio di aritmie
Farmaci non appropriati in età anziana				
19	Alfa antagonisti centrali, clonidina, metildopa, reserpina (> 0.1 mg/die), moxonidina	C02AC01, C02AB01, C02LB01, C02LA51, C02LA01, C02LA02, C02AC05	>=4	Farmaci il cui rischio supera il beneficio in età geriatrica
20	Sulfaniluree long acting (clorpropramide, glimepiride, glibenclamide)	A10BB01, A10BD02, A10BD01, A10BD06, A10BB12	>=4	Rischio ipoglicemia
21	Ticlopidina	B01AC05	>=4	Rischio agranulocitosi (presenza alternative più sicure)
22	Dipiridamolo	B01AC07, B01AC30	>=4	Benefici non accertati
23	ASA ad alte dosi (>150 mg/die)	B01AC06	>=4	Rischio di ulcere gastro-duodenali. Nessuna evidenza di aumentata efficacia clinica
24	ASA senza storia clinica di sintomi vascolari coronarici, cerebrali o periferici o eventi occlusivi	B01AC06	>=4	Non indicata
Associazioni controindicate in età anziana				
25	Almeno tre psicofarmaci contemporanei (benzodiazepine, antidepressivi, antipsicotici, antiepilettici, oppioidi)	Associazione di almeno 3 di questi ATC: N05B, N05C, N06A, N05A, N03A, N02A	>=4	Rischio di prolungata sedazione, confusione, disturbi dell'equilibrio e cadute
26	Uso a lungo termine (> 1 mese) di benzodiazepine a lunga durata (clordiazepossido, flurazepam, nitrazepam, clorazepato, diazepam) o di benzodiazepine con metaboliti a lunga durata d'azione	N05BA02 Or N05CD01 Or N05CD02 Or N05BA05 Or N05BA01 (anche una sola confezione)	>=1	Rischio di prolungata sedazione, confusione, disturbi dell'equilibrio e cadute

3. "Medication Review" & "Deprescribing"

R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
B. Starinieri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera



Medication Review

Valutazione strutturata e critica della terapia farmacologica di un paziente con l'obiettivo di **ottimizzare l'impiego dei farmaci assunti e migliorare gli esiti di cura**

OBIETTIVI

Deprescribing

Processo **sistematico** che porta all'**identificazione** e alla **sospensione** dei farmaci per i quali il **rischio supera il beneficio atteso** nel contesto di un approccio personalizzato che consideri: 1) i principali obiettivi di cura del singolo paziente; 2) la qualità e l'aspettativa di vita; 3) la condivisione delle scelte con il paziente/*caregiver*

- Migliorare l'**appropriatezza terapeutica** identificando e riducendo le prescrizioni potenzialmente inappropriate (es. interazioni farmacologiche, dosaggi o durate di trattamento non appropriati, duplicazioni terapeutiche).
- Valutare l'**efficacia** e il **costo/efficacia** dei trattamenti in atto.
- Rilevare la presenza di potenziali **omissioni di prescrizioni necessarie** per il raggiungimento degli esiti di cura attesi.
- Migliorare l'**aderenza** alle terapie necessarie.
- Valutare la possibilità di raggiungere gli obiettivi di cura attesi attraverso un **approccio olistico** che ricomprenda anche un *counselling* per migliorare gli stili di vita e/o interventi di tipo non farmacologico.

Fasi del processo di Medication Review e Deprescribing

1

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE DA PARTE DEL MMG

- Anamnesi clinica e farmacologica
- Richiesta di consulenza farmacologica

2

VALUTAZIONE DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE

- Valutare che tutti i farmaci siano prescritti in modo appropriato
- Stesura di report in cui evidenziare criticità e/o suggerimenti
- Valutazione del report formulato dal farmacista ospedaliero e territoriale

3

CONFRONTO TRA I PROFESSIONISTI COINVOLTI

- Prescrizione e/o variazione della terapia farmacologica insieme al paziente

4

MONITORAGGIO DEL PAZIENTE

- *Follow-up* ambulatoriale o telefonico del paziente
- Rivalutazione periodica della terapia farmacologica del paziente

Bibliografia essenziale:

- Anna Hung *et al.*, Deprescribing in older adults with polypharmacy, *BMJ* 2024;385:e074892 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2023-074892>.
- DOCUMENTO INTER-SOCIETARIO SULL'IMPLEMENTAZIONE DEL SERVIZIO DI MEDICATION REVIEW E DEPREScribing NEI VARI SETTING ASSISTENZIALI.
- Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 3rd Edition, 2018. Scottish Government.
- Nina Griese-Mammen *et al.*, PCNE definition of medication review: reaching agreement, *International Journal of Clinical Pharmacy* (2018) 40:1199-1208 <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0696-7>.

4. Strumenti Utili per il Deprescribing nella Pratica Clinica

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea
F. Bano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea



Introduzione

Il *deprescribing* rappresenta un processo sistematico che si propone di identificare ed eventualmente sospendere i farmaci per i quali il rischio di somministrazione (comparsa di reazioni avverse) supera il beneficio atteso (obiettivi di salute). [1] Questo processo può far parte di un percorso più generale di *medication review* che riguarda invece una valutazione strutturata della terapia farmacologica di un paziente al fine di ottimizzare l'uso dei farmaci e migliorare gli esiti di cura. [2]

Il *deprescribing* dovrebbe pertanto rappresentare una parte integrante della valutazione medica, soprattutto nella persona anziana in politerapia, in quanto in letteratura esistono evidenze sui vantaggi che questo processo può determinare. Tuttavia, nella comune pratica clinica, risulta difficile effettuarlo per la presenza di alcune "barriere" tra le quali si annovera la mancata conoscenza di strumenti utili al supporto delle decisioni. [3] Nel corso degli anni numerose risorse e raccomandazioni sono state pubblicate per aiutare gli operatori sanitari per l'identificazione delle potenziali prescrizioni inappropriate utili per effettuare un *deprescribing*.

Scopo del presente contributo è quello di fornire al medico un aggiornamento degli strumenti che possono essere impiegati come aiuto per effettuare una puntuale revisione delle terapie.

Strumenti per il deprescribing

Nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi strumenti potenzialmente utili a intercettare le prescrizioni inappropriate per realizzare un eventuale *deprescribing* dei farmaci. Di seguito viene riportata una classificazione di questi tools e una breve descrizione degli stessi (v. anche **Tabella 1**). [4-16]

1. Linee guida o raccomandazioni. Forniscono suggerimenti di carattere generale su come effettuare un processo strutturato di *medication review* e *deprescribing*. Questi documenti sono quindi particolarmente utili come materiale "educazionale" per avviare specifici progetti

su queste tematiche. A questo proposito si suggeriscono le seguenti risorse:

- Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia: questo documento, predisposto da diverse Società Scientifiche italiane e pubblicato dall'ISS, contiene specifiche raccomandazioni per la gestione clinica delle persone con multimorbilità e politerapia con particolare riguardo ai seguenti aspetti: a) identificazione delle terapie effettivamente necessarie per il paziente; b) stratificazione del grado di fragilità del paziente; c) importanza del coinvolgimento attivo del paziente e/o il caregiver. [4]
- Documento inter-societario sull'implementazione del servizio di medication review e deprescribing nei vari setting assistenziali: documento di consenso predisposto da diverse Società Scientifiche nazionali allo scopo di definire comuni strategie operative su come effettuare un'attività di *medication review* e *deprescribing* nei diversi setting assistenziali. [5]
- Polypharmacy guidance realising deprescribing: documento realizzato dal servizio sanitario scozzese che fornisce informazioni utili in relazione ai domini da considerare per realizzare una *medication review* e per un *deprescribing* per ciascuna classe terapeutica. [6]

2. Algoritmi per il deprescribing.

Tra i diversi algoritmi presenti in letteratura si suggeriscono quelli elaborati dalla Società canadese «*College of Family Physician*» per la deprescrizione delle seguenti categorie terapeutiche: inibitori di pompa, antidiabetici, farmaci antidemenza, antipsicotici usati in demenza, benzodiazepine. [6] Il vantaggio di questi strumenti sta nella loro praticità mentre il principale svantaggio è che sono orientati sul farmaco e non su una visione "olistica" di eventuali specificità cliniche del singolo paziente.

3. Criteri espliciti.

Sono elenchi ("liste positive") di farmaci o classi terapeutiche che risultano controindicati per età e/o condizione clinica. La maggior parte dei criteri espliciti sono basati su prove di evidenza, opinioni di esperti e tecniche di consenso (es. metodo Delphi). [8-12]

Scopo di questi criteri non è quello di sostituire il giudizio clinico del medico ma di fornire delle "alert" in merito alla presenza di potenziali prescrizioni non appropriate nella terapia. Nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi criteri: i criteri STOPP e quelli di Beers sono tra gli strumenti maggiormente utilizzati in studi interventistici per ridurre le prescrizioni potenzialmente inappropriate in età geriatrica.

È doveroso precisare che non tutti i criteri considerano le condizioni specifiche del paziente per il quale la prescrizione del farmaco, identificato come non appropriato, potrebbe invece risultare appropriato per la presenza di particolari condizioni cliniche. Infine, è importante precisare che i criteri espliciti riescono a intercettare solo poche interazioni farmacologiche.

4. Banche dati per la ricerca di interazioni tra farmaci.

In genere, queste banche dati sono fornite nell'ambito di specifiche piattaforme informatiche sviluppate per fornire informazioni sui farmaci. Tra i diversi software disponibili, **Micromedex** e **Lexi-Interact** sono quelli che secondo la letteratura sono in grado di intercettare le interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti ("accuracy") e di fornire una completezza delle informazioni disponibili sull'interazione rilevata ("comprehensiveness"). [17]

Gli svantaggi di queste banche dati è che sono in genere a pagamento e permettono di rilevare solo le potenziali interazioni e non le altre tipologie di inapproprietezze prescrittive (es. dosaggio e indicazione d'uso). Infine, non tutte le banche dati consentono di distinguere le interazioni minori da quelle clinicamente rilevanti e, pertanto, esiste la possibilità di disaffezione dello strumento da parte del medico a causa del "sovraccarico" di alert. [18,19]

5. Applicazioni Web.

Sono piattaforme web che integrano criteri espliciti con banche dati per la ricerca di interazioni tra farmaci consentendo la produzione di report (es. InterCheck e MedStopper). [15,16] È necessario tuttavia precisare che non tutte queste applicazioni sono state validate e hanno dimostrato la capacità di ridurre le prescrizioni inappropriate.

Conclusioni

Attualmente sono stati sviluppati numerosi strumenti che possono aiutare il medico nel processo della deprescrizione ma che, tuttavia, presentano caratteristiche diverse per quanto riguarda l'ambito di applicazione e le funzionalità.

Esistono sia documenti di carattere generale su come effettuare un processo di *deprescribing* sia strumenti specifici sul farmaco che però riguardano una gamma limitata di classi terapeutiche. Inoltre, esiste una significativa variabilità per quanto riguarda la metodologia di sviluppo e la validazione clinica dello strumento in merito alla sua capacità di aiutare il medico nel ridurre le prescrizioni inappropriate. Pertanto, ad oggi, non è chiaro quale di questi strumenti sia più vantaggioso per implementare il *deprescribing* e nel migliorare gli *outcome* clinici. [20-21]

Molto probabilmente, la riduzione delle inapproprietezze prescrittive deve avvenire innanzitutto aumentando la sensibilità verso la classe medica sul problema sempre più emergente della politerapia e dei rischi associati, soprattutto nelle persone fragili. Inoltre, solo facilitando l'accesso a questi strumenti, attraverso la loro implementazione nelle cartelle cliniche/ambulatoriali come CSDD (*Clinical Decision Support System*), si potrà favorire un loro utilizzo più sistematico e si potranno così anche raccogliere facilmente dati di esito sulla loro efficacia clinica.



Bibliografia essenziale:

1. Hung A, Hie Kim Y, Pavon JM. Deprescribing in older adults with polypharmacy. *BMJ* 2024; 385. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-074892>.
2. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm* 2018; 40(5):1199-1208. DOI: 10.1007/s11096-018-0696-7.
3. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *Eur J Intern Med* 2017; 38. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.021.
4. SIGG, SIGOT, SIMG, SIMI, FADOL, SIF. Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia. Disponibile al sito: <https://www.iss.it/-/snlg-gestione-multimorbilita-polifarmacoterapia> (accesso verificato il 15.09.2024)
5. SIGG, SIGOT, SIMG, SIMI, FADOL, SIF, SIFO, SIFACT, SIGG, SICP. Accademia di Geriatria. Documento inter-societario sull'implementazione del servizio di medication review e deprescribing nei varisetting assistenziali. Disponibile al sito: www.sigg.it/wp-content/uploads/2024/04/Documento_Intersocietario_Medication_Review_e_Deprescribing.pdf (accesso verificato il 15.09.2024)
6. Scottish Government, NHS Scotland. Polypharmacy guidance realising deprescribing. Disponibile al sito: www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf (accesso verificato il 15.09.2024)
7. College of Family Physician. Deprescribing Guidelines and Algorithms. Disponibile al sito: <https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms> (accesso verificato il 15.09.2024)
8. American Geriatrics Society. Updated AGS Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr* 2019; 67(4):674-694. DOI: 10.1111/jgs.15767.
9. O'Mahony D, Cherubini A, Renon-Guiteras A et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 2023; 14(4):625-632. DOI: 10.1007/s41999-023-00777-y.
10. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing* 2017; 46(4):600-607. DOI: 10.1093/ageing/afx005.
11. Mühlbauer B. The New PRISCUS List: used judiciously, a valuable aid in deciding when to start and withdraw medications. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120(1-2): 1-2. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0408.
12. Renon-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(7): 861-875. DOI: 10.1007/s00228-015-1860-9.
13. Merative US. Micromedex. Disponibile al sito: www.micromedexsolutions.com (accesso verificato il 15.09.2024)
14. Wolters Kluwer UpToDate. Lexi-Interact. Disponibile al sito: <http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-Interact-Fields> (accesso verificato il 15.09.2024)
15. Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri. INTERCHECKWEB. Disponibile al sito: <https://intercheckweb.marionegri.it> (accesso verificato il 15.09.2024)
16. MedStopper. Disponibile al sito: <https://medstopper.com> (accesso verificato il 15.09.2024)
17. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract* 2016; 5(4): 257-263. DOI: 10.4103/2279-042X.192461.
18. Bryant AD, Fletcher GS, Payne TH. Drug interaction alert override rates in the meaningful use era: no evidence of progress. *Appl Clin Inform* 2014; 5: 802-813. DOI: <http://dx.doi.org/10.4338>.
19. Van De Sijpe G, Quintens C, Walgraeve K et al. Overall performance of a drug-drug interaction clinical decision support system: quantitative evaluation and end user survey. *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2022; 22:48. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01783-z>.
20. Reeve E. Deprescribing tools: a review of the types of tools available to aid deprescribing in clinical practice. *J Pharm Practice and Research* 2020; 50: 98-107. DOI: <https://doi.org/10.1002/jppr.1626>.
21. Degefaye Zelalem A, Paque K, Van Leewen E et al. Tools and guidelines to assess the appropriateness of medication and aid deprescribing: an umbrella review. *Br J Clin Pharmacol* 2024; 90(1):12-106. DOI: 10.1111/bcp.15906.



Tabella 1. Classificazione e descrizione di alcuni strumenti che possono essere utilizzati per un deprescribing

Tipo di strumento	Descrizione	Esempi	Vantaggi	Svantaggi
Linee guida o raccomandazioni	Specifiche linee guida o raccomandazioni generali per ridurre i farmaci in pazienti con politerapie e/o comorbidità.	<ul style="list-style-type: none"> -Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbidità e polifarmacoterapia [4] -Documento inter-societario sull'implementazione del servizio di medication review e deprescribing nei vari setting assistenziali [5] -Polypharmacy guidance realisting deprescribing [6] 	Forniscono informazioni di carattere generale sui principi del deprescribing e, pertanto, possono essere utilizzate come strumenti educazionali per effettuare una formazione.	Sono poco utili nella pratica clinica se si vogliono utilizzare nel corso di una visita al paziente.
Algoritmi per il deprescribing	Algoritmi elaborati da Società scientifiche per la deprescrizione di specifiche classi di farmaci.	Algoritmi elaborati dal «College of Family Physician» [7]	Forniscono in modo dettagliato le modalità per effettuare un deprescribing.	<ul style="list-style-type: none"> -Ad oggi questi algoritmi sono disponibili solo per poche classi di farmaci (es. inibitori di pompa, benzodiazepine). -Sono strumenti focalizzati sul farmaco e non sulla persona.
Criteri espliciti	Lista positiva di farmaci o classi terapeutiche che risultano controindicati per età e/o condizioni cliniche.	<ul style="list-style-type: none"> -Criteri di BEERS [8] -Criteri STOPP & START [9] -Criteri STOPPfrail [10] -Lista di PRISCUS [11] EU(7)-PIM list [12] 	Alcuni di questi criteri (es. STOPP) sono stati validati e si sono dimostrati efficaci nel ridurre le prescrizioni inappropriate.	<ul style="list-style-type: none"> -Non tutti i criteri considerano le condizioni specifiche del paziente per il quale la prescrizione del farmaco identificato come non appropriato potrebbe essere invece appropriato. -Alcuni di questi criteri sono stati validati solo in specifiche popolazioni (es. anziani). -I criteri espliciti riescono a intercettare poche interazioni farmacologiche.
Banche dati	Banche dati per la ricerca di interazioni farmacologiche.	<ul style="list-style-type: none"> -Micromedex [13] -Lexi-Interact [14] 	Riescono a evidenziare le prescrizioni inappropriate correlate alle interazioni e, in alcuni casi, a declinarle per rilevanza clinica.	<ul style="list-style-type: none"> -Molte banche dati sono a pagamento. -Rischio di avere un overload di alert se lo strumento non è in grado di declinarle sulla base della rilevanza clinica. -Consentono di rilevare solo le interazioni e non altre potenziali inappropriatezze (es. dosaggio e indicazione d'uso).
Applicazioni Web	Strumenti che integrano diversi criteri e/o banche dati per la ricerca di interazioni tra farmaci.	<ul style="list-style-type: none"> -INTERCheckWEB [15] MedStopper [16] 	Consentono di ricercare le inappropriatezze prescrittive su più "fronti".	<ul style="list-style-type: none"> -Non tutte queste piattaforme sono state validate e hanno dimostrato la capacità di ridurre le prescrizioni inappropriate. -Assenza di informazioni in merito a modalità di aggiornamento. -Alcune sono a pagamento.

5. Lo strumento InterCheck web del Mario Negri per la ricerca e la gestione delle PIPs

L. Pasina - Laboratorio di Farmacologia Clinica e Appropriately Prescrittiva, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Gli strumenti informatizzati che tengono in considerazione diversi aspetti della farmacoterapia possono risultare utili nella riduzione del carico farmacologico [1]. Ne esistono diversi che si differenziano per il tipo di informazioni fornite (interazioni, farmaci potenzialmente inappropriati, duplicati terapeutici), per le modalità di accesso (gratuita o con accesso riservato), per la possibilità di essere integrati nelle cartelle cliniche di prescrizione, e per la valutazione dell'appropriatezza in specifiche categorie di pazienti (es. anziani in polifarmacoterapia, pazienti oncologici, con HIV o COVID).

INTERCheck-WEB (www.intercheckweb.it) è uno strumento di valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, sviluppato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS e disponibile gratuitamente a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione del farmaco (medici, farmacisti e infermieri). Questo sistema di supporto alla prescrizione è stato sviluppato con l'obiettivo di bilanciare rischi e benefici di una terapia attraverso una valutazione di diversi aspetti della farmacologia, risultando particolarmente adatto a valutare le terapie complesse che spesso troviamo nei soggetti anziani. Oltre ad essere presente l'elenco delle domande dei criteri impliciti POM (*Prescribing Optimization Method*) [2], lo strumento consente di registrare le terapie di un soggetto e ricevere informazioni su:

- Interazioni tra farmaci: il database interazioni è realizzato ed aggiornato dall'Istituto Mario Negri e consente di valutare potenziali interazioni tra più farmaci prescritti contemporaneamente, fornisce un giudizio sulla gravità dell'interazione, sui possibili effetti indesiderati, sui parametri da monitorare per ridurre il rischio di eventi avversi e su come comportarsi (sospensione o sostituzione di uno dei due farmaci, modifica della dose).
- Farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano secondo i criteri di Beers; START and STOPP e STOPP Frail [3-5]: sono criteri utilizzati per migliorare la prescrizione nel paziente anziano e ottimizzare la politerapia. Sono noti come criteri espliciti per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e sono stabiliti dal consenso di esperti. Un farmaco viene definito potenzialmente inappropriato quando "il rischio di sviluppare eventi avversi supera il beneficio atteso dal trattamento, soprattutto se è disponibile un'evidenza scientifica a supporto di un'alternativa di trattamento più sicura e/o efficace per la stessa condizione clinica". L'uso di questi criteri non deve comunque prescindere dalla valutazione clinica.

Gli STOPP Frail sono gli unici adatti a valutare l'appropriatezza prescrittiva nei soggetti con limitata aspettativa di vita.

- Carico anticolinergico (*Anticholinergic Cognitive Burden scale*) [6]: viene fornita una valutazione dei farmaci che possiedono attività anticolinergica e che, essendo in grado di passare la barriera emato-encefalica, possono produrre effetti avversi a carico del sistema nervoso centrale. L'identificazione dei farmaci anticolinergici avviene attraverso l'utilizzo della scala ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden scale*), che attribuisce ai farmaci un punteggio variabile (da 1 a 3) a seconda dell'entità degli effetti anticolinergici. La scala consente una valutazione del carico anticolinergico complessivo attraverso la somma algebrica dei punteggi dei farmaci inclusi: al crescere del punteggio complessivo aumenta il rischio di manifestare delirium o peggiori performance cognitive e/o funzionali. Particolare attenzione si dovrebbe porre alle terapie che globalmente forniscono un punteggio alla ACB scale superiore a 4 o 5. La scala risulta particolarmente utile nel caso di terapie complesse che espongono i soggetti ad alto carico anticolinergico, poiché sono molto numerosi i principi attivi che presentano modesti effetti anticolinergici (es. trazodone, warfarina, digossina, furosemide, metoprololo, prednisone, etc.) ma che possono contribuire a raggiungere un elevato carico anticolinergico. La scala è inoltre utile per l'identificazione dei principi attivi che possiedono minori effetti anticolinergici (es. citalopram, sertralina e mirtazapina tra gli antidepressivi; aloperidolo e risperidone tra gli antipsicotici).

Altre informazioni fornite da *INTERCheck* ed utili nella revisione delle terapie sono: le modalità di sospensione dei farmaci che necessitano riduzione graduale del dosaggio; le raccomandazioni di *Choosing Wisely-Italy* sulla terapia farmacologica; e la valutazione dei benefici e dei rischi attesi dalla terapia farmacologica attraverso l'impiego dei valori NNT e NNH (*Number Needed to Treat e Number Needed to Harm*, ovvero numero di pazienti da trattare per avere un beneficio terapeutico e numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso al trattamento). Al diminuire di NNT aumenta l'efficacia del trattamento per cui 1 è l'NNT ideale, poiché indica un successo terapeutico per ciascun paziente trattato. Questi valori sono importanti perché possono essere utili nel decidere se prescrivere un farmaco in relazione ad un determinato obiettivo terapeutico (es. prevenire la mortalità o un evento grave) e

possono essere usati come mezzo per standardizzare la comunicazione con i pazienti.

INTERCheck è stato impiegato in diversi studi di farmacoepidemiologia con lo scopo di valutare la frequenza e il tipo di interazioni gravi, di farmaci inappropriati e il carico anticolinergico fra soggetti ospedalizzati in reparti di medicina interna e/o geriatria [7-11], residenti in RSA [12], ospedalizzati nei reparti COVID durante la pandemia da SARS-CoV-2 [13-16] e fra soggetti in fine vita [17-20]. Al fine di valutare l'utilità e l'efficacia di **INTERCheck** nella pratica clinica sono stati inoltre condotti due studi prospettici (uno in un reparto di geriatria, l'altro in un campione di RSA) [21-22], osservando una riduzione significativa del numero di pazienti trattati con farmaci potenzialmente inappropriati e di soggetti esposti ad interazioni potenzialmente gravi e più in particolare delle interazioni associate al rischio di iperpotassiemia, emorragie gastrointestinali e aritmie cardiache. Un terzo studio condotto per valutare il grado di corrispondenza tra la rilevanza clinica delle interazioni fornita dallo strumento e il giudizio personale dello specialista ospedaliero [23] è stato condotto attraverso una revisione retrospettiva di un campione di cartelle cliniche di pazienti ricoverati nei reparti di medicina interna e di geriatria. Lo studio ha evidenziato un elevato grado di corrispondenza,

concludendo che l'uso dello strumento avrebbe portato ad una diversa gestione delle prescrizioni (es. sospensione di almeno uno dei farmaci coinvolti nelle interazioni, aggiustamento dei dosaggi o avvio di un più attento monitoraggio). Gli studi condotti suggeriscono che attraverso la disponibilità di informazioni utili a valutare il rapporto rischio/beneficio delle terapie è possibile modificare le scelte prescrittive nei casi di terapie complesse.

Sono stati condotti anche studi finalizzati alla descrizione delle terapie farmacologiche in relazione all'effetto preventivo o sintomatico nei pazienti in fine vita. L'obiettivo terapeutico in questi pazienti dovrebbe essere il controllo dei sintomi piuttosto che il prolungamento della vita. La nostra ricerca ha evidenziato che circa la metà dei pazienti in fine vita continuava a ricevere la prescrizione di almeno un farmaco con effetti preventivi e, dunque non più utile, fino al momento del decesso. I farmaci con effetto preventivo non hanno alcun valore terapeutico se il tempo necessario per osservare il beneficio è superiore all'aspettativa di vita e per questo motivo dovrebbero essere sospesi. Tuttavia, quest'attitudine non rientra nella normale pratica clinica. Sulla base di questa esperienza un prossimo passo sarà quello di creare un modulo per fornire suggerimenti sui farmaci non necessari nel fine vita.

KEY MESSAGES

INTERCheck-WEB è uno strumento di valutazione dell'**appropriatezza prescrittiva**

L'obiettivo è quello di **bilanciare rischi e benefici di terapie complesse**, spesso riscontrate negli anziani, attraverso una valutazione di diversi aspetti della farmacologia.

Consente di registrare le terapie di un soggetto ricevendo informazioni in merito a:

- interazioni farmacologiche
- farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano secondo i criteri di Beers; START and STOPP e STOPP Frail
- carico anticolinergico, per farmaci che riescono ad attraversare la barriera emato-encefalica.

Due studi prospettici, in cui sono state testate l'utilità e l'efficacia di **INTERCheck-WEB**, hanno evidenziato una **riduzione significativa** del numero di pazienti trattati con **farmaci potenzialmente inappropriati** e di soggetti esposti ad **interazioni potenzialmente gravi**.

Bibliografia essenziale:

1. Reeve E. Deprescribing tools: a review of the types of tools available to aid deprescribing in clinical practice. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2020; 50(1): 98-107
2. Drenth-van Maanen, A.C., van Marum, R.J., Knol, W. et al. Prescribing Optimization Method for Improving Prescribing in Elderly Patients Receiving Polypharmacy. *Drugs Aging* 26, 687-701 (2009).
3. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023 Jul;71(7):2052-2081. doi: 10.1111/jgs.18372. Epub 2023 May 4. PMID: 37139824.
4. O'Mahony, D., Cherubini, A., Guiteras, A.R. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 14, 625-632 (2023).
5. Curtin D, Gallagher P, O'Mahony D. Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPPfrail version 2. *Age Ageing*. 2021 Feb 26;50(2):465-471.
6. Boustani M et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4(3):311-320.
7. Pasina L, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marucci M, Mannucci P. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Oct;22(10):1054-60.
8. De Vincentis A, Gallo P, Finamore P, Pedone C, Costanzo L, Pasina L, Cortesi L, Nobili A, Mannucci PM, Antonelli Incalzi R. Potentially Inappropriate Medications, Drug-Drug Interactions, and Anticholinergic Burden in Elderly Hospitalized Patients: Does an Association Exist with Post-Discharge Health Outcomes? *Drugs Aging*. 2020 Aug;37(8):585-593.
9. Martocchio A, Spuntarelli V, Aiello F, Meccariello AL, Proietta M, Del Porto F, Di Rosa R, Salemi S, Rocchietti March M, Laganà B, Martelletti P, Sesti G. Using INTERCheck® to Evaluate the Incidence of Adverse Events and Drug-Drug Interactions in Out- and Inpatients Exposed to Polypharmacy. *Drugs Real World Outcomes*. 2020 Sep;7(3):243-249.
10. Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, Onder G, Bettoni D. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med*. 2014 Nov;25(9):843-6.
11. Pasina L, Colzani L, Cortesi L, Tettamanti M, Zambon A, Nobili A, Mazzone A, Mazzola P, Annoni G, Bellelli G. Relation Between Delirium and Anticholinergic Drug Burden in a Cohort of Hospitalized Older Patients: An Observational Study. *Drugs Aging*. 2019 Jan;36(1):85-91.
12. Pasina L, Novella A, Cortesi L, Nobili A, Tettamanti M, Ianes A. Drug prescriptions in nursing home residents: an Italian multicenter observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Jul;76(7):1011-1019.

13. Cattaneo D, Pasina L, Maggioni AP, Oreni L, Conti F, Pezzati L, Casalini G, Bonazzetti C, Morena V, Ridolfo A, Antinori S, Gervasoni C. Drug-Drug Interactions and Prescription Appropriateness at Hospital Discharge: Experience with COVID-19 Patients. *Drugs Aging*. 2021 Apr;38(4):341-346.
14. Cattaneo D, Pasina L, Maggioni AP, Giacomelli A, Oreni L, Covizzi A, Bradanini L, Schiuma M, Antinori S, Ridolfo A, Gervasoni C. Drug-Drug Interactions and Prescription Appropriateness in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis from a Reference Hospital in Northern Italy. *Drugs Aging*. 2020 Dec;37(12):925-933.
15. Cattaneo D, Pasina L, Conti F, Giacomelli A, Oreni L, Pezzati L, Bonazzetti C, Piscaglia M, Carrozzo G, Antinori S, Gervasoni C. Risks of potential drug-drug interactions in COVID-19 patients treated with corticosteroids: a single-center experience. *J Endocrinol Invest*. 2021 Dec;44(12):2849-2851.
16. Milic J, Novella A, Meschiaro M, Menozzi M, Santoro A, Bedini A, Cuomo G, Franceschini E, Digaetano M, Carli F, Ciusa G, Volpi S, Bacca E, Franceschi G, Yaacoub D, Rogati C, Tutone M, Burastero G, Faltoni M, Iadiserchia V, Dolci G, Cossarizza A, Mussini C, Pasina L, Guaraldi G. Darunavir/Cobicistat Is Associated with Negative Outcomes in HIV-Negative Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021 Apr;37(4):283-291.
17. Pasina L, Rizzi B, Nobili A, Recchia A. Anticholinergic load and delirium in end-of-life patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Mar 17.
18. Pasina L, Recchia A, Nobili A, Rizzi B. Inappropriate medications among end-of-life patients living at home: an Italian observational study. *Eur Geriatr Med*. 2020 Jun;11(3):505-510.
19. Pasina L, Recchia A, Agosti P, Nobili A, Rizzi B. Prevalence of Preventive and Symptomatic Drug Treatments in Hospice Care: An Italian Observational Study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2019 Mar;36(3):216-221.
20. Pasina L, Brignolo Ottolini B, Cortesi L, Tettamanti M, Franchi C, Marengoni A, Mannucci PM, Nobili A; REPOSI Investigators. Need for Deprescribing in Hospital Elderly Patients Discharged with a Limited Life Expectancy: The REPOSI Study. *Med Princ Pract*. 2019;28(6):501-508.
21. Ghibelli S, Marengoni A, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Caccia S, Giovannucci F, Remuzzi A, Pasina L. Prevention of inappropriate prescribing in hospitalized older patients using a computerized prescription support system (INTERCheck®). *Drugs Aging*. 2013 Oct;30(10):821-8.
22. Pasina L, Marengoni A, Ghibelli S, Suardi F, Djade CD, Nobili A, Franchi C, Guerrini G. A Multicomponent Intervention to Optimize Psychotropic Drug Prescription in Elderly Nursing Home Residents: An Italian Multicenter, Prospective, Pilot Study. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):143-9.
23. Antoniazzi S, Chiarelli MT, Nobili A, Pasina L, Venturini F. The value of software that provides clinically relevant information on drug interactions. *Eur J Intern Med*. 2015 Nov;26(9):e52-3.

6. Come effettuare un deprescribing di alcune classi di farmaci

Deprescribing di PPI

R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
B. Starinieri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

Perchè il paziente assume PPI?

- **Esofagite** da lieve a moderata;
- **Reflusso gastroesofageo** trattato per 4/8 settimane (esofagite guarita, sintomi controllati).

- **Ulcera peptica** trattata per 2/12 settimane (da FANS o *H. Pylori*)
- **Sintomi del tratto gastrointestinale superiore** senza endoscopia; asintomatico per 3 giorni consecutivi
- **Profilassi dell'ulcera da stress** in terapia intensiva trattata successivamente al ricovero;
- ***H. Pylori*** asintomatico trattato x 2 settimane.

- **Esofago di Barrett**
- **Utilizzo cronico di FANS** con rischio di sanguinamento
- **Esofagite grave**
- **Anamnesi documentata di ulcera gastrointestinale sanguinante**

Deprescribing raccomandato

Riduzione della dose
Arresto e utilizzo su richiesta
Raccomandazione forte
(dalla revisione sistematica e dall'approccio GRADE)

STOP PPI

Continuare la terapia con PPI o consultare il gastroenterologo per valutare il *deprescribing*



Monitoraggio a 4 e 12 settimane

- Se verbale: • Bruciore di stomaco • Dispepsia • Rigurgito • Dolore epigastrico
- Se non verbale: • Perdita di appetito • Perdita di peso • Agitazione

Utilizzare approcci non farmacologici:
evitare i pasti 2-3 ore prima di andare a dormire; alzare la testata del letto; considerare un calo ponderale ed evitare alimenti che possono scatenare iper-acidità (es. cioccolata, pomodoro, cibi speziati...)

Gestione dei sintomi occasionali con:

- Antiacidi da banco, H2RA (famotimidina), PPI, alginati;
- H2RA al giorno (raccomandazione debole – GRADO; 1/5 pazienti possono manifestare recidiva dei sintomi).

Se i sintomi si ripresentano e persistono per 3 – 7 giorni interferendo con la normale attività:

- Testare e trattare *H.pylori*.
- Considerare il ritorno alla dose precedente.

Bibliografia essenziale:

- Barbara Farrell et al., Deprescribing proton pump inhibitors Evidence-based clinical practice guideline, Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien | VOL 63: MAY • MAI 2017.

Deprescribing di Benzodiazepine e Z-Drugs (BZRA)

R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
B. Starinieri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera



Perchè il paziente assume benzodiazepine o Z-drugs (Zolpidem, Zopiclone e Zaleplon)?

Insonnia o Insonnia causata da altre condizioni sottostanti:

- Per pazienti ≥ 65 anni di età: assunzione di BZRA indipendentemente dalla durata (evitare come terapia di prima linea nelle persone anziane).
- Per pazienti di età compresa tra 18 e 64 anni: assunzione di BZRA per più di 4 settimane.

- Altri disturbi del sonno (e.g. sindrome delle gambe senza riposo)
- **Ansia, depressione, condizioni fisiche o mentali non gestite che possono peggiorare l'insonnia**
- **Benzodiazepina specifica per l'ansia**
- **Astinenza da alcol.**

Continuare la terapia e:

- Ridurre al minimo l'uso di sostanze che peggiorano l'insonnia (es. caffeina, alcol...);
- Trattare la condizione sottostante;
- Considerare la possibilità di consultare uno psicologo, uno psichiatra o uno specialista del sonno.

Coinvolgere i pazienti:

discutere sintomi e loro durata, potenziali rischi, benefici ed eventuale riduzione della dose.

Deprescribing

Ridurre gradualmente il dosaggio fino all'interruzione del trattamento

(ridurre gradualmente in collaborazione con il paziente; ad es. -25% ogni due settimane e, se possibile, riduzioni del 12,5% verso la fine del trattamento)

Se le forme di dosaggio non consentono una riduzione del 25%, considerare la possibilità di ridurre del **50%** sfruttando giorni in cui non è prevista l'assunzione del farmaco durante l'ultima parte della fase di riduzione della dose.

Età ≥ 65 anni

(raccomandazione FORTE dalla revisione sistematica e dall'approccio GRADE per la sospensione)

Età compresa tra 18 e 64 anni

(raccomandazione DEBOLE dalla revisione sistematica e dall'approccio GRADE)

Offrire consigli comportamentali sul sonno (es. andare a letto solo quando se ne sente il bisogno, evitare esercizio fisico, caffeina, nicotina e pasti abbondanti prima di andare a letto)



Monitorare ogni 1-2 settimane nel corso della riduzione della terapia

Benefici attesi: vigilanza, cognizione, sedazione diurna e riduzione delle cadute;

Sintomi di astinenza: insonnia, ansia, irritabilità, sudorazione, sintomi gastrointestinali (tutti generalmente lievi e che durano da giorni a poche settimane)

Utilizzare approcci non farmacologici per gestire l'insonnia

Se i sintomi si ripresentano:

- Mantenere la dose in uso di BZRA per 1-2 settimane, quindi continuare a ridurla gradualmente.
- Valutare altri trattamenti per l'insonnia. (es. terapia cognitivo-comportamentale)

Deprescribing di ASA nella prevenzione primaria

Il paziente:

Ha tra 40 e 70 anni?

Ha un numero elevato di fattori di rischio cardiovascolare?

Ha un basso rischio di sanguinamento?

È stato informato sia sui benefici che sui rischi, in particolare quello di sanguinamento, che l'ASA può provocare?

Il paziente preferisce effettuare una prevenzione del rischio CV nonostante il rischio di sanguinamento?

NO ASA in prevenzione primaria per rischio CV



Terapia con ASA



Può essere considerata una dose ridotta di aspirina attraverso un percorso decisionale condiviso con il paziente

Treatmento del rischio cardiovascolare in accordo con le raccomandazioni di letteratura

Bibliografia essenziale:

- Kevin Pottie *et al.*, Deprescribing benzodiazepine receptor agonists Evidence-based clinical practice guideline, Canadian Family Physician | Le Médecin de famille canadien } Vol 64: MAY | MAI 2018.
- Guillaume Marquis-Gravel *et al.*, Revisiting the Role of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease, Circulation. 2019;140:1115-1124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040205.

Deprescribing di farmaci antidiabetici

R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
B. Starinieri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera



Paziente anziano (65+) con diabete mellito di tipo 2 con una o più caratteristiche:

- a rischio di ipoglicemia (paziente fragile, anamnesi di ipoglicemia pregresse, importante alterazione della funzione renale (eGFR <45ml/min), trattamento con sulfonilurea o insulina), oppure
- paziente con ridotta aspettativa di vita.



Individuare obiettivi personalizzati per HbA1c e glucosio nel sangue

Pazienti con 10+ anni aspettativa di vita
A1C < 7%

Pazienti fragili e con comorbidità
A1C < 8,5% e
BG < 12 mmol/L

Pazienti con basse aspettativa di vita
BG < 270 mg/dL

Valutare le potenziali cause di ipoglicemia

Ad esempio: digiuno, interazioni farmacologiche (es. trimetoprim/sulfametossazolo e sulfonilurea), recente sospensione di farmaci che possono causare iperglicemia (es. chinoloni, antipsicotici atipici)

SUCCESSIVAMENTE

1

Effettuare il *deprescribing*

mediante

Riduzione della dose o interruzione della terapia con farmaci che possono contribuire ad ipoglicemia (sulfonilurea o insulina - **Raccomandazione forte**)

Switch ad un farmaco con minor effetto ipoglicemizzante (da glyburide a gliclazide; da insulina mista a detemir o glargine; **Raccomandazione forte**)

Riduzione della dose di antidiabetici eliminati per via renale (es. metformina, sitagliptin)

2

Monitorare quotidianamente il paziente per 1-2 settimane a seguito di ogni modifica

- sintomi di ipoglicemia e/o risoluzione di effetti collaterali associati ad altri anti-iper-glicemizzanti;
- sintomi di iperglicemia (polidipsia, poliuria)

Se l'ipoglicemia persiste e/o gli effetti collaterali non si risolvono:
Ridurre ulteriormente la dose o valutare un'altra strategia di *deprescribing*.

In caso di iperglicemia sintomatica o superamento dei valori di riferimento individuali:
Ritornare alla dose iniziale o valutare un farmaco alternativo con minor rischio di ipoglicemia.

Bibliografia essenziale:

- Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, Shamji S, Upshur R, Bouchard M, Welch V. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician. 2017 Nov;63(11):832-843. PMID: 29138153; PMCID: PMC5685444.

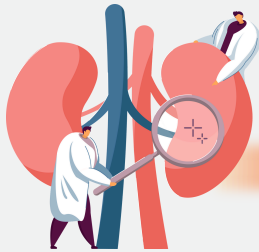
PILLOLE DALLA LETTERATURA

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

G.L. Bakris and Others

Il Finerenone è efficace nel rallentare la progressione della MRC e ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti DM tipo 2 con MRC avanzata?

Disegno, popolazione e outcome



Tot. pazienti
N=5.674



FINERENONE
N=2.833



PLACEBO
N=2.841



Disegno:

Studio clinico di superiorità, multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Sono stati coinvolti **48 centri**.



Criteri di inclusione:

Pazienti di età ≥ 18 anni, con DM tipo 2 e MRC, in trattamento con ace-inibitore o sartano alla dose massima tollerata. In fase di screening i livelli di potassio sierico ≤ 4.8 mmol per litro al basale.

OUTCOME PRIMARIO DI EFFICACIA:

Outcome **composito** di insufficienza renale (stadio terminale o eGFR < 15 mL per min per 1.73m^2), riduzione sostenuta di almeno il 40% di eGFR rispetto al basale per almeno 4 settimane o morte per cause renali.

Risultati

Caratteristiche della popolazione inclusa:

- Età media 65.6 anni, prevalentemente maschi (70%);
- storia di diabete, in media, di 16 anni;
- il 52% dei pazienti aveva valori di eGFR compresi tra 25 e 44 ml/min/ 1.73m^2 ; l'87% presentava albuminuria ≥ 300 ;
- Il 65.7% dei pazienti era in trattamento con sartani, il 34.2% con ACEi, il 74% con statine e il 64% assumeva insulina.



Endpoint di efficacia e sicurezza:

EFFICACIA:

Incidenza dell'outcome primario composito significativamente più basse nel gruppo Finerenone (n=504; 17.8%) rispetto al placebo (n=600; 21.1%) con un HR=0.82 (IC 95% 0.73-0.93, p=0.0001).

Dopo un follow-up di 3 anni la differenza assoluta degli eventi tra i due gruppi era di 3.4 (IC 95% 0.6-6.2), mentre l'NNT è risultato pari a 29 (IC 95%, 16-166).

SICUREZZA:

L'incidenza degli eventi avversi è risultata simile nei due gruppi (87%). L'iperkaliemia è stata riportata nel 18% dei pazienti in trattamento con il farmaco sperimentale rispetto al 9% dei pazienti trattati con placebo.

Conclusione degli autori



Nei pazienti con DM di tipo 2 con MRC, Finerenone ha ridotto in maniera significativa il rischio di progressione di danno renale e di eventi cardiovascolari rispetto al placebo.

Commenti ai risultati

Punti di forza



1. Cecità

Viene garantita sia a livello dell'investigators' team, sia a livello di aggiudicazione degli eventi da parte del clinical event committee.

2. Gestione dei pazienti non compliant

In base a quanto correttamente dichiarato, viene condotta un'analisi ITT e successivamente una sensitivity analysis secondo approccio PP (limitata ai pazienti compliant).

3. Drop out

Le perdite al follow up sono state irrilevanti e pari all'1%.

4. Criteri utilizzati nell'inferenza

Qualora unicamente l'endpoint primario avesse soddisfatto il requisito di una $p \leq 0.03333$, ma il key-secondary outcome CV non fosse risultato associato ad una $p \leq 0.01667$, tutti i risultati pertinenti ad outcome diversi, rispetto ai due citati, sarebbero stati considerati esplorative use.

5. Missing data

Sono stati analizzati mediante tipping point analysis che ha confermato la robustezza delle conclusioni del trial.



Punti di debolezza

1. Randomizzazione

La randomizzazione è stata eseguita stratificando l'allocation per Regione, per tipo di albuminuria e per valori di GFR basali, tuttavia gli autori non hanno fornito dettagli circa le modalità di implementazione della randomizzazione e del mascheramento dell'allocation.

2. Completezza del follow-up

La presenza dello sponsor è stata rilevante. Quest'ultimo ha collaborato alla definizione del disegno dello studio, alla stesura degli emendamenti al protocollo, alla supervisione del trial e al controllo dell'adesione al protocollo.

3. L'endpoint primario

Nella definizione dell'endpoint primario gli autori hanno utilizzato parametri di funzionalità renale e morti da causa renale. Nel 99,6% dei casi (ovvero 1.104 pazienti) hanno soddisfatto la definizione di endpoint primario unicamente i disordini della funzionalità renale.

4. L'approccio statistico

Nello studio i dati relativi alla funzionalità renale sono stati raccolti con cadenza quadrimestrale, corrispondenti alle visite di controllo. Tale periodicità non sembrerebbe rispettare la condizione più importante per l'applicazione di un approccio event-time-based.

VS

Autori: Battaglia A.¹, Baviera M.², Joppi R.³

L'effetto del Finerenone nella malattia renale cronica in pazienti affetti da Diabete di Tipo II



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes

Authors: George L. Bakris, M.D., Rajiv Agarwal, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Bertram Pitt, M.D., Luis M. Ruilope, M.D., Peter Rossing, M.D., Peter Kolkhof, Ph.D., Christina Nowack, M.D., Patrick Schloemer, Ph.D., Amer Joseph, M.B., B.S., and Gerasimos Filippatos, M.D., for the FIDELIO-DKD Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published October 23, 2020 | N Engl J Med 2020;383:2219-2229 | DOI: 10.1056/NEJMoa2025845

VOL. 383 NO. 23

Autori: A. Battaglia¹, M. Baviera², R. Joppi³

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

2. Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

Quesito clinico

Il diabete di tipo 2 (DM tipo 2) rappresenta la principale causa di malattia renale cronica (MRC) a livello globale. Nonostante siano disponibili diversi trattamenti raccomandati per il controllo dei fattori di rischio, quali pressione e glicemia, il rischio di progressione del danno renale persiste. Diverse evidenze riportano come esista una correlazione tra l'iperattivazione dei recettori dei mineralcorticoidi e l'insorgenza di disfunzione cardiorenale, conseguente ad infiammazione e fibrosi.

Il Finerenone, un antagonista non steroideo e selettivo del recettore dei mineralcorticoidi, ha mostrato di ridurre il rapporto urinario albumina/creatinina nei pazienti con MRC, in trattamento con un farmaco bloccante il sistema renina-angiotensina, con minori effetti sui livelli serici del potassio rispetto allo spironolattone.

Il Finerenone è efficace nel rallentare la progressione della MRC e ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti DM tipo 2 con MRC avanzata?

Disegno, popolazione, outcome dello studio e follow-up

Nello studio FIDELIO - DKD sono stati inclusi pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con DM tipo 2 e MRC, in trattamento con Ace-inibitore o sartano alla dose massima tollerata.

La MRC è stata definita sulla base di uno dei seguenti due set di criteri:

- albuminuria persistente e moderatamente elevata (rapporto albumina mg/creatinina gr da 30 a < 300), eGFR da 25 a < 60 ml/min/1.73m², storia di retinopatia diabetica;
- albuminuria persistente e severamente elevata (rapporto albumina mg/creatinina gr da 300 a 5.000), eGFR da 25 a < 75 ml /min/1.73m².

I pazienti dovevano avere livelli di potassio serico ≤ 4.8 mmol per litro al basale (fase di *screening*).

FIDELIO - DKD è uno studio clinico di superiorità, multicentrico, di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Sono stati coinvolti 48 centri (Nord America, America Latina, Europa, Asia).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a Finerenone (10 o 20 mg/die in base ai livelli di eGFR) o a placebo.

L'**outcome primario** dello studio era un composito di insufficienza renale, riduzione sostenuta di almeno il 40% di eGFR rispetto al basale per un periodo di almeno quattro settimane o morte per cause renali. L'insufficienza renale è stata definita come malattia renale allo stadio terminale o con valori di eGFR <15 ml per min per 1.73m².

Il trial è stato disegnato per analizzare l'*outcome* primario con un approccio "time-to-event", con *sample size* calcolato su una potenza del 90% e su una riduzione relativa del

di eventi pertinenti all'*endpoint* primario nel gruppo Finerenone rispetto al gruppo placebo.

L'outcome secondario composito, anch'esso valutato con un approccio "*time-to-event*", comprendeva la morte per cause cardiovascolari, infarto e stroke non fatali e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Sono state effettuate visite di *follow-up* a 1 e 4 mesi e, successivamente, ogni quattro mesi fino al termine dello studio. Il *follow-up* medio dello studio è stato di 2,6 anni.

Risultati principali

Caratteristiche della popolazione

In tutto, dal 2015 al 2018, sono stati randomizzati 5.734 pazienti. Nell'analisi sono stati inclusi 5.674 pazienti (2.833 nel braccio Finerenone e 2.841 nel braccio placebo), con 60 persi al *follow-up* (rispettivamente 33 nel gruppo di intervento e 27 in quello di controllo) e non inseriti nell'analisi.

L'età media della popolazione inclusa era di **65.6 anni**, prevalentemente maschi (70%). I pazienti avevano una storia di diabete, in media, di 16 anni; il 52% aveva valori di eGFR compresi tra 25 e 44 ml/min/1.73 m² e l'87% presentava albuminuria \geq 300.

Il 65.7% del campione era in trattamento con sartani, il 34.2% con ACEi, il 74% con statine e il 64% assumeva insulina.

Risultati di efficacia

L'incidenza dell'*outcome* primario composito era significativamente più bassa nel gruppo Finerenone (n= 504; 17,8%) rispetto al gruppo placebo (n= 600 pazienti; 21,1%), con un HR= 0,82 (IC 95% 0,73-0,93, p=0,001).

E' fondamentale sottolineare che i risultati pertinenti all'*endpoint* primario sono sostenuti pressochè esclusivamente da outcome di funzionalità renale non fatali, essendo stati registrati, durante il *follow-up*, solamente quattro decessi per cause renali.

Per l'*end-point* primario composito, dopo un follow-up di tre anni, la differenza assoluta degli eventi tra i due gruppi era di 3,4 (IC 95% 0,6-6,2), mentre l'NNT è risultato pari a 29 (IC 95, 16-166).

Per l'*end-point* primario composito, dopo un follow-up di tre anni, la differenza assoluta degli eventi tra i due gruppi era di 3,4 (IC 95% 0,6-6,2), mentre l'NNT è risultato pari a 29 (IC 95, 16-166).

I pazienti in trattamento con Finerenone hanno avuto un minor rischio di eventi rispetto al placebo anche per quanto riguarda l'*outcome* secondario composito cardiovascolare (HR= 0,76; IC 95% 0,65-0,90, p=0,03).

L'analisi di sensitività ("*on-treatment*") ha confermato i dati dell'analisi principale (ITT).

Risultati di sicurezza

In generale l'incidenza di eventi avversi è risultata simile nei due gruppi (87%). L'iperkaliemia è stata riportata nel 18% dei pazienti in trattamento con il farmaco sperimentale rispetto al 9,0% dei soggetti del braccio placebo, causando interruzione permanente del trattamento nel 2,3% dei trattati con Finerenone e nello 0,9% di coloro che avevano ricevuto il placebo.

I livelli di potassio serico erano più alti nei pazienti trattati con Finerenone rispetto al braccio placebo (>5,5 mmol/L: 21,7% Vs 9,8%; > 6.0 mmol/L: 4,5% Vs 1.4%).

Tra gli eventi avversi che hanno interessato il 5% o più dei pazienti in entrambi i gruppi, è stato segnalato l'edema periferico nel 6,6% dei pazienti nel gruppo sperimentale e nel 10,7% di quelli del gruppo controllo. Una percentuale più bassa di pazienti in trattamento con Finerenone (4,5%) è risultata affetta da polmonite, rispetto a coloro che erano stati inclusi nel gruppo placebo (6,4%).

Conclusioni degli autori

Nei pazienti DM tipo 2 con CKD, Finerenone ha ridotto in maniera significativa il rischio di progressione di danno renale e di eventi cardiovascolari rispetto al placebo.

Finanziamento dello studio

Lo studio è stato finanziato da Bayer.

Commenti ai risultati

Punti di forza



Cecità

La cecità dello studio FIDELIO – DKD è stata garantita sia a livello dell'*investigators' team* (utilizzando pillole di farmaco e di placebo di identiche dimensioni, forma e colore), sia a livello di aggiudicazione degli eventi da parte del *clinical event committee* (CEC).

Gestione del paziente non compliant

La percentuale di mancata *compliance* al trattamento è risultata pari al 29% nel gruppo di intervento e al 28,2% nel gruppo di controllo. Nel protocollo gli autori dichiarano - correttamente - che l'analisi è stata condotta in base ad un approccio ITT (ossia applicandola a tutti i pazienti randomizzati a ciascuno dei due bracci). In ogni caso, è stata condotta una *sensitivity analysis*, utilizzando un approccio PP (=per protocol, ossia limitata ai pazienti *compliant*) che ha confermato la robustezza dei risultati primari.

Drop out

Le perdite al *follow-up* sono state irrilevanti, e pari all'1%

$[(2866-2833) + (2868-2841)] / 5734 = 0.0104639$.

Criteria utilizzati nell'inferenza

Nell'interpretazione dei risultati primari e secondari, e nell'esecuzione delle indagini *ad interim*, gli autori hanno utilizzato procedure atte ad aggiustare il livello di confidenza per analisi multiple, condotte sullo stesso campione (procedura Bonferroni-Holm).

In base a quanto stabilito nel protocollo dello studio, il livello di confidenza abituale (95% con una $p < 0,05$) avrebbe potuto essere applicato ai risultati pertinenti (a) al *key-secondary outcome CV*, solamente se i risultati relativi all'endpoint primario avessero prodotto una $p \leq 0,03333$; b) ai risultati pertinenti ad *outcome* diversi, rispetto all'*outcome* primario e al *key-secondary outcome CV*, solamente nel caso in cui i risultati dell'endpoint primario avessero presentato una $p \leq 0,03333$ e quelli del *key-secondary outcome CV* fossero risultati associati ad una $p \leq 0.01667$.

Qualora unicamente l'endpoint primario avesse soddisfatto il requisito di una $p \leq 0.03333$, ma il *key-secondary outcome CV* non fosse risultato associato ad una $p \leq 0.01667$, tutti i risultati pertinenti ad *outcome* diversi, rispetto ai due citati, sarebbero stati considerati esplorative use (senza quindi applicare alcuna inferenza).

Pertanto, poiché al *key - endpoint* secondario CV è risultata associata una $p = 0,03$, sebbene per l'endpoint primario sia stata rilevata una $p < 0.001$, gli autori hanno applicato approcci inferenziali unicamente all'endpoint primario e al *key-secondary endpoint CV*, interpretando, correttamente, i relativi risultati come "significativi" al livello abituale di "p", ovvero **0,05**.

Gestione dei missing data

Gli autori hanno gestito e analizzato i *missing data* attraverso la *tipping point analysis*. Tale approccio prevede di imputare i dati mancanti in diversi scenari coerenti con l'effetto del trattamento, allo scopo di identificare quello corrispondente al così detto "punto critico", in cui l'effetto del trattamento nei soggetti con dati *missing* annullerebbe la significatività del trattamento indagato. Nel caso dello studio FIDELIO - DKD, il risultato di questa analisi ha confermato la robustezza delle conclusioni del *trial*.

Punti di debolezza



Randomizzazione

La randomizzazione è stata eseguita stratificando l'*allocation* per Regione, per tipo di albuminuria e per valori di GFR basali, tuttavia gli autori non hanno fornito dettagli

circa le modalità di implementazione della randomizzazione e del mascheramento dell'*allocation*.

Ruolo dello sponsor

La presenza dello sponsor (Bayer) è stata rilevante. Infatti, quest'ultimo ha collaborato, assieme al gruppo di progetto, alla definizione del disegno dello studio, alla stesura degli emendamenti al protocollo, alla supervisione del *trial* e al controllo dell'adesione al protocollo.

Infine, lo sponsor ha condotto tutte le analisi, mentre tutti gli autori hanno avuto accesso ai dati raccolti e hanno contribuito alla loro interpretazione.

L'endpoint primario

Nella definizione dell'endpoint primario gli autori hanno utilizzato parametri di funzionalità renale e morti da causa renale. Nell'appendice supplementare gli autori si soffermano a lungo sulla classificazione delle cause di morte, tuttavia non descrivono in che modo il dato del decesso fosse stato recepito per essere inviato all'attenzione del CEC.

Per essere classificato come morte renale un decesso doveva essere caratterizzato dalla assenza di altre cause plausibili di morte e dal fatto che il paziente - pur in presenza di indicazioni al trapianto - non fosse stato sottoposto a trapianto renale. Complessivamente solo quattro decessi (due per braccio), sulle 463 morti registrate nel *trial*, sono rientrate in questa definizione.

Pertanto, nel 99,6% dei casi (ovvero 1.104 pazienti) hanno soddisfatto la definizione di endpoint primario unicamente i disordini della funzionalità renale.

Questo aspetto è importante.

L'approccio statistico

Nello studio FIDELIO-DKD i dati relativi alla funzionalità renale (la componente principale che ha "trascinato" il raggiungimento della significatività dell'efficacia di finerenone) sono stati raccolti con cadenza quadrimestrale, corrispondenti alle visite di controllo. Tale periodicità non sembrerebbe rispettare la condizione più importante per l'applicazione di un approccio *event-time-based*, ovvero quella di una variabile tempo che assomigli il più possibile ad una variabile continua. Pertanto, gli autori del presente approfondimento si sono chiesti se non fosse stato più appropriato utilizzare con un approccio *discrete-time-event-story analysis* (ad es: *logit hazard, complementary log-log hazard models*) [1,2,3].

Bibliografia:

1. Singer JD, Willett JB. (1991). Modeling the days of our lives: Using survival analysis when designing and analyzing longitudinal studies of duration and the timing of events. *Psychological Bulletin*, 110(2), 268-290.
2. Singer JD, Willett JB. (1993). It's about time: Using discrete-time survival analysis to study duration and the timing of events. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 18(2), 155-195.
3. Singer JD, Willett JB. (2003). *Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling change and event occurrence*. Oxford University Press.

TEZPELUMAB

UN FARMACO PER IL TRATTAMENTO DELL'ASMA

R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

Revisori:

M. Font, Farmacista e collaboratrice di InfoFarma

dr. Claudio Micheletto, MD, FCCP Direttore UOC di Pneumologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata



TEZSPIRE® 1 siringa pre-riempita SC 110 mg/ml 1,91 ml 210 mg

PREZZO: €1.747,91

TITOLARE AIC: Astrazeneca AB

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: A [GU Serie Generale n.42 del 20-02-2024]

REGIME DI FORNITURA: RRL – Ricetta Ripetibile Limitativa - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (pneumologo, allergologo, immunologo, pediatra)

DATA AUTORIZZAZIONE EUROPEA: 21/07/2022

DATA AIC IN ITALIA: 08/04/2023 [GU Serie Generale n.83 del 07/04/2023]

INDICAZIONE: Tezpire è indicato come trattamento aggiuntivo di mantenimento in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni con asma severa che non sono adeguatamente controllati nonostante alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

POSOLOGIA: Adulti e adolescenti (**età pari o superiore ai 12 anni**): la dose raccomandata è di 210 mg di tezepelumab tramite iniezione sottocutanea ogni 4 settimane.

Background

Il *National Asthma and Education and Prevention Panel Expert Panel Report 3* (NAEPPR3) definisce l'asma come "una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree nella quale giocano un ruolo molte cellule ed elementi cellulari, in particolare mastociti, eosinofili, neutrofilii, linfociti T, macrofagi e cellule epiteliali. Negli individui predisposti, questa infiammazione causa episodi ricorrenti di tosse (in particolare di notte o al mattino presto), respiro sibilante, mancanza di respiro e costrizione toracica. Questi episodi sono solitamente associati a un'ostruzione diffusa ma variabile del flusso aereo, spesso reversibile spontaneamente o con il trattamento". Negli ultimi decenni si è verificato un aumento del numero di pazienti affetti da asma nella popolazione italiana. A causa dell'elevata variabilità geografica e climatica, la prevalenza di asma non è omogenea sul territorio nazionale ed è compresa tra l'**8,1%** (Pavia) e il **12,3%** (Sassari).

Le cause dell'asma sono infatti multifattoriali, combinando elementi genetici e ambientali. Una predisposizione genetica può aumentare la probabilità di sviluppare l'asma, soprattutto se c'è una storia familiare. Fattori ambientali, come l'esposizione a inquinanti atmosferici, fumo di tabacco, allergeni (polline, peli di animali, acari della polvere) e infezioni respiratorie, possono scatenare o aggravare i sintomi asmatici. Dal momento che alla base dell'asma c'è un processo infiammatorio, la terapia medica mira a tenere sotto controllo l'infiammazione, alleviando al contempo i sintomi che ne derivano. Il trattamento farmacologico di prima linea per l'asma è rappresentato dai corticosteroidi inalatori, come il beclometasone, il budesonide e il fluticasone che riducono l'infiammazione delle vie aeree con minori effetti collaterali sistemici rispetto ai corticosteroidi orali, i quali vengono utilizzati per brevi periodi in caso di esacerbazioni severe.

Possono inoltre associarsi farmaci broncodilatatori, che permettono di controllare meglio i sintomi sia durante la giornata, come terapia di fondo, sia in caso di un attacco asmatico, come farmaco al bisogno.

Altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma comprendono i modificatori dei leucotrieni, come il montelukast e lo zafirlukast, che bloccano l'azione dei leucotrieni, mediatori chimici che contribuiscono all'infiammazione e alla broncoostrizione. Questi ultimi sono utilizzati come terapia aggiuntiva nei pazienti con asma persistente che non rispondono adeguatamente ai corticosteroidi inalatori. La maggior parte dei pazienti presenta un ottimo controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni con una corretta terapia inalatoria. Con asma grave, anche conosciuta come asma severa, si intende quella forma di asma bronchiale che non risponde alla terapia steroidea ad alto dosaggio. È una patologia che compromette la qualità della vita di chi ne soffre, con instabilità dei sintomi e, spesso, riacutizzazioni che possono necessitare il ricorso alla terapia steroidea sistemica. A essere interessate da asma grave sono tra il **3,5%** e il **10%** delle persone asmatiche, ma grazie alla presa in carico multidisciplinare e alle terapie biologiche monoclonali, si può oggi avere un buon controllo dei sintomi e una quotidianità normale.

Per il trattamento dell'asma grave sono attualmente disponibili diversi anticorpi monoclonali. Questi includono:

- **Omalizumab**: un anticorpo monoclonale che si lega all'immunoglobulina E (IgE), impedendo la sua interazione con i recettori sui mastociti e basofili, riducendo così la risposta allergica. È indicato per pazienti con asma allergico persistente moderato-grave.
- **Mepolizumab**: un anticorpo monoclonale che inibisce l'interleuchina-5 (IL-5), una citochina coinvolta nella crescita e attivazione degli eosinofili. È utilizzato per il trattamento dell'asma eosinofilo grave.
- **Benralizumab**: un anticorpo monoclonale che si lega al recettore alfa dell'IL-5, portando alla deplezione degli eosinofili attraverso l'induzione della citotossicità cellulare dipendente da anticorpi. È indicato per l'asma eosinofilo grave.

Un nuovo approccio è costituito da **Tezepelumab**, che inibisce l'azione della linfopoietina timica stromale (TSLP), una citochina epiteliale chiave nel processo infiammatorio dell'asma.

Efficacia clinica



L'efficacia di Tezepelumab negli adulti e negli adolescenti con asma grave e incontrollata è stata valutata mediante lo studio NAVIGATOR, uno studio di Fase 3, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (**NCT03347279**).

Complessivamente, 1.061 pazienti sono stati randomizzati: 529 sono stati randomizzati a ricevere tezepelumab [210 mg] e 532 a ricevere placebo.

Dopo uno screening di 5-6 settimane e un periodo di *run-in*, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati in modo casuale in un rapporto 1:1 per ricevere la dose di 210 mg di tezepelumab o placebo per via sottocutanea ogni 4 settimane per 52 settimane. Alla settimana 52, i pazienti sono entrati in un periodo di follow-up post-trattamento di 12 settimane o nello studio di follow-up a lungo termine (**NCT03706079**).

I pazienti avevano un'età compresa tra 12 e 80 anni con asma diagnosticata dal medico, e avevano ricevuto glucocorticoidi inalatori a dosi medie o alte (dose giornaliera di ≥ 500 μg di propionato di fluticasone o equivalente) per almeno 12 mesi prima della selezione e almeno un farmaco di controllo aggiuntivo, con o senza glucocorticoidi orali, per almeno 3 mesi prima della data del consenso informato. L'asma diagnosticata dal medico doveva essere documentata almeno 12 mesi prima dello screening. Il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) pre-broncodilatatore del mattino doveva essere inferiore all'80% del valore normale previsto (<90% per i pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni) durante il periodo di *run-in*. La reversibilità del FEV1 post-broncodilatatore (salbutamolo) doveva essere di almeno il 12% e di almeno 200 ml, documentata nei 12 mesi precedenti lo screening o durante il periodo di *run-in*. I pazienti dovevano aver avuto almeno due riacutizzazioni dell'asma (definite ai fini dell'idoneità allo studio e delle misure degli endpoint come un peggioramento dei sintomi dell'asma che ha portato al ricovero ospedaliero, una visita al pronto soccorso che ha comportato l'uso di glucocorticoidi sistemici per ≥ 3 giorni consecutivi, o l'uso di glucocorticoidi sistemici per ≥ 3 giorni consecutivi) nei 12 mesi precedenti la data del consenso informato. I pazienti che avevano ricevuto trattamenti biologici commercializzati o non sperimentali potevano partecipare allo studio se l'ultima dose era stata assunta più di 4 mesi, o più di cinque emivite, prima della selezione (a seconda di quale fosse il periodo più lungo).

L'**endpoint primario** era il tasso annualizzato di riacutizzazioni dell'asma durante il periodo di trattamento di 52 settimane nella popolazione complessiva. Questo endpoint è stato valutato anche nei pazienti con un conteggio basale degli eosinofili nel sangue inferiore a 300 cellule per microlitro. Questi pazienti attualmente non sono trattabili con gli anticorpi monoclonali precedentemente autorizzati.

Gli **endpoint secondari chiave** erano il cambiamento rispetto al basale del FEV1 pre-broncodilatatore (differenza clinicamente importante minima [MCID], 0,1 litri), il punteggio del Questionario di Controllo dell'Asma-6 (ACQ-6) (intervallo, 0 [nessuna compromissione] a 6 [massima compromissione]; MCID, 0,5 punti), il punteggio

complessivo del Questionario di Qualità della Vita per l'Asma (standardizzato) per pazienti di età pari o superiore a 12 anni (AQLQ[S]+12) (intervallo, 1 [massima compromissione] a 7 [nessuna compromissione]; MCID, 0,5 punti), e il punteggio medio settimanale del Diario dei Sintomi dell'Asma (ASD) (intervallo, 0 [nessun sintomo] a 4 [sintomi peggiori possibili]; MCID, 0,5 punti). Nella popolazione complessiva, il trattamento con tezepelumab ha comportato un tasso annualizzato di riacutizzazioni dell'asma di 0,93 (intervallo di confidenza [CI] del 95%, 0,80 - 1,07), rispetto a 2,10 (CI del 95%, 1,84 - 2,39) nel gruppo placebo (RR, 0,44; CI del 95%, 0,37 - 0,53; P<0,001). Nei pazienti con un conteggio degli eosinofili nel sangue inferiore a 300 cellule per microlitro, il tasso annualizzato di riacutizzazioni dell'asma è stato di **1,02** (CI del 95%, 0,84 - 1,23) nel gruppo tezepelumab e **1,73** (CI del 95%, 1,46 - 2,05) nel gruppo placebo (RR, 0,59; CI del 95%, 0,46 - 0,75; P<0,001).

Tezepelumab presenta una efficacia più evidente nel gruppo dei pazienti eosinofili, in particolare analizzando il gruppo con eosinofili >300 cell/mcl si è verificato una riduzione delle riacutizzazioni >70% rispetto all'anno pre-trattamento. In coloro che presentavano una eosinofilia <300 cell/mcl al basale, la riduzione delle riacutizzazioni è risultata del 41%. L'effetto si conferma legato all'eosinofilia, ma presenta una buona efficacia nei non eosinofili, caratterizzati da una flogosi che ricorda quella della BPCO, che attualmente non sono trattabili con nessun biologico. I risultati relativi all'*endpoint* primario sono riassunti in **Tabella 1**. I risultati dei principali *endpoint* secondari sono stati riassunti nella **Tabella 2** e sono relativi al cambiamento alla settimana 52 rispetto al basale. I miglioramenti sono stati osservati dalla prima valutazione post-basale e sono stati mantenuti durante tutto il periodo di trattamento.

Tabella 1: Risultati relativi all'endpoint primario.

Sottogruppo	Tezepelumab	Placebo
<i>n. Pazienti/Tasso annualizzato delle riacutizzazioni dell'asma</i>		
Totale	529/ 0.93 CI del 95%, 0,80 - 1,07	532/ 2.10 CI del 95%, 1,84 - 2,39
Rate Ratio, 0,44 ; CI del 95%, 0,37 - 0,53; P<0,001		
Conta degli eosinofili al basale (cellule/μl)		
<300	309/ 1.02 CI del 95%, 0,84 - 1,23	309/ 1.73 CI del 95%, 1,46 - 2,05
Rate Ratio, 0,59 ; CI del 95%, 0,46 - 0,75; P<0,001		

Tabella 2. Risultati relativi agli endpoint secondari principali.

Endpoint secondari	Tezepelumab (n. 529)	Placebo (n.532)
Cambiamento rispetto al basale del FEV1 pre-broncodilatatore	0.23	0.09
Differenza, 0,13 litri ; intervallo di confidenza [CI] del 95%, 0,08 - 0,18; P<0,001 Differenza clinicamente importante minima = 0,1 litri		
Cambiamento rispetto al basale nel punteggio ACQ-6	-1.55	-1.22
Differenza, -0,33 ; CI del 95%, -0,46 - -0,20; P<0,001 Differenza clinicamente importante minima = 0,5 punti		
Cambiamento rispetto al basale nel punteggio AQLQ(S)+12	1.49	1.15
Differenza, 0,34 ; CI del 95%, 0,20 - 0,47; P<0,001 Differenza clinicamente importante minima = 0,5 punti		
Cambiamento rispetto al basale nel punteggio ASD	-0.71	-0.59
Differenza, -0,12 ; CI del 95%, -0,19 - -0,04; P=0,002 Differenza clinicamente importante minima = 0,5 punti		

Sicurezza



Nello studio NAVIGATOR, il 77,1% dei pazienti nel gruppo Tezepelumab e l'80,8% dei pazienti nel gruppo placebo ha manifestato eventi avversi (adverse events, AE) e il 9,8% e 13,7%, rispettivamente, eventi avversi gravi (*serious adverse events*, SAE). La percentuale di pazienti che ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi (*drop-out*) è del 2,1% nel gruppo trattato con Tezepelumab e 3,6% nel gruppo placebo.

Gli eventi avversi riscontrati più frequentemente sono nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, cefalea e asma, osservati più frequentemente nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato con Tezepelumab.

Gli eventi avversi gravi che si sono manifestati con maggiore

frequenza sono disturbi respiratori, toracici e mediastinici, riscontrati maggiormente nel gruppo placebo, e infezioni gravi, riscontrate con incidenza simile nel gruppo placebo e nel gruppo trattato con Tezepelumab.

Sono stati riportati due decessi durante il periodo di studio, uno a causa di scompenso cardiaco e l'altro per cause sconosciute; entrambi appartenevano al gruppo placebo.

Il 4,9% dei pazienti nel gruppo Tezepelumab e l'8,3% dei pazienti nel gruppo placebo erano positivi ad anticorpi contro il farmaco, mentre anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati in un paziente in ogni gruppo. I risultati relativi ai dati di sicurezza sono riassunti in **Tabella 3**.

Tabella 3. Risultati di sicurezza di Tezepelumab nello studio pivotal NAVIGATOR.

Eventi avversi	Tezepelumab (n. 528)	Placebo (n.531)
AEs	407 (77,1%)	429 (80,8%)
AEs più comuni		
<ul style="list-style-type: none"> • Nasofaringite • Infezione delle vie respiratorie superiori • Cefalea • Asma • Bronchite • Bronchite batterica • Ipertensione • Infezione delle vie urinarie • Dolore alla schiena 	<ul style="list-style-type: none"> • 113 (2,4%) • 59 (11,2%) • 43 (8,1%) • 27 (5,1%) • 25 (4,7%) • 24 (4,5%) • 23 (4,4%) • 22 (4,2%) • 21 (4,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 114 (21,5%) • 87 (16,4%) • 45 (8,5%) • 59 (11,1%) • 33 (6,2%) • 17 (3,2%) • 22 (4,1%) • 22 (4,1%) • 15 (2,8%)
SAEs	52 (9,8%)	73 (13,7%)
SAEs più comuni		
<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi respiratori, toracici e mediastinali • Infezioni e infestazioni • Neoplasie benigne, maligne e non specificate • Disturbi gastrointestinali • Disturbi del sistema nervoso • Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo • Lesioni, avvelenamenti e complicazioni procedurali • Disturbi del metabolismo e della nutrizione 	<ul style="list-style-type: none"> • 14 (2,7%) • 13 (2,5%) • 5 (0,9%) • 4 (0,8%) • 3 (0,6%) • 5 (0,9%) • 7 (1,3%) • 0 	<ul style="list-style-type: none"> • 43 (8,1%) • 13 (2,4%) • 5 (0,9%) • 5 (0,9%) • 5 (0,9%) • 3 (0,6%) • 4 (0,8%) • 4 (0,8%)
Drop-out dovuti ad AEs	11 (2,1%)	19 (3,6%)
Decessi	0	2 (0,4%)
Anticorpi anti-tezepelumab	26 (4,9%)	44 (8,3%)

In conclusione

Tezepelumab ha **ridotto significativamente** le riacutizzazioni in adulti e adolescenti con asma grave e non controllata, inclusi, in maniera minore, quelli con bassi livelli di eosinofili nel sangue.

Attualmente TEZSPIRE® è un farmaco sottoposto a monitoraggio addizionale, per poter permettere una veloce identificazione di eventuali nuove informazioni di sicurezza.

Visto dagli altri:

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC):

Tezepelumab è raccomandato come trattamento aggiuntivo di mantenimento in adulti e adolescenti di **età pari o superiore a 12 anni** con asma severa che non sono adeguatamente controllati nonostante alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria più un altro medicinale per il trattamento di mantenimento.

Restrizione del SMC: in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che:

- Hanno manifestato almeno tre esacerbazioni nell'anno precedente e non stanno ricevendo un trattamento di mantenimento con corticosteroidi orali;
- oppure
- Hanno una concentrazione di eosinofili nel sangue **≥150 cellule/microlitro** e stanno ricevendo un trattamento di mantenimento con corticosteroidi orali.

Bibliografia:

Gallery:

<https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>

Gazette:

GU Serie Generale n.83 del 07/04/2023
GU Serie Generale n.42 del 20-02-2024

EMA:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>

RCP:

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto TEZSPIRE®

Studio Pivotal NAVIGATOR:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034975#supplementary-materials>

National Asthma Education and Prevention Program (2007) Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report. J Allergy Clin Immunol 120(5 Suppl):S94-S138

Andrew Menzies-Gow, M.D. et al., "Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma", Published May 12, 2021, N Engl J Med 2021;384:1800-1809, DOI: 10.1056/NEJMoa2034975

<https://ginasma.it/wp-content/uploads/2024/08/2-epidemiologia-e-impatto-socio-economico-2024.pdf>

<https://www.epicentro.iss.it/asma/epidemiologia>

<https://ginasma.it/>

https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf

<https://ginasthma.org/severeasthma/>

SMC:

<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7758/tezpelumab-tezspire-final-july-2023-amended-020823-for-website.pdf>

Impatto della Riforma della Legislazione Farmaceutica sulla normativa dei farmaci orfani

*M. Mantoan - Direzione Farmaceutico, Protesica, Dispositivi Medici, Regione del Veneto
 Revisore: Roberta Joppi - Direttore UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS9*



Come cambia la legislazione farmaceutica per i farmaci orfani:

- **Integrazione delle disposizioni:** le nuove disposizioni sui farmaci orfani saranno integrate nella regolamentazione generale, semplificando le procedure;
- **Criteri di designazione:** i criteri per ottenere la designazione di farmaco orfano rimangono in gran parte invariati, ma la definizione di "beneficio significativo" è stata leggermente modificata;
- **Protezione dei dati:** è stato proposto un periodo minimo di protezione dei dati di 7 anni e mezzo;
- **Protezione di Mercato:** con l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, si avrà un'estensione di due anni della protezione di mercato, durante i quali non potranno essere commercializzate versioni generiche, ibride o biosimilari. Sono previste ulteriori estensioni del periodo di protezione dei dati al verificarsi di determinati eventi.

Il periodo di esclusività di mercato potrebbe arrivare fino a 11 anni per i medicinali orfani che trattano malattie rare e rispondono a un'esigenza medica non ancora colmata.

Si stima che le malattie rare coinvolgano quasi 30 milioni di individui all'interno dell'Unione Europea. Questa situazione, aggravata dalla scarsità di trattamenti disponibili e facilmente reperibili, costituisce una sfida importante per il sistema sanitario pubblico.

L'introduzione del Regolamento Europeo (CE) 141/2000 ha rappresentato un punto di svolta significativo per il mercato dei medicinali destinati a malattie rare, incentivando notevolmente le aziende farmaceutiche verso la ricerca e lo sviluppo di farmaci orfani. L'impatto è stato sicuramente tangibile visto che dal momento della sua applicazione, si è registrato un incremento esponenziale nel numero di farmaci orfani che hanno ottenuto l'approvazione nell'Unione Europea, con un totale di 180 medicinali autorizzati nel periodo che va dal 2002 al 2023. Per contro, permane un'incertezza riguardo al fatto che i nuovi farmaci rappresentino un'opzione terapeutica più efficace rispetto ai trattamenti preesistenti. Il riconoscimento come farmaco orfano implica una presunta superiorità terapeutica rispetto al trattamento standard, benché non sia richiesta una dimostrazione concreta di tale vantaggio. L'assegnazione dello status di farmaco orfano da parte dell'EMA, che comporta vantaggi economici per le aziende, è subordinata al rispetto dei criteri di rarità e gravità della patologia, nonché alla dimostrazione di un beneficio rispetto alle terapie esistenti. Tuttavia, i parametri per valutare tale beneficio sono spesso opachi, sollevando interrogativi sulla reale superiorità attribuita.

Questo fattore incide anche sul costo finale dei farmaci. Negli ultimi anni, le aziende hanno imposto prezzi maggiorati, giustificati dal presunto maggiore beneficio terapeutico garantito dallo status di farmaco orfano, e anche perché le agenzie di HTA tendono a richiedere un livello di evidenza inferiore per l'approvazione dei farmaci. La carenza di prove concrete si riflette altresì nei livelli di rimborso dei paesi dell'UE, come l'Italia, che presenta uno dei tassi di rimborso più contenuti (50-60%), a causa del sistema di HTA adottato per le valutazioni. Questa situazione non solo genera disparità nell'accesso ai trattamenti tra i paesi membri, ma priva anche i pazienti di cure potenzialmente valide. Infatti, alcuni farmaci, pur non raggiungendo le soglie di costi-efficacia richieste, potrebbero offrire un reale vantaggio terapeutico, ma mancano di prove concrete a supporto. La riforma normativa nel settore farmaceutico, iniziativa dell'EMA datata 16 aprile 2023, mira a implementare trasformazioni significative nella legislazione europea dei medicinali. Queste modifiche, parte di un insieme di interventi molto attesi, hanno l'obiettivo di risolvere le lacune attuali riguardanti i farmaci orfani, come precedentemente menzionato. Il fulcro della proposta è l'abrogazione del Regolamento Europeo (CE) 141/2000, che, nonostante abbia favorito l'approvazione di numerosi farmaci orfani, non affronta questioni quali la variabilità nell'accesso ai trattamenti tra gli stati membri, le necessità mediche insoddisfatte, la mancanza di incentivi adeguati per l'innovazione e gli eccessivi oneri amministrativi per le

imprese. Gli scopi principali della riforma includono la promozione della cooperazione tra gli stati membri e l'Unione Europea per armonizzare l'accesso alle cure, accrescere la trasparenza dei prezzi e introdurre sistemi di monitoraggio efficaci per valutare l'impatto delle misure introdotte.

La proposta avanzata dall'EMA suggerisce di integrare le disposizioni relative ai farmaci orfani e pediatrici all'interno della normativa generale, introducendo cambiamenti sostanziali che assicurino ai pazienti con malattie rare l'accesso a terapie di qualità. L'obiettivo è concentrarsi su tre aspetti chiave: l'adeguamento del periodo di esclusività, la semplificazione dei processi di autorizzazione e la diminuzione dei costi di sviluppo.

La questione dell'adeguamento del periodo di esclusività ha suscitato ampio dibattito e posizioni ferme sia da parte delle aziende farmaceutiche che da alcuni stati membri. Nonostante le controversie, sono state avanzate proposte di modifica anche per i farmaci orfani. L'EMA ha suggerito un periodo di esclusività di durata variabile (10, 9 o 5 anni) a seconda del tipo di farmaco, con la possibilità di estendere tale periodo di un ulteriore anno. Queste estensioni sarebbero concesse in base alla disponibilità del farmaco nei vari stati membri e a patto che il medicinale soddisfi un'esigenza terapeutica non ancora colmata o rappresenti una Nuova Entità Terapeutica.

La discussione del marzo 2024 al Parlamento Europeo ha portato a una revisione sostanziale della proposta iniziale dell'EMA, con particolare enfasi sulla durata della protezione dei dati.

La revisione prevede un periodo minimo di protezione dei dati di 7 anni e mezzo, più un biennio di protezione commerciale post-autorizzazione, durante il quale non è consentita la commercializzazione di prodotti generici,

ibridi o biosimilari. Sono stati inoltre introdotti periodi aggiuntivi di protezione dei dati, attivabili sotto specifiche condizioni:

- **+1** anno se il farmaco soddisfa un bisogno medico non ancora colmato;
- **+6** mesi se il farmaco è oggetto di studi clinici comparativi;
- **+6** mesi se la maggior parte della ricerca e sviluppo è stata effettuata all'interno dell'Unione Europea.

In aggiunta, si propone un'estensione un tantum di 12 mesi della protezione commerciale per quei prodotti che ricevono l'autorizzazione per una nuova indicazione terapeutica, potenzialmente estendendo il periodo di esclusività di mercato fino a un massimo di 11 anni per i farmaci orfani.

Durante la sessione del 10 aprile 2024, il Parlamento Europeo ha dato il primo via libera alla Riforma della Legislazione Farmaceutica, includendo le modifiche discusse a marzo.

Sebbene i criteri per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano siano rimasti invariati, si è assistito a un aggiustamento nella definizione di 'beneficio significativo'.

Ora, per soddisfare i criteri aggiornati, un farmaco orfano deve non solo mirare a una patologia rara e grave, ma deve anche dimostrare un vantaggio clinico rispetto alle terapie preesistenti.

Il processo amministrativo procederà ora con il Consiglio dell'Unione Europea, che si prevede inizierà le negoziazioni con gli stati membri dopo l'insediamento del nuovo Parlamento Europeo. L'approvazione finale della riforma è prevista nei mesi a venire.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

I punti fondamentali della proposta EMA per i farmaci orfani:

- **Rafforzamento del sistema degli incentivi destinati alle aziende per stimolare la ricerca di nuovi medicinali;**
- **Facilitazione dell'ingresso sul mercato per i farmaci generici e biosimilari, attraverso un ampliamento dell'esenzione Bolar;**
- **Misure per la semplificazione dei procedimenti amministrativi per l'ottenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio, riducendone contestualmente i costi;**
- **Aumento della trasparenza in materia di finanziamenti pubblici, tra le proposte la pubblicazione di un documento riepilogativo dei finanziamenti ricevuto al momento della richiesta di AIC;**
- **Includere nella legislazione modifiche volta a rispondere alle tematiche di attualità, come l'irreperibilità dei farmaci e il miglioramento della sostenibilità ambientale.**

Bibliografia:

Kranz P, McGauran N, Banzi R, Ünal C, Lotz F, Kaiser T. Reforming EU and national orphan drug regulations to improve outcomes for patients with rare diseases. *BMJ*. 2023 May 9;381:e072796. doi: 10.1136/bmj-2022-072796. PMID: 37160303.

Sitografia:

https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/ip_23_1843

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en?prefLang=it&etran=it

La tecnologia del gene-editing: il CRISPR-Cas9

L. Bozzini - Farmacista, fondatore della rivista Dialogo sui Farmaci e collaboratore di InfoFarma

R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

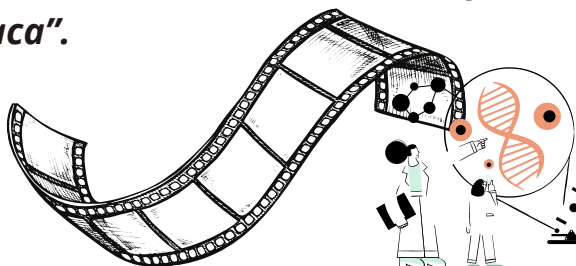
B. Starinieri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

Revisore: M. Font - Farmacista e collaboratrice di InfoFarma



Gene-editing è una tecnologia in grado di modificare con precisione la sequenza del genoma per indurvi inclusioni, delezioni o sostituzioni delle sue basi. Probabilmente siamo di fronte alla più grande scoperta dell'era moderna in campo biologico, ma anche a profonde questioni etiche.

“In un futuro non troppo lontano, il nostro DNA determinerà tutto di noi. Una minuscola goccia di sangue, di saliva, un capello decideranno che lavoro potrai fare, chi potrai sposare, quali risultati potrai raggiungere. In una società in cui il successo viene determinato dalla genetica e i cui membri vengono divisi per gradi di perfezione, l'unica soluzione che resta è nascondere la propria identità. Ma in un posto in cui puoi essere rintracciato attraverso una cellula di una parte qualunque del tuo corpo, come ti nascondi se ciascuno di noi perde 500 milioni di cellule al giorno? Benvenuti a Gattaca”.

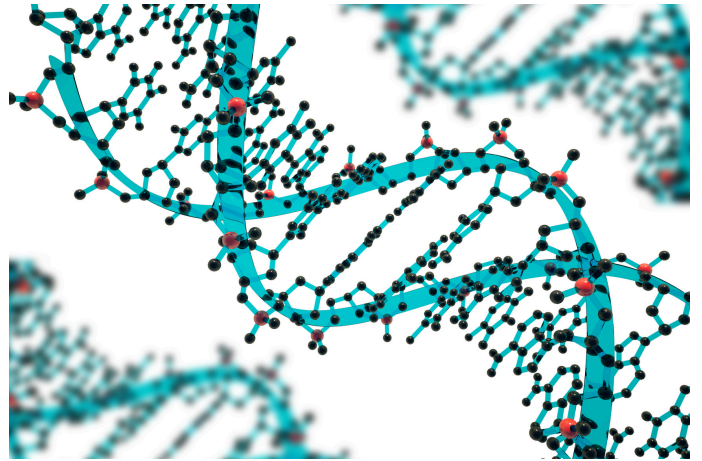


Iniziava così il film di fantascienza **Gattaca - La porta dell'universo**, in cui il regista Andrew Niccol nel 1997 immaginava il futuro dell'umanità in un pianeta in cui tutti gli aspetti della vita umana erano regolati dalla genetica...

Nel giugno 2012 furono pubblicati su Science i **risultati di una sperimentazione in vitro su geni batterici**, condotta da Jennifer Doudna e collaboratori, dal titolo **“A programmable dual RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity”**. Tanto in ambito scientifico che laico, l'articolo risultò poco attrattivo, tant'è vero che, nelle settimane successive, non ebbe alcuna eco. Lungi da essere un misterioso ritrovamento, la scoperta indicava un nuovo metodo di editing genomico, in grado di rendere possibile la modifica del DNA, anche quello dei geni umani. Gli autori dell'articolo, alla sua pubblicazione, avevano tuttavia la consapevolezza che era come avere sparato il via dei 100 metri in una finale olimpica. In appena poco più di

un decennio, il gene-editing è diventata una delle invenzioni più celebri della biologia moderna che sta rapidamente cambiando il modo in cui i ricercatori studiano le malattie, le vulnerabilità nascoste delle cellule tumorali, la possibilità di modificare i geni che causano malattie ereditarie, e molto altro in vari campi delle scienze animali e vegetali. La nuova tecnica ha sollevato anche profonde questioni etiche riguardanti le modificazioni del DNA umano. Gene-editing ha avuto un impatto così rapido in campo scientifico che Emmanuelle Charpentier biochimica francese, e la collega statunitense Jennifer Doudna, hanno vinto il Nobel 2020 per la chimica. Il comitato del premio ha salutato lo studio del 2012 come "un esperimento epocale".

BREVI CENNI DI BIOLOGIA (PER SPIEGARE GENE-EDITING)



Il **genoma** è il complesso del patrimonio genetico (totalità dei geni) che caratterizza ogni organismo vivente. I **geni** sono le **unità funzionali del genoma responsabili della trasmissione dei caratteri ereditari**. Sono costituiti da sequenze variabili di DNA, un acido nucleico costituito da serie di molecole dette nucleotidi o basi, vere e proprie lettere di un codice che, interagendo tra loro, formano una doppia elica. Il DNA contiene le informazioni necessarie alla formazione e omeostasi degli esseri viventi attraverso la biosintesi di RNA e proteine. I **nucleotidi** o **basi** sono **le molecole organiche che compongono gli acidi nucleici DNA e RNA**.

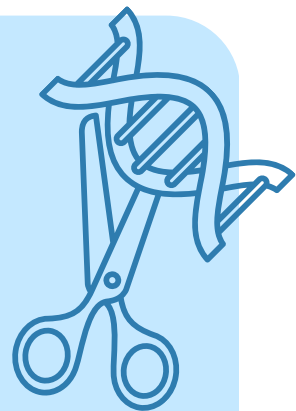
Il **cromosoma** è la **struttura in cui, durante il processo riproduttivo della cellula, ciascuna unità funzionale di DNA, dopo essersi duplicata, si compatta associandosi a specifiche proteine ed è trasmessa alle cellule figlie**. La trasmissione delle informazioni geniche, che dirigono la sintesi di specifiche sequenze proteiche, si attua negli organismi cellulari sotto la guida dell'**RNA messaggero** (mRNA), anch'esso prodotto dal DNA.

E' detta **espressione genica** il processo attraverso cui l'informazione contenuta in un gene (costituita da DNA) viene convertita in una macromolecola funzionale (tipicamente una proteina).

Per usare un'analogia, il genoma può essere paragonato al software di un computer e i singoli geni alle istruzioni per costruire e far funzionare il nostro organismo. Il genoma può essere quindi rappresentato come un manuale di istruzioni che dirige prima lo sviluppo del nostro organismo (embrione-feto-neonato) e poi il funzionamento dell'organismo stesso. Da ciò è facile capire come anche una singola istruzione errata presente all'interno di un gene (mutazione genetica) possa gravemente danneggiare il funzionamento dell'organismo e causare quella che viene chiamata malattia genetica. Molte condizioni patologiche sono conseguenti a modificazioni dell'espressione genica in vivo, in particolare alcune malattie genetiche causate da mutazioni in un singolo gene, e la tecnologia di gene-editing dovrebbe controllare l'insorgenza di malattie a livello genetico. Si stima che nel genoma umano siano presenti circa 50.000 geni.

LA SCOPERTA DEL GENE-EDITING

Gene-editing è una tecnologia in grado di modificare, con precisione, piccole parti di una sequenza mirata di DNA, inducendo inclusioni, delezioni o sostituzioni di basi presenti, senza spostarla dalla sua posizione naturale nel genoma. In pratica, consiste nell'utilizzare vere e proprie "forbici molecolari" per produrre tagli nella sequenza del DNA, per poi eliminarne una parte, inserirne una nuova oppure sostituire porzioni di tale sequenza con altre.



Da parte di Dudna e Charpentier non è stato inventato un nuovo metodo di modifica genetica: le due microbiologhe hanno, per così dire, preso in prestito da microrganismi gli strumenti molecolari necessari per l'editing. Negli anni 80 esse scoprirono in batteri sconcertanti tratti di DNA, in seguito chiamati Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR), traducibile con "sequenze ripetute palindrome brevi raggruppate a intervalli regolari". Ulteriori ricerche evidenziarono che i batteri utilizzano, come armi di difesa contro virus invasori, tali sequenze CRISPR, trasformandole in materiale genetico RNA in grado di aderire precisamente a un breve tratto dei geni dei virus invasori. Le molecole di RNA batterico apparivano legate ad una proteina enzimatica, una endonucleasi denominata Cas9, la forbice molecolare capace di tagliare i geni all'interno della doppia elica del DNA virale e arrestarne l'infezione.

Poiché Cas9 si associa a corte sequenze di RNA in grado di appaiarsi con il DNA da tagliare, il processo mostra di essere non casuale, ma indirizzato su posizioni specifiche dell'acido nucleico. In laboratorio, la sequenza di RNA, chiamata "guida" o sgRNA da associare a Cas9, viene deliberatamente scelta in maniera tale da guidare l'enzima forbice nel punto esatto dove si vuole avvenga il taglio del DNA. Nel corso delle indagini sul CRISPR, Doudna e Charpentier si resero conto che il sistema avrebbe permesso di tagliare una sequenza di DNA bersaglio di qualsiasi cellula vegetale o animale, umana compresa. Tutto quello che dovevano fare era creare un pezzo di RNA corrispondente. Per testare questa idea rivoluzionaria, non fecero che creare un lotto di sequenze identiche di DNA e, quindi, un altro lotto di molecole di RNA guida, tutte programmate per posizionarsi nello stesso punto del DNA e, alla fine, mescolare in provetta DNA, RNA e forbici molecolari Cas9. Risultato: molte delle molecole di DNA erano tagliate esattamente nel punto previsto.

In conclusione, il gene-editing con il sistema CRISPR-Cas9 è una tecnica che si basa sulla combinazione di due elementi: un RNA guida, deliberatamente scelto e facilmente modificabile, che si lega al DNA da modificare e indica al secondo elemento, la forbice Cas9, il punto preciso in cui tagliare o modificare la sequenza individuata e inserire quella nuova. Cas9 può essere diretta verso una qualunque sequenza del DNA, purché contenga alcune basi che servono da ancoraggio all'enzima e che definiscono una sequenza detta PAM (Protospacer Adjacent Motif). Come nel caso della terapia genica, anche la strategia di editing basata su CRISPR può essere somministrata in vivo (direttamente nell'organismo) o ex vivo (all'esterno, su cellule vive prelevate dall'organismo, corrette in laboratorio e poi re-infuse nell'organismo dove si riproducono al posto di quelle difettose).

CASPR-CAS9 NEL TRATTAMENTO DELL'ANEMIA FALCIFORME E DELLA B-TALASSEMIA



A poco più di 10 anni dalla sua scoperta, gene-editing CRISPR/Cas-9 è già stato indagato in un vasto raggio di possibili applicazioni, con un forte impatto in molti settori della scienza tra cui medicina, agricoltura e biotecnologie. In particolare, in campo medico, l'editing CRISPR è stato ipotizzato quale strumento di modifica del genoma e di sviluppo di nuovi impieghi, anche se è stato sperimentato solo nell'ambito di studi esplorativi, senza arrivare alla pratica clinica. I campi della medicina maggiormente indagati riguardano patologie ematiche (anemia falciforme, talassemia trasfusione-dipendente).

La recente approvazione regolatoria di Exagamglogene Autotemcel (**exa-cel** [Casgevy, Vertex Pharmaceuticals/CRISPR Therapeutics]) e di Lovotibeglogene Autotemcel (**lovo-cel** [Lyfgenia, Bluebird Bio]) negli Stati Uniti per il trattamento dell'anemia falciforme (SCD) e della β -talassemia trasfusione-dipendente segna l'alba dell'era del gene editing in medicina.

Linus Pauling definì l'anemia falciforme, in un articolo del 1949, come la "prima malattia molecolare", descrivendo in dettaglio la differenza tra l'emoglobina ad essa associata e quella normale. Ora sappiamo che la forma più comune di SCD è attribuibile ad una singola mutazione puntiforme (da GAG a GTG) determinando una sostituzione di un singolo aminoacido (acido glutammico con valina) nella sesta posizione della subunità β dell'emoglobina adulta, creando l'emoglobina S (HbS).

Le persone omozigoti per HbS sperimentano la polimerizzazione dell'emoglobina che deforma i globuli rossi e provoca coaguli nella microcircolazione privando i tessuti di ossigeno e causando episodi di ischemia tissutale noti come "**crisi dolorose vaso-occlusive**". Tali episodi affliggono i neonati a partire dai 6 mesi di età, quando la subunità γ dell'emoglobina fetale (HbF) si spegne e la subunità β matura dell'HbS si attiva, provocando la polimerizzazione.

È stato però osservato che mutazioni in altre parti del genoma possano modificare l'anemia falciforme: in particolare, una rara condizione benigna chiamata persistenza ereditaria dell'emoglobina fetale (HPFH), se co-ereditata con HbS, riduce le crisi dolorose, la morbilità e la mortalità correlate alla malattia. Queste osservazioni hanno suggerito un'ipotesi terapeutica: reingegnerizzare i globuli rossi per riattivare HbF per imitare la condizione di HPFH e sostanzialmente migliorare i sintomi della malattia.

Negli ultimi due decenni inoltre, Orkin *et al.* del *Boston Children's Hospital* e della *Harvard Medical School*, hanno rivelato i meccanismi fondamentali che controllano la mutazione della globina e hanno identificato il bersaglio genomico per l'editing del gene CRISPR-Cas9 che ora è approvato come exa-cel.

Sebbene questo risultato sia motivo di celebrazione, le sfide rimangono. Exa-cel richiede l'editing genetico nel contesto del trapianto autologo di midollo osseo, che comporta la raccolta di cellule staminali, la trasduzione genetica *ex vivo* e una procedura specializzata di trapianto di livello di terapia intensiva associata a una notevole morbilità e che non tutti gli ospedali statunitensi sono in grado di gestire. Inoltre, sebbene un singolo trattamento possa portare ad una cura funzionale, comporta il rischio di infertilità, un ulteriore ostacolo ad un'ampia accettazione. Inoltre, l'exa-cel è estremamente costoso, con un prezzo fissato a 2.2 milioni di dollari per trattamento.

La dichiarazione del comitato organizzatore *Third International Summit on Human Genome Editing* (tenutosi nel marzo 2023) ha evidenziato l'imperativo di un accesso equo a queste terapie genetiche potenzialmente curative e della ricerca continua sugli approcci alla democratizzazione del trattamento. Queste terapie infatti rappresentano magnifici esempi di progresso scientifico nella sanità che sono inaccessibili alla maggior parte delle persone, anche quelle che vivono in Paesi ad alto reddito.

Per affrontare questi problemi di disuguaglianza sanitaria, bisogna trovare un modo per fornire incentivi per lo sviluppo di approcci terapeutici che siano efficaci e sicuri e allo stesso tempo accessibili. Un esempio è rappresentato dall'uso di "*delivey platforms*" in vivo che consentirebbero la modifica diretta di cellule staminali ematopoietiche all'interno del corpo con una semplice somministrazione endovenosa degli strumenti di editing.

Lo sviluppo di una pillola in grado di indurre l'espressione dell'HbF rimane una priorità elevata. Ulteriori innovazioni nelle tecniche di editing genetico basate su CRISPR includono il base editing e il prime editing, che possono riscrivere la mutazione HbS. Il prime editing potrebbe essere in grado di sostituire la base mutante con la base portata da persone sane.

Essendo il primo farmaco approvato basato sull'editing genetico, Exa-cel avrà un effetto profondo sui pazienti abbastanza fortunati da ricevere un trattamento. Exa-cel non è che una delle numerose terapie potenzialmente curative attualmente disponibili per la SCD.

Il trapianto di midollo osseo compatibile rimane lo standard di cura e i nuovi protocolli di trapianto che utilizzano donatori aploidentici stanno mostrando risultati impressionanti. L'approccio più efficace non è ancora del tutto definito. Il duro lavoro della ricerca traslazionale, sia di base che clinica, deve continuare.

ALTRE POSSIBILI APPLICAZIONI DI CASPR-CAS9 IN MEDICINA

Malattie **oncologiche** (leucemie e linfomi, tumori solidi)

Cecità genetica (amaurosi congenita di Leber)

Diabete di tipo 1

Infezioni croniche del tratto urinario

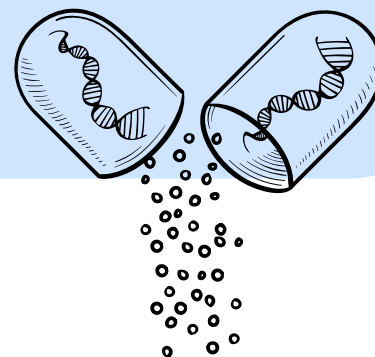
Malattie del ripiegamento delle proteine (amiloidosi ereditaria da transtiretina, **Alzheimer, Parkinson**)

Angioedema ereditario

Ipercolesterolemia familiare eterozigote

HIV

Distrofie muscolari (DM di Duchenne)



Bibliografia essenziale:

- Doudna JA. The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature* 2020; 578(7794):229-236.
- Luthra R et al. R Applications of CRISPR as a potential therapeutic. *Life Sci.* 2021; 284: 119908.
- www.science.org/doi/full/10.1126/science.1225829.
- George Q. Dale Welcoming the Era of Gene Editing in Medicine *N Engl J Med* 2024;390:1642-1645.
- Joseph M. McCune et al. Extending Gene Medicines to All in Need *N Engl J Med* 2024;390:1721-1722.
- Pauling L, Itano HA. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949;109:443.
- Orkin SH, Bauer DE. Emerging genetic therapy for sickle cell disease. *Annu Rev Med* 2019;70:257-71.

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 15 giugno 2024 al 15 settembre 2024

A cura di:

Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera
R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
B. Starinieri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Semaglutide	<p>Wegovy® Novo Nordisk</p> <p>1 penna 0,25 mg/dose 1,5 ml (€ 220,00) 1 penna 0,5 mg/dose 1,5 ml (€ 230,00) 1 penna 1 mg/dose 3 ml (€ 245,00) 1 penna 1,7 mg/dose 3 ml (€ 294,00) 1 penna 2,4 mg/dose 3ml (€ 380,00)</p> <p>Classe: C Ricetta: RR</p>	<p>Adulti</p> <p>In aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso, compresi la perdita di peso e il mantenimento del peso, in adulti con un indice di massa corporea (IMC) iniziale pari a</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesità), o • da $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sovrappeso) in presenza di almeno una comorbilità correlata al peso, ad es. disglucemia (pre-diabete o diabete mellito di tipo 2), ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva del sonno o malattia cardiovascolare. <p>Adolescenti (≥ 12 anni)</p> <p>In aggiunta a una dieta ipocalorica e a un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso, in adolescenti dall'età di 12 anni in poi con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obesità* e • peso corporeo $>60 \text{ kg}$. <p>Il trattamento deve essere interrotto e rivalutato se i pazienti adolescenti non hanno perso almeno il 5% del loro IMC dopo 12 settimane alla dose di 2,4 mg o alla dose massima tollerata.</p> <p>* Obesità (IMC $\geq 95^{\circ}$ percentile) come definita dalla tabella di crescita in base al sesso e all'età (CDC.gov)</p>

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Deucravacitinib L04AF07 Immunosoppressori	<p>Sotyktu® Bristol M. Squibb Pharma</p> <p>28 cpr riv 6 mg (€ 833,91 prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo)</p> <p>Scheda di appropriatezza prescrittiva</p>	<p>Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in adulti candidati alla terapia sistemica.</p> <p>Indicazione rimborsata SSN</p> <p>Il trattamento deve essere limitato a pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo (definita come: <i>Psoriasis Area Severity Index</i>-PASI >10 O <i>Budy Surface Area</i>-BSA $>10\%$ oppure BSA $<10\%$ o PASI <10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) in caso di mancata risposta o intolleranza (fallimento terapeutico) ad un DMARD sintetico convenzionale.</p>

<p>Lisocabtagene maraleucel L01XL08 Citostatici</p>	<p>Breyanzi® Bristol M. Squibb Pharma ev 1,1-70 x 10⁶ cellule/ml / 1,1-70 x 10⁶ cellule/ml (€ 311.362,50 prezzo ex-factory)</p> <p>Classe: H OSP</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMDBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B) recidivati o refrattari, dopo due o più linee di terapia sistemica (indicazione rimborsata SSN). • Trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule B ad alto grado (HGBCL), refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea. <p>I criteri minimi stabiliti da AIFA per essere centro-autorizzato sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • certificazione del Centro nazionale trapianti in accordo con le direttive EU; • accreditamento JACIE per trapianto allogenico comprendente unità clinica, unità di raccolta ed unità di processazione; • disponibilità di un'unità di terapia intensiva e rianimazione; • presenza di un team multidisciplinare adeguato alla gestione clinica del paziente e delle possibili complicanze.
--	--	---

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p>Decitabina/ Cedazuridina L01BC58 Citostatici</p>	<p>Inaqovi® Otsuka Pharmaceutic Italy Srl 5 cpr riv 35 mg + 100mg (€ 17.611,00)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo ed ematologo)</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (AML, acute myeloid leukaemia) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia di induzione standard.</p>
<p>Elranatamab L01F Citostatici</p>	<p>Elrexio® Pfizer ev 40mg/ml 1 fl 1,1 ml (€4.807,65) 40mg/ml 1fl 1.9 ml (€8.304,87)</p> <p>Classe: CNN - OSP</p>	<p>In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario, che abbiano ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38, e abbiano dimostrato progressione della malattia con l'ultima terapia.</p>
<p>Fezolinetant G02CX06 Altri ginecologici</p>	<p>Veozza® Astella Pharma SpA 30 cpr riv 45 mg (€ 90,30)</p> <p>Classe: CNN OSP Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ginecologo ed endocrinologo)</p>	<p>Trattamento dei sintomi vasomotori (VMS), da moderati a gravi, associati alla menopausa.</p>
<p>Ioduro di potassio</p>	<p>Ioduro di potassio Serbs® 10 cpr 65 mg (€ 19,80)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNR o SOP in caso di dichiarata emergenza nazionale sulla base di piani/strategie regionali</p>	<p>Prevenzione della captazione di iodio radioattivo da parte della tiroide in caso di un incidente nucleare.</p> <p>L'uso di quest'antidoto deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali nazionali delle autorità competenti.</p>

<p>Gadopiclenuol</p>	<p>Vueway® Bracco Imaging SpA ·ev 1fl 3 ml 0,5mmol/ml (€ 34,50) ·ev 1fl 7,5 ml 0,5mmol/ml (€ 86,25) ·ev 1fl 10 ml 0,5mmol/ml (€ 115,00) ·ev 1fl 15ml 0,5mmol/ml (€ 172,50) ·ev 1fl 30ml 0,5mmol/ml (€ 345,00) ·ev 1fl 50ml 0,5mmol/ml (€ 575,00) prezzo ex-factory</p> <p>Classe: CNN</p> <p>OSP</p>	<p>Medicinale solo per uso diagnostico. Negli adulti e nei bambini di età ≥ 2 anni per la risonanza magnetica per immagini (RMI) con mezzo di contrasto, per migliorare il rilevamento e la visualizzazione di patologie con rottura della barriera emato-encefalica (BEE) e/o vascolarizzazione anomala di: - cervello, colonna vertebrale e tessuti associati del sistema nervoso centrale (SNC); - fegato, reni, pancreas, mammella, polmoni, prostata e apparato muscolo-scheletrico.</p> <p>Dovrebbe essere utilizzato solo se le informazioni diagnostiche sono necessarie e non disponibili tramite una RMI senza mezzo di contrasto.</p>
<p>Rezafungin J02AX08 Antimicotici per uso sistemico</p>	<p>Rezzayo® Mundifarma GmbH ev 200mg 1 fl prezzo in definizione</p> <p>Classe: CNN OSP</p>	<p>Trattamento della candidiasi invasiva negli adulti. Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antifungini.</p>
<p>Vaccino anti COVID-19 sottovariante JN.1</p>	<p>Comirnaty JN.1® Pfizer im 3 µg/dose (6 mesi - 4 anni) im 10 µg/dose (5-11 anni) im 30 µg/dose (≥ 12 anni)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RRL</p> <p>Utilizzabile esclusivamente nelle strutture identificate sulla base di piani vaccinali o di strategie messe a punto dalle Regioni</p>	<p>Immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2 in adulti e bambini di età: • compresa tra 6 mesi e 4 anni • ≥ 5 anni</p> <p>I bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni possono ricevere una oppure tre dosi, in relazione al fatto se abbiano completato il ciclo di vaccinazione primaria o avuto COVID-19. Gli adulti e i bambini di età ≥ 5 anni devono ricevere un'unica dose, a prescindere da un eventuale precedente ciclo vaccinale contro COVID-19.</p>
<p>Vaccino anti influenzale</p>	<p>Fluenz® Astrazeneca spray nasale 1 nebul 0,2 ml (€ 33,50) spray nasale 10 nebul 0,2 ml (€ 335,00)</p> <p>0,1 mL somministrati per ogni narice</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	<p>Profilassi dell'influenza in bambini e adolescenti di età compresa tra 24 mesi e 18 anni.</p> <p>Ai bambini che non sono stati vaccinati precedentemente contro l'influenza stagionale, deve essere somministrata una seconda dose dopo un intervallo di almeno 4 settimane dalla prima.</p>

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>Eslicarbazepina N03AF04 Antiepilettici</p>	<p>Eslicarbazepina Aurobindo®</p> <p>30 cpr 800 mg</p> <p>Classe A PT AIFA PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo, neuropsichiatra infantile)</p>	<p>€ 61,01</p> <p>- 63% rispetto a Zebinix® il cui costo è di € 163,10. Il costo dell'altro generico (Eslicarbazepina DOC®) è di € 89,71)</p>	<p>Il farmaco è indicato come: • monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi (per tale indicazione non è prevista la compilazione del PT); • terapia aggiuntiva negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età > 6 anni con crisi epilettiche ad esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria nel caso in cui: • altri medicinali antiepilettici si sono rivelati inadeguati o non sono stati tollerati; • gli assistiti non sono in trattamento concomitante con carbosamidi (carbamazepina, oxcarbazepina e rufinamide) (indicazione rimborsata SSN indicata nel PT AIFA).</p>

<p>Plerixafor L03AX16 Immunostimolanti</p>	<p>Plerixafor Mylan®, Seacross®, Teva®, Tillomed®,</p> <p>sc 20 mg/ml 1,2 ml</p> <p>Classe H OSP</p>	<p>€ 3.926,33 (prezzo ex-factory)</p> <p>- 30% rispetto a Mozobil® il cui costo è di € 5.609,04</p>	<p>Pazienti adulti In combinazione con il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) al fine di incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti adulti con linfoma o mieloma multiplo che presentano scarsa mobilizzazione cellulare.</p> <p>Pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 e meno di 18 anni) In combinazione con il G-CSF al fine di incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in bambini con linfoma o tumori solidi maligni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - preventivamente, quando si prevede che nel giorno previsto per la raccolta, dopo un'adeguata mobilizzazione mediante il G-CSF (con o senza chemioterapia), la conta delle cellule staminali circolanti sia insufficiente in riferimento alla resa desiderata di cellule staminali ematopoietiche, oppure - nel caso in cui in precedenza non si sia riusciti a raccogliere un quantitativo sufficiente di cellule staminali ematopoietiche
---	---	---	---

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>Dronedarone Antiaritmici, classe III C01BD07</p>	<p>Dronedarone Aurobindo® 60 cpr 400 mg</p> <p>Classe A PT AIFA PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologia, medicina d'urgenza, cardiocirurgia)</p>	<p>€ 46,54</p> <p>- 54 % rispetto a Multaq® il cui costo è di € 100,09. L'altro generico in commercio (Dronedarone Aristo® presenta un costo di € 55,05)</p>	<p>Per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione con esito soddisfacente in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale (FA) parossistica o persistente. Dato il suo profilo di sicurezza, il farmaco deve essere prescritto solo dopo che siano state valutate opzioni alternative di trattamento.</p> <p>Dronedarone non deve essere somministrato a pazienti con disfunzione ventricolare sistolica sinistra o a pazienti con insufficienza cardiaca progressiva o in corso.</p>

Nuove formulazioni di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>Dabigatran Antitrombotici B01AE07</p>	<p>Dabigatran Mylan®</p> <p>30 cps 75 mg</p> <p>Classe A PHT RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ortopedico, fisiatra)</p>	<p>€ 21,00</p> <p>- 60% rispetto a Pradaxa® il cui costo è € 52,51</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenzione primaria di episodi tromboembolici venosi (TEV) in pazienti adulti sottoposti a chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. • Trattamento di TEV e prevenzione di TEV ricorrente in pazienti pediatrici dalla nascita a meno di 18 anni di età (indicazione non rimborsata SSN)

Nuovi biosimilari

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Ustekinumab L04AC05 Immunosoppressori	Uzpruvo® Sc 45 mg 1 sir 0,5 ml Sc 90 mg 1 sir 1 ml	€ 1.705,73 (prezzo ex-factory)	<p>Psoriasi a placche Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleni e raggi ultravioletti A.</p> <p>Psoriasi a placche nei pazienti pediatrici Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in pazienti pediatrici e adolescenti a partire dai 6 anni di età che non sono adeguatamente controllati da altre terapie sistemiche o fototerapia o ne sono intolleranti</p>
	Classe H RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, internista, pediatra) Scheda di prescrizione per le diverse indicazioni	-40% rispetto a Stelara®, il cui costo è di € 2.842,88	<p>Artrite psoriasica (PsA) In monoterapia o in associazione a MTX, per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata</p> <p>Malattia di Crohn Trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati essere intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNFα o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie.</p>

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Selinexor	Nexpovio® Menarini Stemline 20 cpr riv 20 mg 30 cpr riv 20mg Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo) Scheda di monitoraggio AIFA	€ 8.057,98 € 22.892,75 (prezzo ex-factory)	<ul style="list-style-type: none"> • In associazione a bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con <u>mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente</u>; • in associazione a bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una terapia precedente e <u>refrattari alla lenalidomide (indicazione rimborsata SSN)</u>; • in associazione a desametasone per il trattamento del <u>mieloma multiplo in pazienti adulti sottoposti ad almeno quattro terapie precedenti</u> e la cui malattia è refrattaria ad almeno due inibitori del proteasoma, a due agenti immunomodulatori e a un anticorpo monoclonale anti-CD38, che abbiano dimostrato progressione di malattia durante l'ultima terapia. (indicazione rimborsata SSN)

NUOVE INDICAZIONI (NI)

Dal 16 giugno 2024 al 15 settembre 2024

A cura di: Anna Martini - Farmacista Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici, Regione del Veneto

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Ipilimumab	<p style="text-align: center;">Yervoy® Bristol</p> <p style="text-align: center;">Classe: H Ricetta: OSP</p> <p style="text-align: center;"><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Nivolumab + ipilimumab è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni.</p> <p>Rimborsata: Nivolumab + ipilimumab è indicato, negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni, per il trattamento del melanoma metastatico in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PD-L1 < 1%.</p>
Nivolumab	<p style="text-align: center;">Opdivo® Bristol</p> <p style="text-align: center;">Classe: H Ricetta: OSP</p> <p style="text-align: center;"><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Nivolumab + ipilimumab è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni.</p> <p>Rimborsata: Nivolumab + ipilimumab è indicato, negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni, per il trattamento del melanoma metastatico in presenza di metastasi cerebrali asintomatiche o con PD-L1 < 1%.</p>
Nivolumab	<p style="text-align: center;">Opdivo® Bristol</p> <p style="text-align: center;">Classe: H Ricetta: OSP</p> <p style="text-align: center;"><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>In monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a dodici anni.</p>
Bimekizumab	<p style="text-align: center;">Bimzelx® UCB Pharma</p> <p style="text-align: center;">Classe: H Ricetta: RRL</p> <p style="text-align: center;"><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>In monoterapia o in combinazione con metotressato, e indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs).</p>
Pertuzumab/ Trastuzumab	<p style="text-align: center;">Phesgo® Roche</p> <p style="text-align: center;">Classe: H Ricetta: OSP</p> <p style="text-align: center;"><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>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.</p>

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Empagliflozin	Bekemv® Amgen Classe: H Ricetta: OSP	Trattamento di adulti e bambini affetti da sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa).
Eculizumab	Jardiance® Boehringer Ingelheim Classe: A Ricetta: RRL <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato negli adulti per il trattamento della malattia renale cronica.
Immunoglobuline, umane normali per somministrazione extravascolare	Cuvitru® Baxalta Innovations Classe: A Ricetta: RRL	Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti affetti da infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e comprovata insufficienza anticorpale specifica (PSAF)* o livello sierico di IgG < 4 g/l. *PSAF = mancato aumento di almeno due volte del titolo anticorpale dell'IgG contro i vaccini pneumococcici polisaccaridici e polipeptidici.
Pirfenidone	Esbriet® Roche Classe: H Ricetta: RNRL	Indicato negli adulti per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic pulmonary fibrosis - IPF).
Emicizumab	Hemlibra® Roche Classe: H Ricetta: RRL <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Indicato per la profilassi di routine degli episodi emorragici in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII); senza inibitori del fattore VIII che presentano malattia moderata (FVIII ≥ 1% e ≤ 5%) con fenotipo emorragico severo.
Ruxolitinib	Jakavi® Novartis Classe: H Ricetta: RNRL	Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD): indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore ai 12 anni con malattia del trapianto contro l'ospite acuta o con malattia del trapianto contro l'ospite cronica che presentano una risposta inadeguata al trattamento con corticosteroidi o altre terapie sistemiche.
Ceftobiprolo	Mabelio® Correvio Classe: H Ricetta: OSP	trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP) esclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica (ventilator-associated pneumonia, VAP) e polmonite acquisita in comunità (CAP) nei neonati a termine, lattanti, bambini, adolescenti e adulti.

NOVITA' NELL'ELENCO DI FARMACI INCLUSI NELLA L. 648/96

Dal 10 giugno 2024 al 15 settembre 2024

A cura di: Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Omaveloxolone (Skyclarys®)	Trattamento dell'atassia di Friedreich negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni.	INSERIMENTO	11/07/2024	Determina del 05/07/2024 pubblicata in G.U. n. 160 del 10/07/24
Talidomide	Trattamento delle angiodisplasie gastrointestinali.	INSERIMENTO	25/07/2024	Determina del 10/07/2024 pubblicata in G.U. n. 172 del 24/07/24
Sorafenib (originator ed equivalenti)	Trattamento di mantenimento post-trapianto allogenico di cellule staminali in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta ad alto rischio di recidiva.	INSERIMENTO	25/07/2024	Determina del 10/07/2024 pubblicata in G.U. n. 172 del 24/07/24
Somatropina	Trattamento del deficit staturale dovuto a Sindrome di Noonan.	CONFERMA INSERIMENTO per cessata commercializzazione del medicinale Norditropin Nordiflex	25/07/2024	Determina del 10/07/2024 pubblicata in G.U. n. 172 del 24/07/24
Natalizumab (Tyruko®)	Trattamento della sclerosi multipla negli adolescenti di età compresa fra i 12 ed i 18 anni.	INSERIMENTO nell'allegato 4 relativo all'uso consolidato di farmaci per il trattamento di patologie neurologiche	25/07/2024	Determina del 10/07/2024 pubblicata in G.U. n. 172 del 24/07/24

Dabrafenib e Trametinib	Trattamento di gliomi ad alto grado; Trattamento dei pazienti adulti affetti da carcinoma delle vie biliari, localmente avanzato o metastatico, positivo alla mutazione BRAF V600E, in progressione ad almeno due linee di trattamento per malattia metastatica.	INSERIMENTO	25/07/2024	Determina del 10/07/2024 pubblicata in G.U. n. 172 del 24/07/24
Crizotinib	Trattamento del tumore miofibroblastico infiammatorio, positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK), non resecabile, recidivante o refrattario, dalla prima linea di trattamento.	INSERIMENTO	25/07/2024	Determina del 10/07/2024 pubblicata in G.U. n. 172 del 24/07/24
Cabozatinib	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).	ESCLUSIONE per estensione di indicazione terapeutica del medicinale Cabometyx® (cabozantinib) sovrapponibile all'indicazione di cabozantinib in legge 648/96	25/07/2024	Determina del 10/07/2024 pubblicata in G.U. n. 172 del 24/07/24
Pembrolizumab e Lenvatinib	Trattamento del carcinoma anaplastico della tiroide localmente avanzato, metastatico e/o ricorrente.	INSERIMENTO	28/08/2024	Determina del 31/07/2024 pubblicata in G.U. n. 200 del 27/08/24
Setmelanotide (Imcivree®)	Trattamento dell'obesità e controllo della fame associati all'obesità ipotalamica acquisita (HO) da craniofaringioma di pazienti con età maggiore di 6 anni.	MODIFICA DELL' INSERIMENTO Modifica dei criteri di inclusione	08/09/2024	Determina del 30/08/2024 pubblicata in G.U. n. 210 del 07/09/24
Blinatumomab (Blincyto®)	In monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di nuova diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B, definiti ad alto rischio sulla base dei criteri identificati nel protocollo AIEOP-BFM 2017, come parte della terapia di consolidamento.	INSERIMENTO	08/09/2024	Determina del 30/08/2024 pubblicata in G.U. n. 210 del 07/09/24

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

📍 Palazzo della Sanità
Via Salvo D'Acquisto, 7 -37122 Verona

☎ 045 8076054 - 045 8076080

✉ farmaceutico@aulss9.veneto.it

🌐 www.aulss9.veneto.it

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

📍 Via Berchet, 10
35131 Padova

☎ 049 8215101-049 8215119

✉ serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it

🌐 www.aulss6.veneto.it

U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 9 Scaligera
& U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 6 Euganea
ringraziano

la Dott.ssa Benedetta Starinieri e
la Dott.ssa Rossana Ressa,
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 30/09/2024

