

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 1

GENNAIO-MARZO 2025



Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

WWW.AULSS9.VENETO.IT

WWW.AULSS6.VENETO.IT

InfoFarma è membro di:

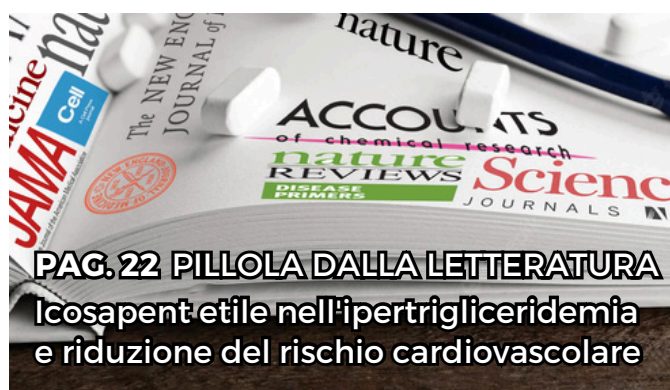


INDICE

PAG. 3 EDITORIALE

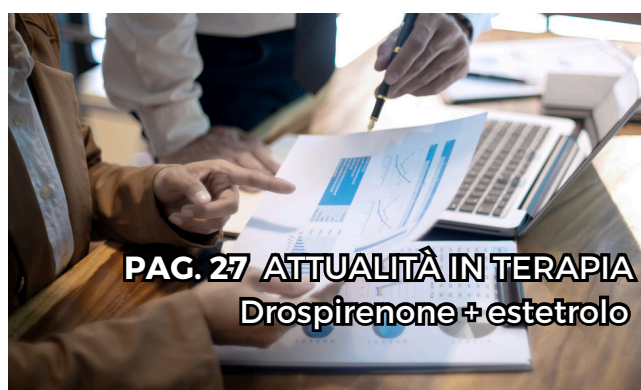
PAG. 4 DOSSIER

BPCO: da una diagnosi corretta ad una terapia appropriata



PAG. 22 PILLOLA DALLA LETTERATURA

Icosapent etile nell'ipertrigliceridemia e riduzione del rischio cardiovascolare



PAG. 27 ATTUALITÀ IN TERAPIA

Drospirenone + estetrol



PAG. 32 APPROFONDIMENTO

L'utilizzo di outcome surrogati nei trial clinici



AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

PAG. 36 Nuove Entità Terapeutiche (NET)
dal 15 dicembre 2024 al 15 marzo 2025

PAG. 42 Nuove Indicazioni (NI)
dal 15 dicembre 2024 al 15 marzo 2025

PAG. 44 Lista farmaci L. 648/96
dal 16 dicembre 2024 al 15 marzo 2025

EDITORIALE

Care Lettrici

Cari Lettori

In questo primo numero del 2025, InfoFarma dedica il Dossier monografico alla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), una patologia respiratoria cronica dal crescente impatto sulla salute pubblica. Introducono il dossier alcune infografiche chiare e intuitive che riportano la definizione e la prevalenza della BPCO, mettendo in evidenza i principali fattori di rischio che ne influenzano l'insorgenza, come il fumo di tabacco, l'inquinamento ambientale e la predisposizione genetica. A seguire, trova spazio un approfondimento dedicato alla Nota AIFA n. 99, che stabilisce i criteri per la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale dei farmaci inalatori per la terapia di mantenimento della BPCO. Al fine di garantire un trattamento mirato e adeguato, la Nota prevede che la diagnosi debba essere sempre confermata mediante spirometria.



Il core del dossier è rappresentato dall'analisi dei dati raccolti dal *network* MilleinRete che evidenziano un sottoutilizzo della spirometria da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG), la scarsa aderenza terapeutica da parte dei pazienti alle terapie e la necessità di un loro più attento monitoraggio con una presa in carico integrata tra specialisti, MMG e infermieri, a garanzia della continuità dei trattamenti che devono essere appropriati e personalizzati.

Completano il dossier dedicato alla BPCO le esperienze di due Medicine di Gruppo Integrate. Nella prima, si sottolinea il ruolo cruciale dell'astensione dal fumo nel prevenire questa malattia cronica invalidante, ribadendo la funzione fondamentale della medicina generale nell'identificare stili di vita scorretti e nell'attuare interventi di *counseling* e prevenzione. La seconda esperienza ribadisce l'importanza di una diagnosi strumentale accurata nella gestione della BPCO, necessaria per stratificare correttamente i pazienti rispetto alla gravità della loro patologia e decidere il trattamento più appropriato, contribuendo a migliorare l'efficacia delle cure e il corretto utilizzo delle risorse sanitarie.

In questo primo numero del 2025 di InfoFarma la rubrica "Pillola dalla letteratura" è dedicata all'analisi dello studio REDUCE-IT, pubblicato sul NEJM il 3 gennaio 2019. Il *trial* si proponeva di verificare se l'icosapent etile, un estere etilico dell'acido eicosapentaenoico che aveva già dimostrato di ridurre i livelli di trigliceridi nei pazienti adulti, potesse anche ridurre il rischio di sviluppare eventi CV in questi stessi soggetti.

La rubrica "Attualità in terapia" approfondisce il contraccettivo combinato (COC) di terza generazione drospirenone + estetrolo. Rispetto agli altri progestinici, drospirenone è un progestinico di sintesi con una struttura derivata dallo spironolattone e un'attività antimineralecorticoide che consente di compensare la ritenzione di liquidi indotta dagli estrogeni, prevenendo l'aumento di peso. Il *Committee for Medicinal Products for Human Use* - CHMP di EMA ha ritenuto necessario uno studio *post-marketing*, osservazionale, di coorte, comparativo, non interventistico, con l'obiettivo primario di caratterizzare e confrontare il rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare del nuovo progestinico rispetto a levonorgestrel, presente nei COC di seconda generazione.

La rubrica dedicata agli "Approfondimenti" riprende un'interessantissima analisi pubblicata sul bollettino di informazione indipendente spagnolo "*The Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre*" che ha valutato l'utilizzo di *outcome* surrogati nei *trial* clinici dei dossier registrativi di farmaci approvati dalle agenzie regolatorie attraverso la procedura accelerata. Gli autori concludono che queste ultime consentono l'impiego di *outcome* surrogati non sufficientemente validati, richiedendo alle ditte successivi studi confirmatori a supporto dell'efficacia e sicurezza di nuovi farmaci / nuove indicazioni che, in realtà, frequentemente non vengono completati.

Conclude il n. 1 di quest'anno 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!

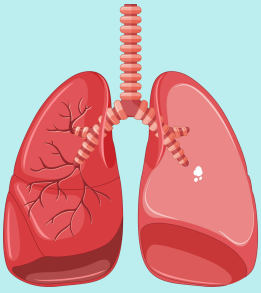
Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Roberta Joppi
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

Roberta Joppi

1. BPCO: definizione, prevalenza e fattori di rischio

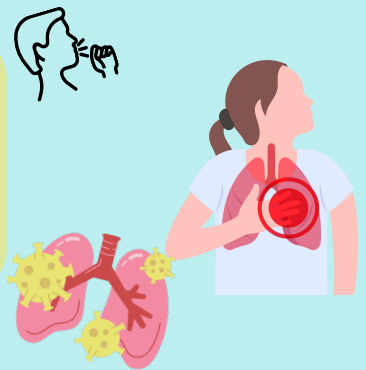


Definizione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da un'ostruzione irreversibile delle vie aeree, di entità variabile a seconda della gravità. La malattia è solitamente progressiva ed è associata a uno stato di infiammazione cronica del tessuto polmonare. La conseguenza a lungo termine è un vero e proprio rimodellamento dei bronchi, che provoca una riduzione consistente della capacità respiratoria. Ad aggravare questo quadro clinico è l'aumento della predisposizione alle infezioni respiratorie di origine virale, batterica o fungina.

Sintomi

- Tosse spesso cronica, più intensa al mattino e caratterizzata dalla produzione di muco
- Dispnea, che nei casi più gravi può arrivare a limitare le normali attività quotidiane
- Respiro sibilante
- Infezioni croniche dell'apparato respiratorio



Prevalenza:

In Italia i dati ISTAT stimano una prevalenza di BPCO del 5,6% (15-50% dei fumatori sviluppa BPCO) e indicano una mortalità che pesa per il 55% nel totale delle malattie respiratorie. Tuttavia, la prevalenza è verosimilmente più elevata, in quanto viene spesso diagnosticata casualmente e in fase di ricovero per riacutizzazione

Fattori individuali:

- Deficit di alfa1-antitripsina, una condizione ereditaria rara caratterizzata dalla carenza di questa proteina epatica che normalmente protegge i polmoni
- Presenza di comorbidità come l'asma e l'ipersensibilità bronchiale

Fattori ambientali:

- Fumo di tabacco (anche passivo), in particolare quello di sigaretta (meno quello di sigaro e pipa), che accelera e accentua il decadimento naturale della funzione respiratoria
- L'esposizione a polveri, sostanze chimiche, vapori o fumi irritanti all'interno dell'ambiente di lavoro (per esempio silice o cadmio)
- Inquinamento dell'aria, non solo quello atmosferico causato da smog e polveri sottili, ma anche quello presente all'interno degli ambienti chiusi (provocato dalle emissioni di stufe, apparecchi elettrici, impianti di aria condizionata ecc.)
- Infezioni respiratorie come bronchiti, polmoniti e pleuriti possono predisporre al deterioramento dei bronchi



Bibliografia essenziale:

- [Epicentro.iss.it/broncopneumopatia](https://www.epicentro.iss.it/broncopneumopatia)
- Documento di sintesi PNRR Lombardia: <https://www.motoresanita.it>

2. La Nota AIFA n. 99

Farmaci inclusi nella Nota:

Farmaci ad uso inalatorio con indicazione nella terapia di mantenimento della BPCO:

- beta2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA)
 - anticolinergici a lunga durata d'azione (LAMA)
 - LABA + corticosteroidi inalatorio (ICS)
 - LABA + LAMA
 - LAMA + LABA + ICS
- } combinazioni precostituite (unico erogatore)



LABA:

Formoterolo, Indacaterolo, Olodaterolo, Salmeterolo

LAMA:

Acilidinio, Glicopirronio, Tiotropio, Umeclidinio

LABA + ICS:

Formoterolo/Beclometasone, Formoterolo/Budesonide, Salmeterolo/Fluticasone, Vilanterolo/Fluticasone

LABA + LAMA:

Indacaterolo/Glicopirronio, Vilanterolo/Umeclidinio, Olodaterolo/Tiotropio, Formoterolo/Aclidinio

ICS + LABA + LAMA:

Beclometasone/Formoterolo/Glicopirronio, Fluticasone/Umeclidinio/Vilanterolo, Budesonide/Glicopirronio/Formoterolo

Prescrivibilità:

LABA, LAMA, LABA + ICS e LABA + LAMA:

Prescrivibili direttamente dal MMG

LAMA + LABA + ICS:

Prescrivibili dal MMG con Piano Terapeutico redatto dallo specialista

Diagnosi conclamata di BPCO: elemento chiave per la prescrizione a carico SSN

Prescrizione SSN limitata ai pazienti con **diagnosi certa di BPCO**; la sospetta diagnosi in pazienti che presentano dispnea, tosse cronica o espettorazione deve essere **confermata mediante spirometria** che dimostri la presenza di ostruzione bronchiale persistente: **FEV1/FVC (dopo broncodilatazione) <0,70**



- se **FEV1 ≥50%**: il **MMG** potrà prescrivere direttamente la terapia inalatoria (seguendo le linee guida GOLD) o richiedere consulenza specialistica
- se **FEV1 <50%**: la prescrizione del trattamento di mantenimento richiede una valutazione mediante l'esecuzione di **indagini di 2° livello** e una rivalutazione periodica; ciò potrà essere effettuato dallo **specialista** operante presso strutture identificate dalle Regioni e dotate della strumentazione diagnostica necessaria

Bibliografia essenziale:

Nota AIFA 99

3. La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva nel network MilleinRete

Alessandro Battaggia¹, Bruno Franco Novelletto¹, Massimo Fusello¹, Francesca Bano², Umberto Gallo³, Roberta Joppi³, Luca Trentin³, Claudio Micheletto⁴

1. SVEMG (Scuola Veneta di Medicina Generale)
2. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 6 Euganea
3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale – Aulss 9 Scaligera
4. UOC Pneumologia – AOUI Verona

1. INTRODUZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una patologia respiratoria cronica caratterizzata da un'ostruzione persistente delle vie aeree. In Italia le stime di prevalenza variano tra le diverse fonti. Secondo dati dell'ISTAT la prevalenza è del 5,6%, dato corrispondente a quanto rilevato dallo studio nazionale PIVOT (2011) che evidenzia una prevalenza pari al 5-7% [1].

Utilizzando le informazioni raccolte tramite il *dataset* MilleinRete, il presente contributo si propone di fornire un aggiornamento in merito ai dati di prevalenza e di incidenza della malattia, agli approcci terapeutici utilizzati e alle modalità di presa in carico del MMG del paziente con BPCO da parte del MMG [2].

2. MATERIALI E METODI

Fonte dei dati

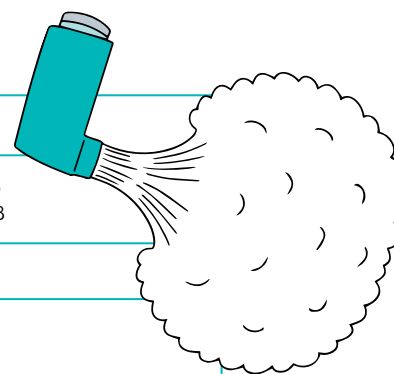
MilleinRete è un *network* della Scuola Veneta di Medicina Generale (SVEMG) che raccoglie informazioni relative a diagnosi, trattamento e gestione di numerose patologie registrate da 74 MMG. La raccolta dei dati, effettuata in modo rigorosamente anonimo, viene utilizzata per scopi di formazione, audit clinico e ricerca. La popolazione di riferimento è pari a 175.000 persone, rappresentative della popolazione del Veneto [2]. Nella presente analisi, i soggetti affetti da BPCO sono stati identificati dai seguenti codici ICD-9: 491.2 e 496.

Terapie farmacologiche

La tabella 1 illustra i codici ATC delle terapie considerate nell'analisi.

Tabella 1

b2-agonisti a breve durata d'azione (SABA)	Fenoterolo (R03AC04) Salbutamolo (R03AC02)
Corticosteroidi ad uso inalatorio (ICS)	R03BA01 R03BA02 R03BA03 R03BA05 R03BA07 R03BA08
Antimuscarinici a breve durata d'azione (SAMA)	Ipratropio (R03BB01)
b2-agonisti a lunga durata d'azione (LABA)	Formoterolo (R03AC13) Indacaterolo (R03AC18) Olodaterolo (R03AC19) Salmeterolo (R03AC12)
Antimuscarinici a lunga durata d'azione (LAMA)	Acclidinio (R03BB05) Glicopirronio (R03BB06) Tiotropio (R03BB04) Umeclidinio (R03BB07)
LABA + ICS (unico erogatore)	Formoterolo/Beclometasone (R03AK08) Formoterolo/Budesonide (R03AK07) Salmeterolo/Fluticasone (R03AK06) Vilanterolo/Fluticasone (R03AK10)
LABA + LAMA (unico erogatore)	Indacaterolo/Glicopirronio (R03AL04) Vilanterolo/Umeclidinio (R03AL03) Olodaterolo/Tiotropio (R03AL06) Formoterolo/Aclidinio (R03AL05)
ICS + LABA + LAMA (unico erogatore, cosiddette "triplici chiuse")	Beclometasone/Formoterolo/Glicopirronio (R03AL09) Fluticasone/ Umeclidinio/ Vilanterolo (R03AL08) Budesonide/Glicopirronio/Formoterolo (R03AL11)



Per definire “associate” due prescrizioni di farmaci in erogatori diversi, abbiamo utilizzato un criterio temporale, definendo ragionevolmente “associate” prescrizioni a distanza di ± 30 giorni l'una dall'altra.

Coorti considerate nell'analisi

- Per le analisi di incidenza delle BPCO è stata considerata una popolazione aperta di 92.300 soggetti di età 35+ all'inizio del periodo di osservazione.

- Per le analisi cross sectional pertinenti al consumo di farmaci è stata considerata una coorte di 2338 BPCO di età 35+ al 30 giugno 2022, vivi e attivi almeno un giorno nel 2022 e con diagnosi di BPCO eseguita entro il 31 dicembre del 2022.

- Per le analisi longitudinali pertinenti al consumo di farmaci, alla rilevazione del fumo e alla vaccinazione antiinfluenzale è stata considerata una coorte di 1934 BPCO 35+ vivi e attivi al 1 gennaio 2018 i cui dati baseline di consumo farmacologico si riferiscono al 2017. Questa coorte è stata seguita in un *follow-up* di cinque anni dal 1 gennaio 2018 al 31 dicembre 2022.

Analisi statistiche

Per le statistiche descrittive è stata utilizzata la media e la deviazione standard per variabili continue e proporzioni per variabili categoriche. I confronti tra i gruppi sono stati effettuati con regressione lineare univariata per variabili continue e test χ^2 di Pearson per variabili categoriche. Nei modelli longitudinali, sono stati usati i test dei coefficienti angolari per il tempo in regressione multilivello, con il tempo come covariata continua. Le analisi di incidenza sono state eseguite sia con il calcolo della probabilità cumulativa di sopravvivenza (Kaplan-Meier) sia con i tassi di incidenza per mille anni-persona.

3. RISULTATI

3.1 PREVALENZA E INCIDENZA DELLA BPCO

Nel corso del periodo di osservazione la prevalenza della BPCO è aumentata del 19%, passando dall'1.97% del 2013 al 2.35% registrato nel 2022. L'analisi dei dati di quest'ultimo anno evidenzia una frequenza maggiore della patologia nei maschi rispetto alle donne (2.7% vs 2.1%) in tutte le fasce di età.

L'incidenza della BPCO presenta un tasso pari a 2.52 eventi per 1000 anni/persona (IC95% 2.40-2.64), con un valore maggiore registrato nel sesso maschile (2.89; IC95% 2.71-3.09) e minore in quello femminile (2.20; IC95% 2.05-2.36). L'incidenza della BPCO aumenta progressivamente con l'età, passando da un valore di 0.87 eventi per 1000 anni/persona nella fascia 45-54 anni a un valore di 7.45 nei soggetti con età ≥ 85 anni.

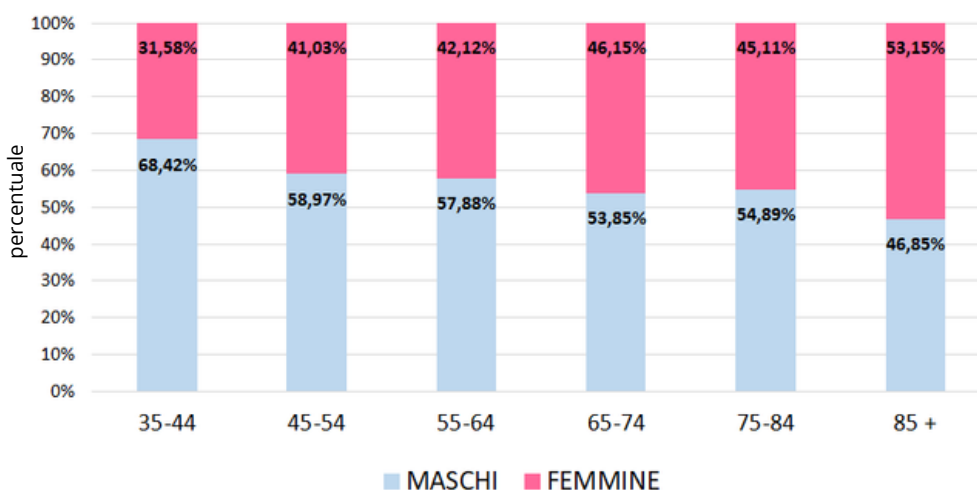
3.2 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON BPCO

Dei 2.338 pazienti con BPCO (coorte 2022), il 53% è rappresentato da uomini e il 47% da donne. Tuttavia, la percentuale di queste ultime aumenta progressivamente con l'età (Figura 1).

L'analisi dei dati evidenzia che la popolazione affetta da BPCO è caratterizzata da una significativa condizione di fragilità in quanto oltre la metà delle persone (52%) presenta numerose comorbidità (indice di Charlson ≥ 4).

Inoltre, l'analisi della coorte 2018 (n.1934 BPCO al 1/1/2018) rivela che *i medici registrano l'abitudine al fumo (=esposizione attuale al fumo: si/no)* in poco meno della metà dei pazienti BPCO. Infatti, il dato risulta registrato in cartella: per il 40.49% dei BPCO nel 2018, per il 43.62% nel 2019, per il 44.69% nel 2020, per il 45.88% nel 2021 e per il 46.44% nel 2022. La tendenza dei medici a registrare questo importante stile di vita si è dimostrata stabile nel tempo (*test for trend* $p=0.999$).

FIG.1 – Distribuzione dei due Generi in sei Fasce di Età di Pazienti BPCO (Coorte 2022)



Nel periodo di *follow-up* della coorte 2018 alla prima rilevazione del fumo la percentuale di BPCO fumatori risulta in media 34.32%, tuttavia la percentuale di fumatori *risulta calare significativamente ad ogni ulteriore occasione di controllo*, come mostra l'analisi presentata in Figura 2 (*test for trend p=0.00138*).

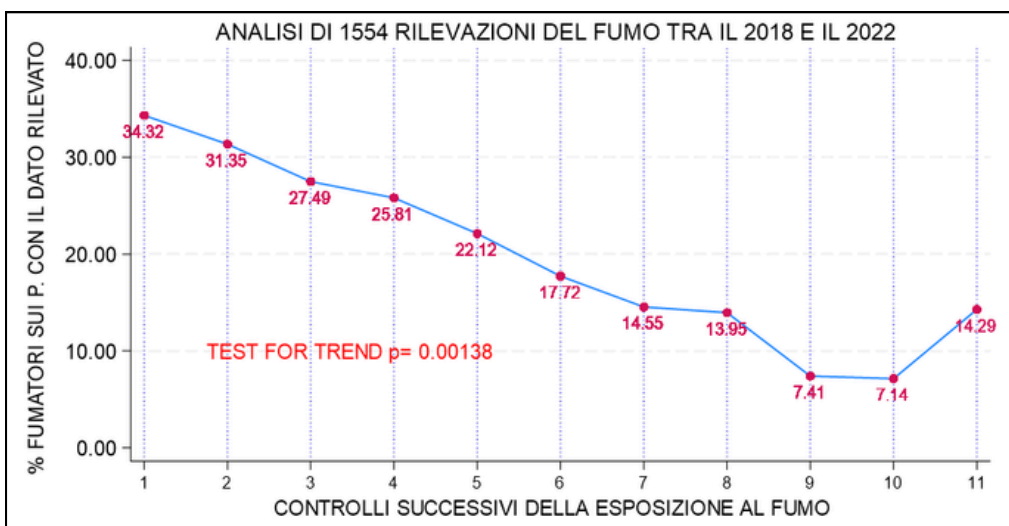
Infine, è importante evidenziare che, nell'ambito di questa coorte, più o meno 2 persone su 3 risultano *vaccinati annualmente contro l'influenza*, percentuale che si riduce nel corso del tempo (*test for trend p=0.0001*), raggiungendo il nadir del 55% registrato nel 2022 (Figura 3).

3.3 TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Riguardo ai pazienti prevalenti rilevati nell'anno 2022, l'analisi dei dati evidenzia che 1 persona su 3 (38%), pur avendo una diagnosi di BPCO, non risulta trattata con farmaci inalatori. Un altro terzo della popolazione (33%) ha ricevuto la prescrizione di un singolo farmaco respiratorio, mentre il rimanente 29%, due o più farmaci inalatori (Figura 4).

Il grafico in Figura 5 illustra la distribuzione del numero di accertamenti specifici (spirometrie o visite pneumologiche) registrati in cartella nel periodo 2013-2022.

FIG. 2 - Percentuale di esposti al fumo ad ogni controllo dell'esposizione al fumo e test for trend



Conditional fixed-effects logistic regression (differenza in logodds di esposizione al fumo per ogni occasione di controllo della esposizione in un modello monovariato con il tempo come covariata continua): il trend dimostra significativo decremento del logodds odds di fumo ad ogni controllo successivo della esposizione

FIG. 3 - Percentuale di vaccinati contro l'influenza dal 2018 al 2022

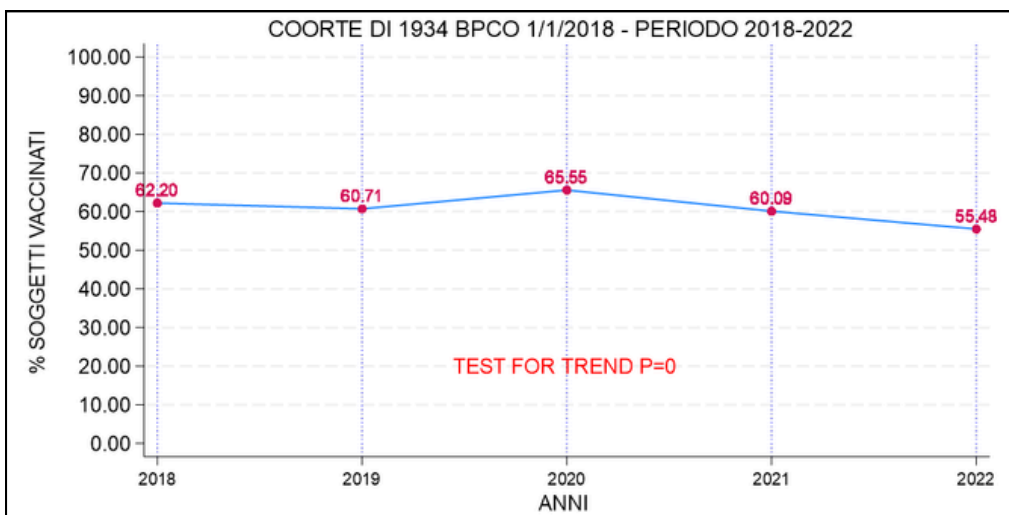


FIG. 4 - Numero di classi ATC prescritte nel 2022 ai pazienti BPCO

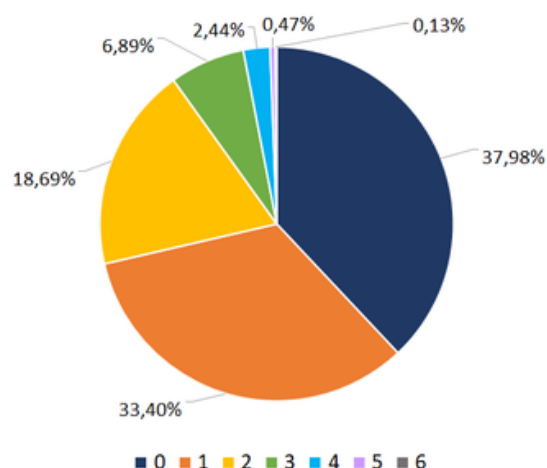
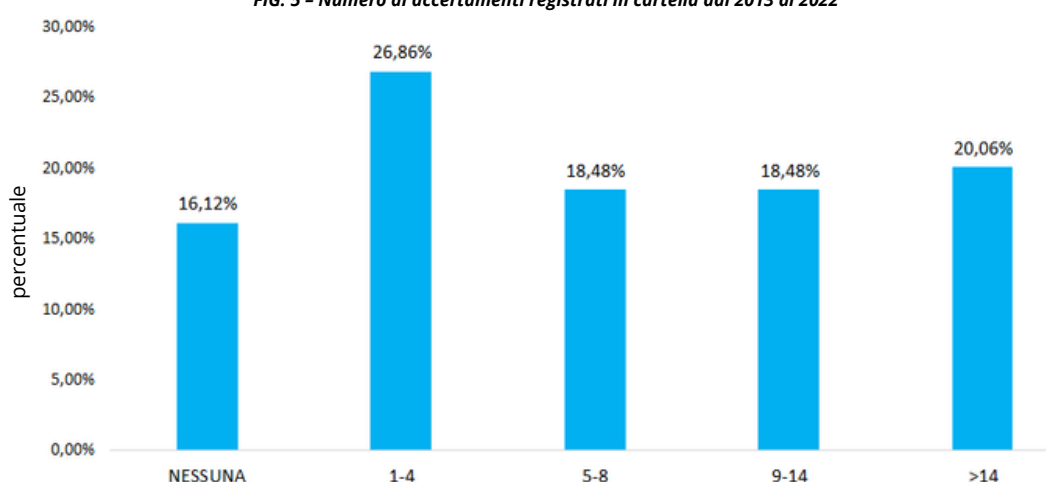


FIG. 5 - Numero di accertamenti registrati in cartella dal 2013 al 2022



La Tabella 2 illustra i dati pertinenti alla registrazione in cartella di indagini strumentali (spirometrie) o di visite pneumologiche nel periodo 2013-2022.

Il 16.12% (377/2338) dei pazienti con diagnosi di BPCO non presenta alcuna registrazione in cartella di spirometrie o di visite pneumologiche. Nella fattispecie, si tratta, rispettivamente, dell'8.48% (123/1450) dei soggetti trattati e del 28.60% (254/888) dei soggetti non trattati.

Il grafico in Figura 6 illustra la percentuale di soggetti a cui nel 2022 è stato prescritto almeno un pezzo delle singole classi ATC.

Sia per i pazienti con almeno un pezzo all' anno (FIG. 7a) che per i pazienti con almeno quattro pezzi all' anno (FIG. 7b) le prescrizioni "in aperto" risultano più o meno doppie rispetto alle prescrizioni "in chiuso".

3.4 ANALISI DELLA COORTE DI 1934 BPCO AL 1° GENNAIO 2018 (APPROCCIO LONGITUDINALE - FOLLOW-UP 2018-2022)

La Tabella 3 riporta per ciascun anno di *follow-up*, e per ciascuna classe di farmaci inalatori, la percentuale di pazienti con almeno un pezzo prescritto, la percentuale di pazienti con almeno quattro pezzi prescritti e il numero

medio di prescrizioni per paziente.

La percentuale di pazienti con 1+ prescrizioni annue risulta in diminuzione per tutte le classi, fatta eccezione per ICS-LABA-LAMA e LABA-LAMA, farmaci che presentano un trend in aumento.


La percentuale di pazienti con 4+ prescrizioni annue risulta in diminuzione per tutte le classi, esclusa l'associazione ICS-LABA-LAMA, che presenta un *trend* in aumento, e per LABA-LAMA che non presenta andamenti temporali.

Il numero medio di prescrizioni pro-capite presenta un *trend* in riduzione per tutte le classi tranne che per ICS-LABA-LAMA, il cui numero risulta aumentare, e per LABA-LAMA e SAMA che non presentano andamenti temporali.

4. DISCUSSIONE

La BPCO è una malattia che impatta pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti per le importanti limitazioni funzionali, le frequenti riacutizzazioni e l'elevato tasso di mortalità. Per migliorare la gestione complessiva della malattia sono state proposte numerose linee guida internazionali, in particolare il documento GOLD viene rivisto tutti gli anni per aggiornare costantemente le evidenze derivanti dalla ricerca e dai dati epidemiologici [3].

Tabella 2 – Esecuzione di almeno un accertamento nel periodo 2013-2022



	Non Trattati farmacologicamente nel 2022	Trattati farmacologicamente nel 2022	Totale
Spirometria o visita pneumologica non registrata dal 2013 al 2022	254	123	377
	28.60%	8.48%	16.12%
Spirometria o visita pneumologica registrata almeno una volta dal 2013 al 2022	634	1327	1961
	71.40%	91.52%	83.88%
Totale	888	1450	2338
	100.00%	100.00%	100.00%

FIG. 6 – Percentuali di pazienti con almeno una prescrizione delle singole classi di farmaci inalatori (Coorte BPCO 2022)

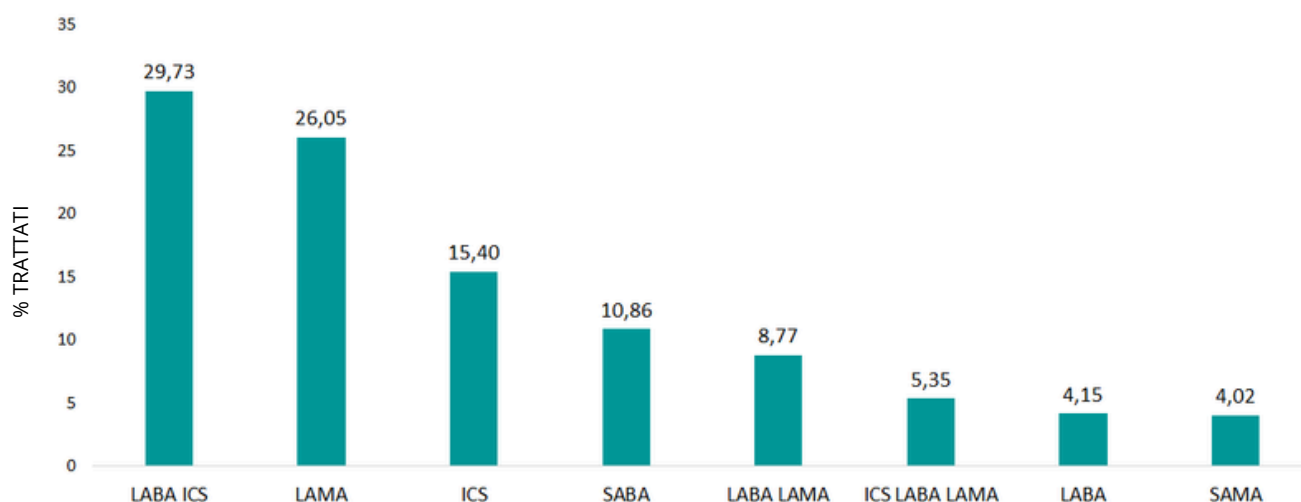


FIG.7a – Percentuali di pazienti con prescrizioni in aperto e in chiuso di ICS LABA LAMA (almeno 1 pezzo all' anno)

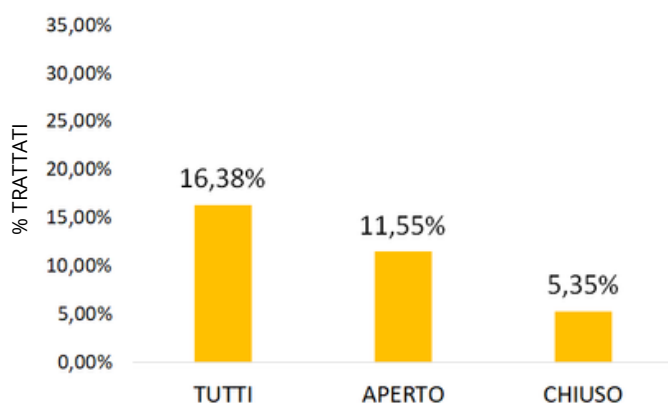


FIG.7b – Percentuali di pazienti con prescrizioni in aperto e in chiuso di ICS LABA LAMA (almeno 4 pezzi all' anno)

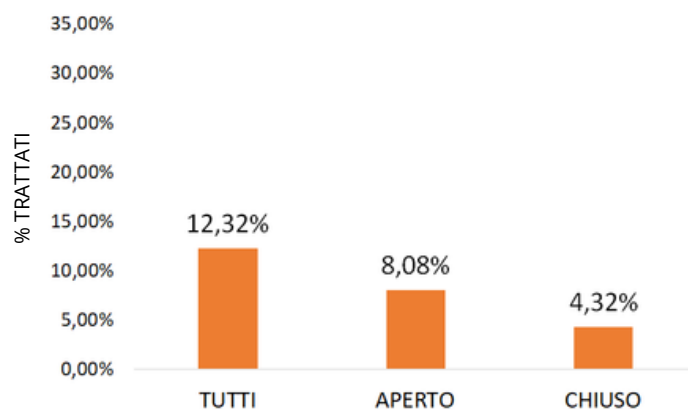


Tabella 3 – Percentuali di pazienti trattati per anno e numero medio di pezzi pro-capite nell' anno indice (coorte 1934 BPCO al 1 gennaio 2018 seguita dal 1 gennaio 2018 al 31 dicembre 2022) – le analisi nei singoli anni hanno come denominatore i pazienti non censorizzati.

CLASSE	Parametro	2018	2019	2020	2021	2022	5 anni	Test for trend	
								coefficiente	P
ICS	Almeno 1 pezzo	20.48%	21.08%	15.22%	12.62%	15.81%	17.34%	-0.1951296 ¹	<0.0001
	Almeno 4 pezzi	5.64%	5.45%	4.73%	3.85%	3.85%	4.79%	-0.1523462 ¹	0.007
	Numero medio pro capite	0.8567735	0.8634064	0.7046695	0.5504648	0.6232194	0.732471	-0.0458358 ²	0.004
ICS LABA LAMA unico erogatore	Almeno 1 pezzo	0.16%	3.09%	3.21%	4.45%	4.84%	2.97%	0.9266074 ¹	<0.0001
	Almeno 4 pezzi	0.05%	1.80%	2.79%	3.65%	3.92%	2.28%	1.107125 ¹	<0.0001
	Numero medio pro capite	0.0041365	0.1602024	0.3086719	0.4163347	0.4423077	0.247824	0.113281 ¹	<0.0001
LABA	Almeno 1 pezzo	7.60%	6.86%	6.19%	5.91%	5.27%	6.46%	-0.5602367 ¹	<0.0001
	Almeno 4 pezzi	6.36%	5.51%	5.52%	5.38%	4.34%	5.49%	-0.5062374 ¹	<0.0001
	Numero medio pro capite	0.64788	0.6110174	0.6064281	0.5703851	0.4451567	0.5831721	-0.0652305 ²	<0.0001
LABA ICS unico erogatore	Almeno 1 pezzo	33.30%	32.72%	30.32%	30.74%	29.91%	31.54%	-0.1934455 ¹	<0.0001
	Almeno 4 pezzi	24.25%	24.00%	23.83%	23.44%	22.29%	23.63%	-0.1562467 ¹	<0.0001
	Numero medio pro capite	2.326267	2.318156	2.322013	2.333333	2.167379	2.297993	-0.0668076 ²	<0.001
LABA LAMA unico erogatore	Almeno 1 pezzo	6.00%	5.79%	5.28%	5.38%	7.41%	5.94%	0.1431898 ¹	0.013
	Almeno 4 pezzi	4.91%	5.06%	4.91%	4.32%	5.84%	4.99%	0.0601625 ¹	0.327
	Numero medio pro capite	0.5227508	0.5525576	0.543966	0.4482072	0.5790598	0.5293762	-0.0017113 ²	0.884
LAMA	Almeno 1 pezzo	32.26%	32.38%	30.08%	28.88%	26.50%	30.26%	-0.2586775 ¹	<0.0001
	Almeno 4 pezzi	26.27%	25.30%	24.56%	24.17%	21.23%	24.48%	-0.2581118 ¹	<0.0001
	Numero medio pro capite	2.557394	2.468803	2.521528	2.464143	2.042023	2.426741	-0.1299577 ²	<0.0001
SABA	Almeno 1 pezzo	15.05%	15.63%	12.98%	11.55%	10.90%	13.42%	-0.1922469 ¹	<0.0001
	Almeno 4 pezzi	4.76%	4.38%	3.94%	3.32%	3.28%	4.00%	-0.1941815 ¹	0.003
	Numero medio pro capite	0.6334023	0.6228218	0.4869618	0.4017264	0.3903134	0.5184961	-0.0579156 ²	<0.0001
SAMA	Almeno 1 pezzo	5.95%	6.30%	3.94%	3.85%	3.85%	4.88%	-0.1371426 ¹	0.004
	Almeno 4 pezzi	2.64%	2.64%	2.12%	1.79%	1.14%	2.13%	-0.1849544 ¹	0.013
	Numero medio pro capite	0.5486039	0.5907813	0.4778654	0.3081009	0.2485755	0.4488636	-0.0281525 ²	0.273

1. Conditional fixed-effects logistic regression (differenza in logodds di esposizione individuale al farmaco per ogni anno di follow-up in un modello monovariato con il tempo come covariata continua; valori negativi: trend in decremento; valori positivi:trend in aumento)

2. Fixed-effects linear regression (differenza in numero medio individuale di pezzi del farmaco per ogni anno di follow-up; valori negativi: trend in decremento; valori positivi:trend in aumento)

I dati del presente contributo evidenziano una prevalenza della BPCO pari al 2,35%, dato in aumento nel corso del periodo di osservazione, ma comunque ancora lontano da quello che è il valore riportato a livello internazionale. Infatti, la prevalenza della BPCO nella popolazione mondiale varia dal 3,6% di Barranquilla (Colombia) al 19,0% di Città del Capo (Sud Africa) [4-6].

Il dato costante, in tutte le indagini, riguarda il sottoutilizzo della spirometria come strumento diagnostico: mediamente solo il 26,4% riportava un precedente test di funzionalità polmonare e solo il 5,0% riportava una precedente diagnosi di BPCO [6]. Il tasso di prevalenza della BPCO è variabile nelle diverse popolazioni e probabilmente anche per le diverse tipologie di test; tuttavia, la sotto-diagnosi è sempre presente.

La spirometria è ancora sottoutilizzata per la diagnosi di BPCO. Molti studi epidemiologici evidenziano, infatti, che la maggior parte dei pazienti rimane senza diagnosi, a causa del basso sospetto clinico, del sottoutilizzo della spirometria e, probabilmente, anche del pessimismo riguardo all'efficacia del trattamento nella BPCO in stadio iniziale [4-5].

Le cause della sotto-diagnosi sono molteplici e, in particolare, legate all'abitudine al fumo. Il paziente, nelle fasi iniziali della malattia, non ha sintomi acuti, ma una lentissima progressione della tosse produttiva e della dispnea. Per migliorare la diagnosi precoce si dovrebbe attuare in modo estensivo il "case finding", vale a dire l'invio a un esame spirometrico dei fumatori con più di 40 anni, sintomatici per dispnea o tosse produttiva persistente [3]. In questa fase della malattia, caratterizzata da una lieve ostruzione, la sospensione del fumo e il trattamento farmacologico potrebbero consentire di interrompere il declino di funzionalità respiratoria, le riacutizzazioni e la progressione negli anni verso l'insufficienza respiratoria, con un notevole risparmio anche in termini farmacoeconomici.

I dati della presente indagine evidenziano che oltre un terzo delle persone a cui il medico ha raccolto i dati sul fumo manifestano abitudine al fumo nonostante la diagnosi di BPCO; tuttavia, nei pazienti con ripetute rilevazioni longitudinali del fumo (e quindi più seguiti dal medico) la percentuale di fumatori cala significativamente ad ogni ulteriore controllo.

Da rilevare che anche 1 persona su 3 non riceve una vaccinazione antiinfluenzale annuale nonostante le raccomandazioni delle linee guida internazionali.

La seconda grande sfida riguarda il sotto-trattamento e l'aderenza. Sappiamo che è un problema che riguarda tutte le malattie croniche [7] ma con alcune peculiarità per

quanto riguarda le malattie respiratorie croniche ostruttive, dovute probabilmente all'utilizzo della terapia inalatoria, che non ha la stessa percezione della terapia orale [8-10].

Le conseguenze sono state confermate da numerosi studi, che hanno evidenziato come la scarsa aderenza sia la causa più frequente delle riacutizzazioni e delle ospedalizzazioni.

La semplificazione della posologia, con uso di duplici e triplici associazioni, non ha risolto il problema. Nella pratica clinica quotidiana è sempre più complicato dedicare del tempo all'educazione del paziente, ma sarà fondamentale per il futuro che specialisti, medici di medicina generale ed infermieri si occupino di questo aspetto. Oltretutto una parte degli insuccessi terapeutici è dovuto alla non aderenza non intenzionale, vale a dire allo scorretto uso degli inalatori.

Infine, la presente indagine sottolinea una prescrizione farmacologica non sempre in accordo con il documento GOLD di riferimento, dalla quale si rileva ancora un'elevata prescrizione di corticosteroidi da soli o associati a LABA. Su questo aspetto, anche l'attuale Nota 99 evidenzia l'inutilità dell'uso del solo corticosteroide nella BPCO e relega l'associazione LABA+ICS ai soli pazienti con pregressa asma e/o conta eosinofili >300 cell/ μ L. E' tuttavia doveroso considerare che i dati presentati si riferiscono ad un periodo appena successivo all'introduzione della Nota AIFA n. 99 e che, pertanto, risulta plausibile una mancata aderenza alle raccomandazioni della Nota stessa.

E' importante sottolineare le difficoltà che si riscontrano nella gestione della BPCO nella pratica clinica quotidiana. Un attivo "case finding" da parte del MMG, a seguito dell'esecuzione dell'indagine spirometrica, potrebbe consentire di intercettare molti pazienti nelle fasi iniziali della malattia, con riduzione della sua progressione.

Il secondo aspetto, di grande rilevanza, riguarda la scarsa aderenza, non ottimale in tutte le malattie croniche, ma soprattutto evidente nell'asma e nella BPCO, probabilmente per la scadente percezione della terapia inalatoria confrontata con quella per os. L'educazione del paziente, in sinergia con tutte le figure professionali coinvolte, potrebbe migliorare l'impatto del trattamento farmacologico sulla malattia.

L'aggiornamento annuale delle linee guida GOLD, con particolare riferimento alla più importante "rivisitazione" del 2023, pone alcune criticità in merito alla puntuale applicazione della Nota 99 (pubblicata nel 2022) per quanto riguarda gli aspetti legati alla rimborsabilità dei farmaci inalatori. Su questo aspetto, tuttavia, è indispensabile precisare che **le Note AIFA rappresentano sempre un elemento regolatorio vincolante per la prescrizione dei medicinali a carico del SSN** e, pertanto, si auspica da parte dell'Agenzia un aggiornamento della Nota alla luce delle nuove evidenze scientifiche disponibili.



KEY MESSAGES



È stata condotta un'**analisi dei dati raccolti su MilleinRete**, *network* della Scuola Veneta di Medicina Generale (SVEMG) contenente informazioni su diagnosi, trattamento e gestione di numerose patologie registrate da medici di medicina generale.

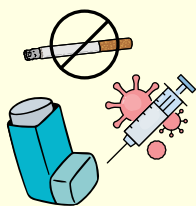
Sono state identificate le terapie farmacologiche per la BPCO da includere nell'analisi e le coorti da considerare per le analisi pertinenti all'incidenza della patologia, al consumo di farmaci, alla rilevazione del fumo e alla vaccinazione antiinfluenzale.



I dati della presente analisi evidenziano una **prevalenza** della BPCO pari al 2.35%, dato che è risultato **in aumento** nel corso del periodo di osservazione.



Per favorire la **diagnosi precoce** è importante indagare lo stile di vita del paziente: se fumatore, di età >40 anni e con sintomi di dispnea o tosse produttiva persistente, è opportuno indirizzarlo ad un esame spirometrico.



È fondamentale l'**educazione del paziente**:

- oltre un terzo delle persone, di cui il medico ha raccolto i dati sul fumo, mantengono l'**abitudine al fumo** nonostante la diagnosi di BPCO;
- una persona su tre non si sottopone a **vaccinazione antiinfluenzale** annuale;
- vi è una **scarsa aderenza** al trattamento per la BPCO, probabilmente perché la terapia inalatoria non ha la stessa percezione di quella orale.



La letteratura evidenzia che la **spirometria** è ancora largamente **sottoutilizzata** per formulare diagnosi di BPCO (il 26,4% dei pazienti riporta un test di funzionalità polmonare)

Bibliografia:

1. Cazzola M., et al. "Epidemiologia della BPCO in Italia: lo studio PIVOT". Italian Journal of Pulmonary Disease, 2011.
2. Franco Novelletto B, Fusello M, Battaglia A. Dieci anni di monitoraggio della Medicina Generale. Il progetto "MilleinRete" di Svemg https://www.quotidianosanita.it/veneto/articolo.php?articolo_id=111038
3. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 Report. Available at: GOLD Report - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD (goldcopd.org). Accessed February 2025.
4. Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, et al. Undiagnosed Obstructive Lung Disease in the United States. Associated Factors and Long-term Mortality. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1788-95.
5. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Miravittles M, López-Campos JL. Determinants in the Underdiagnosis of COPD in Spain-CONOCEPOC Study. *J Clin Med* 2022;11(9):2670. doi: 10.3390/jcm11092670
6. Lamprecht B, Soriano GB, Studnika M, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015;148(4):971-985
7. Burnier M. The role of adherence in patients with chronic diseases. *Eur J Int Ned* 2024; 119:1-5. doi: 10.1016/j.ejim.2023.07.008.
8. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64(11):939-43.
9. Roggeri A, Micheletto C, Roggeri DP. Inhalation errors due to device switch in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: critical health and economic issues. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 597-602.
10. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15:461-472.
11. NOTA AIFA n. 99 per la prescrizione della terapia inalatoria di mantenimento con LABA, LAMA, ICS e relative associazioni precostituite (LABA/ICS, LABA/LAMA, LABA/LAMA/ICS) nei pazienti con BPCO. GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA Serie generale - n. 47, 25-02-22

4. L'importanza della prevenzione e dello stile di vita: fumo e BPCO. Un'esperienza di una MGI

M. Procidano, Medico di Medicina Generale e referente Medicina di Gruppo Integrata Medoacus

Introduzione

La BPCO è una malattia cronica invalidante e gravata da costi molto elevati in ambito sanitario e lavorativo. La sua prevalenza in Italia è del 4% nella popolazione generale ma aumenta al 10% nella popolazione over40. La BPCO rappresenta la terza causa di morte nel mondo con oltre 3 milioni di morti ma entro il 2030, sono previsti circa 4,5 milioni di decessi annui.

Nonostante le linee guida GOLD degli ultimi anni abbiano evidenziato il probabile ruolo di altri fattori nella eziopatogenesi della BPCO, il fumo resta la principale causa di questa patologia. Oltre al fumo di sigaretta, anche fattori genetici, sociali (situazioni economiche disagiate), l'esposizione ambientale e infezioni respiratorie ricorrenti in età infantile possono aumentare il rischio di BPCO [1].

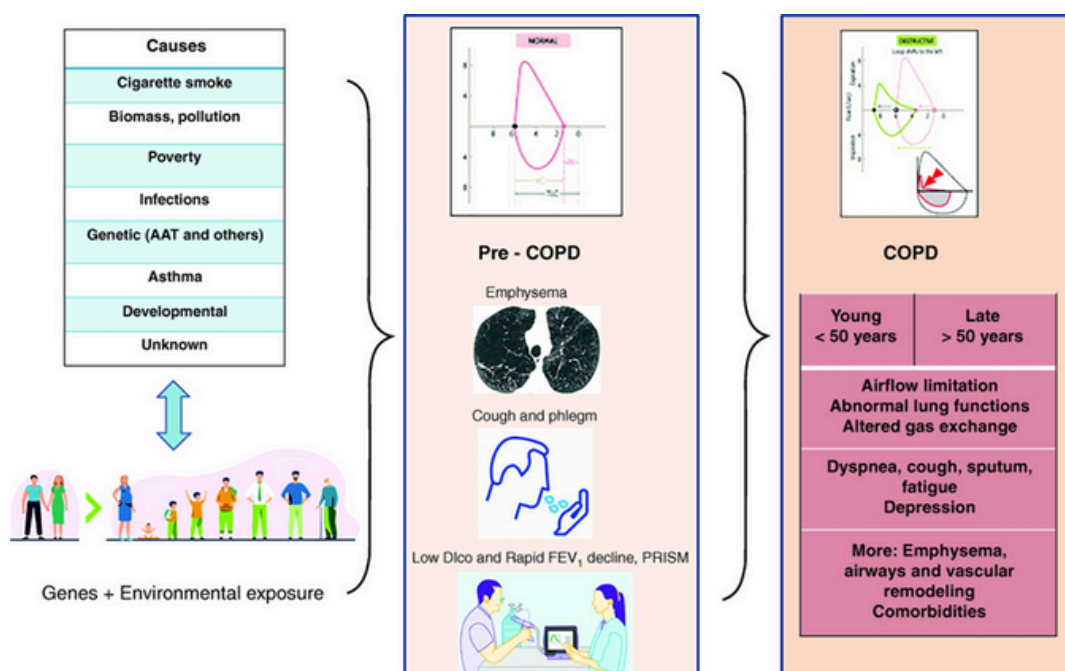


Figura 1. Celli B et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. Am J Respir Crit Care Med 2022; 206: 1317-1325

Classificazione	Descrizione
BPCO geneticamente determinata (BPCO-G)	Carenza di alfa-1 antitripsina (AATD) Altre varianti genetiche con effetti minori che agiscono in combinazione tra loro
BPCO da alterato sviluppo polmonare (BPCO-D)	Eventi nelle prime fasi della vita, tra cui nascita prematura e basso peso alla nascita
BPCO ambientale BPCO da fumo di sigaretta (BPCO-C)	<ul style="list-style-type: none"> • Esposizione al fumo di tabacco, anche in utero o attraverso il fumo passivo • Uso di vaping o sigarette elettroniche • Cannabis
BPCO da esposizione a combustibili da biomassa e inquinamento (BPCO-P)	Esposizione all'inquinamento domestico, all'inquinamento dell'aria ambiente, al fumo degli incendi boschivi, ai rischi professionali
BPCO da infezioni (BPCO-I)	Infezioni in età pediatrica, BPCO associata a tubercolosi, BPCO associata all'HIV
BPCO e asma (BPCO-A)	Soprattutto asma infantile
BPCO da causa sconosciuta (BPCO-U)	

*Adattato da Celli et al. (2022) e Stolz et al. (2022)

Figura 2. GOLD 2024. Adattata da "Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2024)"

Esposizione a fattori ambientali e BPCO

Il fumo di sigaretta è il fattore ambientale principale per la BPCO, ma meno del 50 % dei forti fumatori è affetto da questa patologia e circa un terzo dei soggetti affetti da BPCO ha anamnesi negativa per tabagismo.

La BPCO nei non fumatori risulta più frequente nelle donne di età più giovane. Nei non fumatori i sintomi e il deterioramento spirometrico risultano analoghi a quelli della BPCO fumo-correlata, ma l'enfisema è meno diffuso e il declino della funzionalità polmonare meno grave.

Anche il fumo passivo rappresenta un importante fattore di rischio. Notevole importanza riveste anche il fumo in gravidanza (sia materno che paterno) essendo in grado di alterare la crescita e lo sviluppo dei polmoni in epoca gestazionale. Le esposizioni in ambito lavorativo e/o domestico comprese le polveri organiche e inorganiche, gli agenti chimici, i fumi, e l'inquinamento atmosferico aumentano il rischio di BPCO.

In Italia si stima che siano attribuibili al fumo di tabacco oltre 93.000 morti ogni anno.

Epidemiologia del tabagismo

Secondo i dati PASSI 2022-2023 [2], la maggioranza degli adulti 18-69enni non fuma (58,7%) o ha smesso di fumare (16,8%), ma 1 italiano su 4 è fumatore (24,5%). Il consumo medio giornaliero è di circa 12 sigarette, tuttavia 22 fumatori su 100 ne consumano più di un pacchetto. La prevalenza di forti fumatori (20 sigarette o più al giorno) è pari al 3,5% (pari al 19% dei fumatori di sigarette), quota che si è significativamente ridotta negli ultimi 10 anni (4,8% nel 2013), soprattutto tra gli uomini (da 7,4% al 5,1%). Fuma il 20,5% della popolazione italiana sopra i 15 anni (10,5 milioni di persone, il 25,1% degli uomini e il 16,3% delle donne). L'età media dei fumatori è 46,7 anni. Nel 2023, secondo i dati ISTAT [3], è pari al 18,7% la proporzione di fumatori tra la popolazione di 11 anni e più, quota che risulta in lieve calo rispetto a quanto registrato nel 2022 (19,0%). In Veneto, lo studio PASSI ha evidenziato nella popolazione esaminata il 21,2 % di fumatori e il 20,8 di ex fumatori (dati in linea con la media nazionale).

Al fumo di tabacco sono attribuibili un numero di decessi che supera quello attribuibile in maniera cumulativa ad assunzione di alcool, droghe, AIDS, incidenti stradali, omicidi e suicidi.

Almeno 25 malattie, tra le quali broncopneumopatie croniche ostruttive e altre patologie polmonari croniche, cancro del polmone e altre forme di tumori, cardiopatie, vasculopatie riconoscono come causa nota o probabile il fumo di tabacco. Il 50% circa dei soggetti fumatori ha una aspettativa di vita ridotta in media di 14 anni e in ogni caso chi fuma vive per più anni in condizioni precarie di salute nel corso della vita rispetto ai non fumatori.

Indicatori - PASSI 2022-2023				
	Fumatori	Ex-Fumatori	Chiesto se fuma	Consiglio smettere
Abruzzo	24.2	14.5	23.3	40.7
Basilicata	21.7	12.6	35.1	56.8
Calabria	20.6	7.4	18.1	29.0
Campania	29.0	10.3	24.6	52.4
Emilia Romagna	24.0	22.6	40.2	51.4
Friuli Venezia Giulia	22.5	23.4	62.3	43.7
Lazio	26.1	18.5	41.4	57.4
Liguria	25.5	17.4	35.5	45.3
Lombardia				
Marche	22.8	21.0	46.4	49.1
Molise	28.7	17.9	46.3	49.2
Piemonte	26.3	20.4	47.2	50.5
Provincia di Bolzano	20.0	23.5	43.4	44.7
Provincia di Trento	21.5	21.5	39.5	53.7
Puglia	24.2	12.5	22.7	40.0
Sardegna	25.2	22.6	48.2	55.7
Sicilia	22.9	12.4	35.8	42.7
Toscana	22.5	16.7	35.6	53.2
Umbria	28.9	15.7	36.9	48.9
Valle d'Aosta	25.7	13.7	17.3	39.3
Veneto	21.3	20.8	43.0	44.8
Italia	24.5	16.8	36.8	48.6

Figura 3

Prevenzione e gestione della BPCO in medicina generale

Uno dei compiti fondamentali della Medicina Generale è la prevenzione e la diagnosi precoce di alcune patologie fumo-correlate fra le quali la BPCO attraverso l'identificazione dei soggetti fumatori attuali e/o pregressi.

Le Medicine di Gruppo Integrate (MGI) sono forme associative complesse costituite nel 2016 e caratterizzate dalla presenza di Medici di Medicina Generale affiancati da personale di segreteria e infermieristico. Le caratteristiche principali delle MGI sono: apertura h12 della Sede di Riferimento con presenza di personale amministrativo e infermieristico, attività di prevenzione e gestione di cronicopatie secondo PDTA condivisi. Le cronicopatie comprendono pazienti in terapia anticoagulante orale, diabete mellito, scompenso cardiaco e BPCO.

L'attività delle MGI è definita dal Contratto di Esercizio, che prevede attività di Medicina di Iniziativa con il supporto del personale di segreteria e infermieristico. Fra le attività di prevenzione, particolare importanza viene riservata alla identificazione di stili di vita scorretti mediante registrazione di peso, altezza, attività fisica, fumo e assunzione di alcolici con conseguente *counseling*. La registrazione dei suddetti parametri riguarda prevalentemente soggetti di età superiore a 35 anni e, per quanto riguarda il fumo, è seguita nei soggetti fumatori over40 dalla somministrazione del questionario GOLD per l'identificazione del rischio di BPCO che indaga la presenza di tosse, espettorato e dispnea. Qualora il test risulti positivo i pazienti vengono avviati alla spirometria semplice per la diagnosi.

Questionario GOLD

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva è una patologia broncopolmonare molto frequente, anche se molte persone ne sono affette senza saperlo.

Hai tosse e catarro frequentemente?	Si	No
Fai fatica a respirare rispetto ai tuoi coetanei?	Si	No
Hai limitato l'attività fisica per questo?	Si	No
Hai più di 40 anni?	Si	No
Sei un fumatore o lo sei stato?	Si	No

Se hai risposto *Si* a tre o più domande potresti essere affetto da BPCO: chiedi al tuo medico se ritiene necessario che tu faccia una spirometria.

Figura 4

Uno dei principali *software* usati dai MMG prevede inoltre questionari di approfondimento del tabagismo precisando:

- 1) Età di inizio
- 2) Numero di sigarette fumate attualmente e in passato
- 3) Durata del tabagismo
- 4) Esposizione al fumo passivo
- 5) Eventuali periodi di sospensione e loro durata
- 6) Misurazione di *pack years*

Esiste inoltre la possibilità di somministrare al paziente il Test di Fagestrom per valutare il grado di dipendenza.

Linee guida GOLD e loro evoluzione

Come accennato all'inizio, però, le Linee Guida GOLD degli ultimi anni hanno introdotto alcune novità molto rilevanti, sia per quanto riguarda i fattori eziopatogenetici della malattia, sia per l'identificazione di alcune condizioni a rischio di sviluppare BPCO con la necessità impellente di una gestione più completa della prevenzione di questa grave patologia per l'identificazione delle condizioni di rischio e per la loro efficace correzione [4,5].

Rimane senza dubbio valido, in un'ottica di prevenzione prevista dai Contratti di Esercizio delle MGI, l'identificazione dei soggetti over40 con tabagismo attuale o pregresso da sottoporre al questionario GOLD e successiva spirometria qualora questo risultasse positivo, ma, alla luce delle Linee Guida GOLD e di recenti studi, l'osservazione andrebbe estesa anche ad altre coorti di età inferiore in relazione al tabagismo. Recenti studi hanno confermato anche per la

BPCO quanto era noto per il tumore del polmone: la precocità di esposizione al fumo è infatti un fattore favorente lo sviluppo di BPCO e iniziare a fumare durante la prima adolescenza incrementa in modo significativo il rischio di BPCO in età adulta [6].

Ricordiamo poi che il fumo di Cannabis rappresenta un altro importante fattore eziopatogenetico ambientale in quanto contiene molte delle stesse sostanze nocive del tabacco. Alcuni studi evidenziano il rischio aggiuntivo di fumare contemporaneamente tabacco e cannabis per l'incidenza di alcuni tipi di cancro polmonare in soggetti relativamente giovani [7].

Sigarette elettroniche e altri dispositivi

L'Istituto Superiore di Sanità ha avviato il monitoraggio sull'uso dei nuovi dispositivi elettronici a partire dal 2014 per le *e-cig* e dal 2018 per i dispositivi a tabacco riscaldato, evidenziando un importante cambiamento nell'uso dei suddetti dispositivi sempre più utilizzati in aggiunta piuttosto che in sostituzione delle sigarette tradizionali.

Nel biennio 2022-2023 nella coorte di popolazione 18-69 anni circa il 24 % era fumatore ma, di questi, ben il 4% associava alle sigarette tradizionali anche quelle elettroniche con un *trend* in aumento rispetto al 2014 in cui l'associazione dei due dispositivi era solo del 1,5%.

Recenti studi hanno evidenziato che tale associazione aumenterebbe di quattro volte il rischio di tumore del polmone [8].

L'uso della sigaretta elettronica è più diffuso tra i giovani di 18-24 anni (8%), rispetto al 2% tra gli adulti di età compresa tra i 50 e i 69 anni ed è più frequente nei soggetti di sesso femminile. I dati ISTAT evidenziano che il 36,6% degli studenti nella fascia 14-17 anni e il 9,6% tra 11 e 13 consuma almeno un prodotto tra sigaretta tradizionale, *e-cig* o tabacco riscaldato (almeno una volta nel mese precedente la *survey*). Contrariamente agli adulti, tra i giovani il consumo è più diffuso tra le ragazze. Vi è quindi la necessità di intercettare precocemente gli adolescenti fumatori anche se, purtroppo, molti ostacoli impediscono una corretta anamnesi in questo senso. Gli adolescenti infatti accedono raramente all'ambulatorio del MMG e, quando lo fanno, sono accompagnati dai genitori la cui presenza rende non attendibile il dato anamnestico sul tabagismo. Questo problema riguarda anche i Pediatri di Libera Scelta e rende problematico l'intervento in questa fascia di età, così importante per il rischio futuro di sviluppare BPCO, cancro polmonare e malattie fumo-correlate.

CONCLUSIONI



La **Nota 99** ha rappresentato, per la Medicina Generale, da un lato un aggravio di lavoro per valutare o rivalutare terapie e loro rimborsabilità, alla luce delle norme introdotte dall'AIFA, dall'altro è stata un'**occasione formativa** in quanto ha portato la categoria ad approfondire, sia individualmente che attraverso corsi di formazione, le proprie conoscenze **in ambito di diagnosi e terapie della BPCO**.



Attualmente le novità introdotte dalle **Linee Guida GOLD** richiedono senza dubbio un cambio di paradigma per la Medicina Generale, alla luce dei dati che identificano nuovi elementi **eziopatogenetici, diagnostici e terapeutici** sulla base di criteri più ampi di valutazione della patologia. Resta comunque fondamentale per tutti i soggetti fumatori l'**astensione dal fumo** e l'eliminazione, qualora possibile, degli altri fattori di rischio evidenziati dalle recenti Linee guida GOLD.



Nell'ottica della **prevenzione** di questa grave patologia va implementata, nel *setting* della Medicina Generale, l'attività preventiva, sia attraverso l'**identificazione precoce dei soggetti fumatori a rischio** che attraverso l'identificazione del tabagismo estesa a tutte le fasce di età, con particolare riguardo ai giovani, il cui rischio di danno polmonare da fumo appare correlato alla precocità di esposizione, alle donne e ai soggetti esposti ad inquinamento sia *outdoor* che *indoor* in ambiente lavorativo o domestico, senza dimenticare i soggetti in condizioni di povertà.

Bibliografia:

1. Celli B, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for its Revision. Am J Respir Crit Care Med 2022;206:1317- 1325
2. Dati ISTAT
3. Studio Passi 22-23
4. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (GOLD 2023)
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD 2025)
6. Childhood Cigarette Smoking and Risk of COPD in Older U.S. Adults: A Nationally Representative Replication Study, Journal of the COPD Foundation, ottobre 2024
7. Betsler L, Glorion M, Mordant P, et al. Cannabis use and lung cancer: time to stop overlooking the problem? Eur Respir J 2021; 57(05):2004132
8. Bittoni M.A., Carbone D.P., & Harris R.E., 2024. Vaping, Smoking and Lung Cancer Risk. J Oncol Res Ther. 2024;9(3):10229. Doi: 10.29011/2574-710x.10229. Epub 2024 Jul 4. PMID: 39210964; PMCID: PMC11361252.

5. La corretta diagnosi della BPCO: esperienza di una MGI

C. Tambalo e A. Marchetto, Medici di Medicina Generale

La spirometria semplice è un tipico esame di pertinenza del Medico di Medicina Generale (MMG).

È di facile esecuzione, ha bisogno di un *training* relativamente breve e di conoscenze che fanno, o dovrebbero fare, parte del bagaglio culturale del medico di medicina generale.

Esistono diversi manuali che facilitano l'acquisizione delle competenze in maniera semplice e veloce [1].

Ha un costo, relativo all'attrezzatura necessaria (spirometro), che è ampiamente alla portata della medicina generale. Dall'altra parte i vantaggi che offre nella diagnosi, nel *follow-up* e nella razionalizzazione dell'uso delle risorse sanitarie e farmacologiche è importante.

Vediamo di analizzare i motivi di questa affermazione.

La Nota AIFA 99, operativa dal 1/9/2021 (che ha subito nel tempo numerosi aggiornamenti), regola l'utilizzo dei farmaci inalatori nel caso di una diagnosi di Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

Rappresenta una vera e propria linea guida che accompagna il MMG dall'interpretazione della spirometria semplice, alla diagnosi e alla prescrizione dei farmaci.

La sospetta diagnosi di BPCO deve essere sempre confermata dalla presenza di una ostruzione bronchiale persistente dopo l'esecuzione di una spirometria con broncodilatazione (FEV1/FVC dopo broncodilatazione < 0,70 o < 70%).

Nell'insieme, la procedura per la diagnosi, la stratificazione della gravità della BPCO e la scelta terapeutica si rivela, dopo un minimo di *training*, abbastanza semplice.

Saper far diagnosi di BPCO è importante per il MMG.

D'altronde, tra l'1% e il 4% di tutte le visite nell'ambulatorio del medico di medicina generale sono dovute a dispnea, che è uno dei sintomi tipici della BPCO [2].

L'uso appropriato dei test di funzione polmonare può aiutare a differenziare le molte cause di dispnea, seguire la progressione delle malattie croniche polmonari e valutare la risposta alla terapia medica [3].

Un bell' articolo [4] di qualche anno fa rilevava come i MMG sottostimavano la gravità della BPCO nel 41% dei casi e ne sovrastimavano la gravità nel 29% dei casi quando la comparavano con una spirometria ambulatoriale. Complessivamente, la valutazione coincideva solo nel 30% dei casi.

• La spirometria è il **gold standard** per misurare la funzionalità polmonare



• È la misura più obiettiva dei volumi polmonari

• Non è invasiva, è riproducibile, economica e disponibile

• Una spirometria di qualità è sostanzialmente possibile in tutti i setting

• Nel setting della Medicina Generale viene utilizzata per **rilevare e confermare le malattie ostruttive delle vie aeree** (asma e BPCO) e anche per **monitorare la malattia restrittiva nota**

Quale Spirometria nel setting della Medicina Generale?



SPIROMETRIA SEMPLICE

Test basato sulla curva flusso - volume e curva flusso - tempo



SPIROMETRIA GLOBALE (in ambiente ospedaliero)

Test che comprende la misurazione dei volumi polmonari assoluti, in particolare volume residuo e capacità funzionale residua, e la diffusione del monossido di carbonio (DLCO). Queste misure servono a valutare i livelli di iperinflazione, intrappolamento aereo ed enfisema.

La spirometria è raccomandata come parte dell'iter diagnostico in pazienti con presumibile asma o BPCO dall'*American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS), dalla *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), dalla *Global Initiative for Asthma* e dall'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*.

La BPCO è una patologia ampiamente sotto diagnosticata, lenta ed insidiosa nella sua evoluzione e che tende ad essere diagnosticata quando si è persa una quota significativa della funzione polmonare.

I Medici di Medicina Generale sono nella posizione ideale per individuare la BPCO e fare una spirometria che ne confermi la diagnosi e impostare una terapia corretta che ne modifichi la traiettoria.

Il punto critico, dunque, è quello di essere in grado di anticipare la diagnosi di BPCO per modificarne la storia. Ciò non può avvenire senza il coinvolgimento del MMG e non si può fare una diagnosi senza fare una spirometria.

Quindi, gli obiettivi da perseguire sono:

- *Spostare la diagnosi della BPCO alla fase precoce della malattia*
- *Stratificare il paziente con BPCO già nell'ambulatorio di Medicina Generale*
- *Migliorare il follow-up per ridurre il fenomeno della scarsa aderenza terapeutica e il sotto-trattamento.*



Quali sono i motivi della scarsa diffusione della spirometria nell'ambulatorio della Medicina Generale? Nel Box 1 vengono riassunti i punti che emergono di solito nelle discussioni tra medici.

Come riportato nelle linee guida GOLD la diagnosi di BPCO viene posta in presenza di una limitazione irreversibile del flusso aereo ($FEV1/FVC < 0,7$ post-broncodilatazione) misurata mediante spirometria. Tuttavia, questa definizione così precisa e stringente pone alcuni limiti riguardo quei pazienti che, pur avendo un'esposizione ai fattori di rischio e la sintomatologia respiratoria tipica, non rispettano il criterio spirometrico. Ciò ha richiesto l'introduzione di nuove categorie di pazienti, i cosiddetti Pre-BPCO e PRISm.

Il termine Pre-BPCO è stato recentemente proposto per identificare individui di qualsiasi età che presentano sintomi respiratori e/o altre anomalie strutturali o funzionali rilevabili, in assenza di ostruzione del flusso alla prova spirometrica.

Tali pazienti possono o meno sviluppare nel corso del tempo un'ostruzione persistente del flusso aereo e quindi BPCO [5].

Il termine PRISm (*Preserved Ratio Impaired Spirometry*) descrive individui che alla spirometria hanno un rapporto $FEV1/FVC$ preservato ($FEV1/FVC \geq 0,7$ dopo broncodilatazione), ma un'alterazione del $FEV1$ ($FEV1 < 80\%$ rispetto al teorico), dopo broncodilatazione.

La prevalenza del PRISm negli studi varia dal 7,1% al 20,3%, risulta più elevata nei fumatori attuali ed ex fumatori, nelle persone con alti e bassi valori di BMI, nel sesso femminile e nei pazienti multimorbidi [6].

I pazienti PRISm presentano un aumentato rischio di sviluppare una malattia cardiopolmonare, un incremento della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, maggior frequenza di ospedalizzazione e una predisposizione a sviluppare un'ostruzione completa delle vie aeree [7,8].

BOX 1

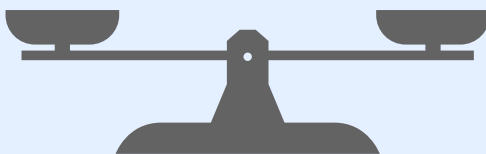
Motivi della scarsa diffusione della spirometria

- Incapacità a fare l'esame correttamente e ad interpretarne il risultato
- Costo strumentazione
- Tempo necessario all'esecuzione

VS

Azioni necessarie per favorire la diffusione della spirometria

- Spiegare l'importanza della spirometria nella BPCO
- Provvedere ad una adeguata formazione
- Inserire lo spirometro nella dotazione ambulatoriale obbligatoria del MMG



Secondo letteratura, circa il 20%-30% dei soggetti PRISm evolverà verso una broncoostruzione irreversibile e i più importanti fattori di rischio per sviluppare questa condizione sono: un basso valore di partenza di FEV1% e FEV1/FVC, l'età avanzata, il fumo, e il sesso femminile [7, 8].

La presenza di pazienti in stadio di Pre-BPCO oppure nella condizione PRISm pone nuove sfide per la medicina generale.

Secondo quanto riportato nelle linee guida GOLD, questi sono pazienti che potrebbero evolvere o meno verso una franca BPCO e, al momento, non ci sono evidenze su quale sia il miglior trattamento e *follow-up* [9].

A nostro parere, nel contesto della medicina generale, questi pazienti potrebbero essere inseriti in un programma di *follow-up* per tenere costantemente monitorati i sintomi (tramite i questionari CAT e mMRC), la funzionalità respiratoria (con l'esecuzione della spirometria) e l'esposizione ai fattori di rischio.

Lo scopo di una più stretta sorveglianza di questi pazienti ad "alto rischio" dovrebbe essere quello di identificare precocemente una broncoostruzione irreversibile e quindi di iniziare un'adeguata terapia nelle fasi precoci della BPCO.

Come abbiamo già affermato, non tutti i pazienti con pre-BPCO e PRISm svilupperanno un'ostruzione fissa del flusso aereo (BPCO), ma dovrebbero comunque essere presi in carico perché hanno sintomi e/o anomalie strutturali e/o funzionali polmonari.

Quindi, l'uso della spirometria nell'ambito della Medicina Generale è necessaria per intercettare pazienti affetti da BPCO, stratificarli, e con l'aiuto della loro storia clinica e dei questionari mMRC e CAT definire il trattamento più adeguato e per individuare e prendere in carico pazienti che potrebbero sviluppare una BPCO nel futuro.

Come conseguenza, potremo pensare che pazienti diagnosticati, magari precocemente, e classificati in maniera adeguata, possano portare ad un risparmio di risorse sanitarie (visite, esami), ad una riduzione di ricoveri e accessi al pronto soccorso, a una migliore aderenza alla terapia e a risultati di farmaco-economia e non solo di appropriatezza. Ma è vero?

Con una tesi [10], scritta nell'ambito della Scuola di Formazione Specifica in Medicina Generale della Regione Veneto, abbiamo provato a verificare l'ipotesi se una buona pratica clinica porti a risparmiare risorse sanitarie e farmaci.

Abbiamo confrontato tre medicine di gruppo integrate (MGI), una di Cerea (VR) dotata di un ambulatorio dedicato alla diagnosi e cura della BPCO e altre due MGI della provincia di Verona senza ambulatorio dedicato, pren-

dendo in esame un database di circa 6000 pazienti per ciascuna MGI.

I risultati sono espressi dai grafici 1 e 2.

Sappiamo che la diagnosi di BPCO deve avere obbligatoriamente una conferma con una spirometria semplice dopo broncodilatazione: i primi due istogrammi mostrano che la diagnosi di BPCO è fatta spesso senza esecuzione di una spirometria (semplice o globale). E' possibile che la diagnosi sia fatta solo su base clinica, ma potrebbe essere errata e quindi, probabilmente, un buon numero di pazienti potrebbe essere trattato con farmaci di cui non hanno bisogno.

Inoltre mancando la spirometria, manca la stratificazione della gravità della BPCO per cui, anche se la diagnosi clinica coincidesse con la diagnosi spirometrica, è possibile che il percorso diagnostico-terapeutico del paziente non sia quello corretto e quindi in questi soggetti potrebbero esserci più accessi al pronto soccorso e più ricoveri ospedalieri.

Nel terzo istogramma si evidenziano le richieste di esame spirometrico, è da tenere presente che le richieste spirometriche nella MGI di Cerea sono rivolte quasi tutte al proprio ambulatorio dedicato, mentre negli altri due casi sono rivolte ai servizi ospedalieri, e comunque numericamente non sembrano sufficienti a compensare il *gap* diagnostico che porterebbe alla diagnosi di BPCO.

Il quarto istogramma riguarda l'adesione terapeutica: come aspettato, nel caso di una MGI con ambulatorio dedicato l'adesione è molto più elevata rispetto alle altre due MGI. Questo è un bel vantaggio perché è documentato che ciò si traduce in minori accessi al pronto soccorso e minori ricoveri per riacutizzazioni della BPCO.

L'ultimo istogramma segnala che il rilievo dell'abitudine tabagica e quindi della possibilità di fare un *counselling* breve è più alta nel caso di una MGI con ambulatorio dedicato.

Il grafico 2 evidenzia come nella MGI con ambulatorio dedicato, quasi tutte le spirometrie siano quelle semplici ed eseguite "*in house*", mentre negli altri due casi si ricorre ai servizi sanitari ospedalieri con richieste incongrue di spirometrie globali che sono molto più laboriose da eseguire e che in definitiva non servono come esame di primo livello per la diagnosi di BPCO e che invece dovrebbero essere utilizzate come esami di secondo livello. E' probabile che insieme alla spirometria globale il medico chieda anche visite pneumologiche incongrue che saturerebbero i servizi pneumologici, per BPCO che potrebbero essere diagnosticate, stratificate e trattate a livello della medicina generale.

Inoltre i servizi ospedalieri dovrebbero farsi carico, oltre che della diagnosi, stratificazione e terapia di BPCO lievi-moderate di pertinenza del MMG, anche dei previsti *follow-*

Grafico 1. Audit MGI BPCO

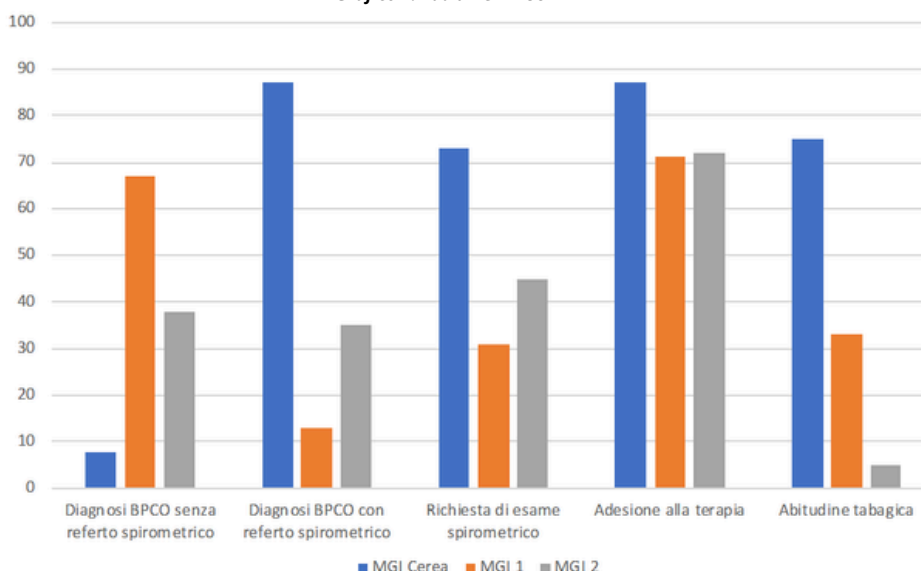
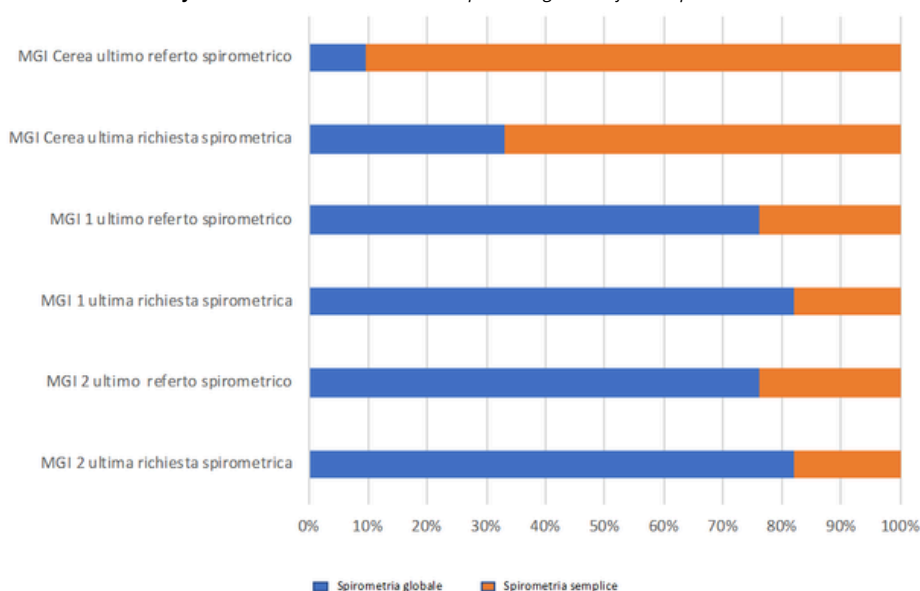


Grafico 2. Consumo di risorse sanitarie per la diagnosi e il follow-up della BPCO



up (secondo Nota AIFA 99, è prevista una spirometria di follow-up ogni due anni o prima se necessario).

È inoltre possibile che vengano prescritti farmaci costosi, forse inutili, e potenzialmente dannosi a pazienti senza una diagnosi corretta di BPCO.

In aggiunta, se non vengono regolarmente rivalutati i pazienti, e riconsiderata la stratificazione della gravità della malattia, è possibile che i farmaci prescritti non corrispondano ai bisogni dei pazienti stessi e che l'adesione terapeutica sia insufficiente.

Quindi possiamo presumere che l'uso della spirometria nell'ambito delle MGI possa generare un risparmio importante di risorse nei servizi sanitari, negli accessi al pronto soccorso, nei ricoveri ospedalieri e in ambito farmaco-economico. Infine, l'accesso all'ambulatorio dedicato alla BPCO potrebbe permettere di prendere in carico anche pazienti con alterazioni polmonari (Pre-BPCO e PRISM) prima che si sviluppi la vera BPCO e svolgere un

adeguato *counselling* contro l'abitudine tabagica risparmiando, in prospettiva, ulteriori risorse sanitarie e terapeutiche.

Bibliografia:

1. National Asthma Council, Australia ed. 2023. The Spirometry Handbook for Primary Care.
2. Frese T, Sobeck C, Hermann K, et al. Dyspnea as the reason for encounter in general practice. *J Clin Med Res* 2011;3(5):239-246
3. Robert C. Langan, MD, Andrew J. Goodbred, MD: Office Spirometry: indication and interpretation. *American Family Physician* Vol 101, Number 6 * March 15, 2020
4. Mapel DW, Dalal AA, Johnson P, et al. A clinical study of COPD severity assessment by primary care physicians and their patients compared with spirometry. *Am J Med.* 2015; 128(6): 629-637
5. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(4): 414-23.
6. Higbee DH, Grannell R, Davey Smith G, Dodd JW. Prevalence, risk factors, and clinical implications of preserved ratio impaired spirometry: a UK Biobank cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10(2): 149-57
7. Perez-Padilla R, Montes de Oca M, Thirion-Romero I, et al. Trajectory of Spirometric Patterns, Obstructive an PRISM, in a Population-Based Cohort in Latin America. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 1277-85
8. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study. *Eur Respir J* 2020; 55(1)
9. Han MK, Ye W, Wang D, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. *N Engl J Med* 2022; 387(13): 1173-84.
10. G. Mecchi. La spirometria nel setting della medicina generale. Risultati della sua applicazione sulla diagnosi e gestione della BPCO. Tesi scuola di Formazione Specifica in Medicina Generale. Triennio 2020-2023

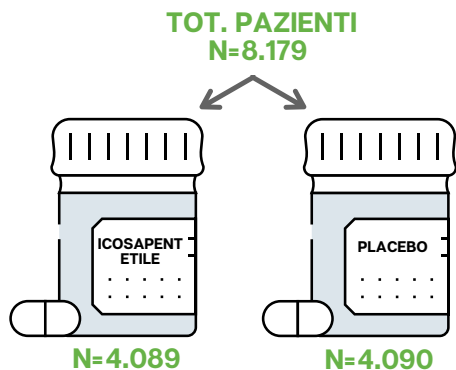
PILLOLE DALLA LETTERATURA

Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Miller, M.D., Eliot A. Brinton, M.D., Terry A. Jacobson, M.D., Steven B. Ketchum, Ph.D., Ralph T. Doyle, Jr., B.A., Rebecca A. Juliano, Ph.D., Lixia Jiao, Ph.D., Craig Granowitz, M.D., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., and Christie M. Ballantyne, M.D., for the REDUCE-IT Investigators*

L'uso dell'icosapent etile in aggiunta alla dieta potrebbe ridurre ulteriormente il rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti con elevati livelli di trigliceridi?

Disegno, popolazione e outcome



Disegno:

studio randomizzato, controllato verso placebo, multicentrico, di superiorità

Criteri di inclusione:



- età ≥45 anni con pregressa storia di patologie CV e ≥ 50 con diabete e almeno un fattore di rischio CV
- valori di trigliceridi tra 150-499 mg/dL (il limite inferiore è stato poi innalzato a 200 mg/dL con specifico emendamento)
- valori di LDL tra 41-100 mg/dL
- trattamento con statina da almeno 4 settimane.

Outcome primario di efficacia:

outcome composito di morte CV, infarto del miocardio e ictus non fatali, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile

Risultati

Caratteristiche della popolazione inclusa:



- Età media: 64 anni
- 28,8% donne
- 70,7% in prevenzione secondaria
- 57,8% con diabete di tipo 2
- Valore mediano LDL: 75 mg/dL
- Valore mediano trigliceridi: 216,0 mg/dL
- 2/3 in trattamento con statine di moderata potenza
- 6,4% in trattamento con ezetimibe

Endpoint di efficacia e sicurezza:

EFFICACIA:

Dopo un follow-up mediano di 4,9 anni, si sono registrati in totale 1.606 eventi (17,2% nel gruppo icosapent etile vs. 22,0% nel gruppo placebo) con una riduzione del rischio relativo del 25% (HR 0,75; IC 95%: 0,68 - 0,83; P<0,001) nel braccio sperimentale e una riduzione del rischio assoluto tra i gruppi del 4,8%.

SICUREZZA:

- La prevalenza di eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento era simile nei due gruppi.
- L'incidenza di fibrillazione atriale era più alta nel gruppo icosapent etile rispetto al placebo (5,3% vs. 3,9%)
- Il rate di ospedalizzazioni per fibrillazione atriale o flutter era significativamente più alto nel gruppo sperimentale rispetto al placebo (3,1% vs. 2,1%; P= 0,004).
- Sebbene si sia registrata una bassa incidenza di eventi avversi seri relativi al sanguinamento e nessuno fatale, questi erano più frequenti nel braccio sperimentale rispetto a quello placebo (2,7% vs. 2,1%, P=0,06)

Conclusione degli autori

Nei soggetti con elevati livelli di trigliceridi, il trattamento con icosapent etile in aggiunta alla statina ha ridotto in maniera significativa il rischio di eventi CV maggiori rispetto al placebo. Una maggiore incidenza di ospedalizzazioni per fibrillazione atriale si è osservata nei pazienti del gruppo icosapent etile rispetto a quelli trattati con placebo, così come di sanguinamenti, sebbene nessuno fatale.

Commenti ai risultati

Punti di forza

- Randomizzazione e mascheramento dell'allocation**
La randomizzazione è stata stratificata per categoria di rischio CV, uso di ezetimibe e regione geografica. L'allocation è stata correttamente gestita a livello centrale.
- Doppia cecità**
Durante il follow-up sono rimasti all'oscuro del braccio assegnato tutti gli attori della ricerca: pazienti, ricercatori e altro personale addetto.
- Follow-up**
La durata del follow-up è risultata coerente con la rilevazione degli endpoint CV studiati e quasi tutti i pazienti hanno completato la conduzione del trial.
- Analisi statistica**
È stato utilizzato un modello statistico appropriato per analizzare i dati di sopravvivenza: il Cox proportional hazard model, stratificato per categorie. Inoltre, correttamente, gli autori hanno definito un cut-off di significatività statistica, utilizzando metodi formali per il controllo dell'errore alfa.

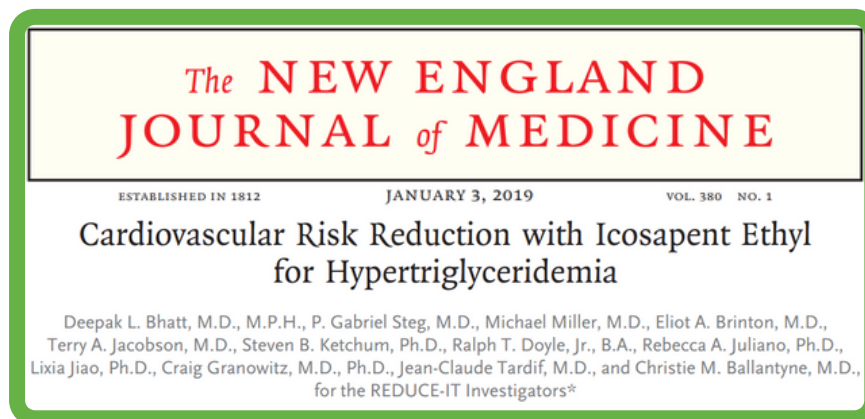
VS

Punti di debolezza

- Placebo utilizzato**
Il placebo utilizzato, un olio minerale con caratteristiche organolettiche simili a quelle dell'intervento, può aver comportato un incremento di eventi CV nel braccio di controllo, a causa ad es. di potenziali interferenze sull'assorbimento di farmaci cardioattivi, influenzando così i risultati dello studio.
- Mancata correzione per l'effetto sulla pressione arteriosa**
Parte dell'effetto del farmaco potrebbe essere dovuto ad una concomitante riduzione della pressione.
- Utilizzo di endpoint physician driven**
Due componenti dell'endpoint primario (rivascolarizzazioni coronariche e ospedalizzazioni per angina instabile) rappresentano outcome soft, in quanto non identificano eventi biologici spontanei, bensì sono frutto di singole decisioni mediche.
- Nessun effetto sulla mortalità generale**
Il risultato sulla mortalità CV è ai limiti della significatività statistica e la mortalità per ogni causa non viene influenzata dal trattamento sperimentale, pur in presenza di un trend a favore di una sua riduzione.
- Aumento del rischio di fibrillazione atriale**
Tra gli eventi avversi risulta particolarmente rilevante l'aumento del rischio di fibrillazione atriale.
- Ruolo dello sponsor**
Lo sponsor è stato coinvolto in modo importante nella stesura del protocollo, nella raccolta, nel management e nella analisi dei dati.

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

Icosapent etile nell'ipertrigliceridemia e riduzione del rischio cardiovascolare



Autori: A. Battaggia¹, M. Baviera², R. Joppi³

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

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

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

Quesito clinico

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (CV) che ricevono un trattamento appropriato con statine, rimane un sostanziale rischio CV residuo. Come riportato da diversi studi, elevati livelli di trigliceridi rappresentano un ulteriore rischio di avere eventi ischemici.

Nello Studio JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*), condotto in soggetti giapponesi ipercolesterolemici, il trattamento con acido eicosapentaenoico-EPA (1.8 gr/die), in aggiunta ad una statina a bassa intensità, ha ridotto il rischio di eventi CV maggiori del 19% rispetto a coloro che ricevevano la sola statina.

L'uso dell'icosapent etile, un estere etilico altamente purificato dell'acido eicosapentaenoico (EPA), che ha dimostrato ridurre i livelli di trigliceridi (in aggiunta alla dieta) nei pazienti adulti con valori di almeno 500 mg per decilitro, potrebbe ridurre ulteriormente il rischio di eventi CV nei soggetti con elevati livelli di trigliceridi? Questo è stato l'obiettivo dello studio REDUCE-IT.

Popolazione, disegno del trial, outcome

Sono stati inclusi i soggetti di età ≥ 45 anni con pregressa storia di patologie CV e ≥ 50 con diabete e almeno un fattore di rischio CV, con valori di trigliceridi tra 150-499

mg/dL (il limite inferiore è stato successivamente innalzato a 200 mg/dL con uno specifico emendamento), di LDL tra 41-100 mg/dL e in trattamento con statina da almeno quattro settimane.

Lo studio REDUCE-IT è uno studio randomizzato, controllato verso placebo, multicentrico, di superiorità, condotto in 473 centri in 11 Paesi. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere icosapent etile (4 gr/die) o placebo (contenente un olio minerale per mimare il colore e la consistenza delle capsule del gruppo sperimentale) e stratificati per categoria di rischio CV, area geografica e uso di ezetemibe.

L'outcome primario di efficacia era un composito di morte CV, infarto del miocardio e ictus non fatali, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile. Come outcome composito secondario sono stati considerati la morte per cause CV, ictus e infarto del miocardio non fatali. È stata condotta un'analisi *time-to-event*, sulla popolazione *Intention-to-Treat* (ITT), con una potenza del 90% per rilevare un rischio inferiore al 15% per l'outcome primario nel gruppo icosapent etile rispetto al gruppo placebo.

Risultati principali del trial

Outcome di efficacia

Dal 2011 al 2016, sono stati inclusi nell'analisi 8.179 soggetti (N= 4.089 gruppo icosapent etile, N= 4.090 gruppo

placebo). La percentuale dei soggetti che ha completato lo studio è stata alta in entrambi i bracci: 90,1% nel gruppo di intervento e 88,8% nel gruppo placebo.

L'età media della popolazione era di 64 anni, di cui il 28,8% erano donne. Il 70,7% dei soggetti era in prevenzione secondaria e il 57,8% era affetto da diabete di tipo 2.

Per LDL e trigliceridi, il valore mediano era, rispettivamente, di 75 mg/dL e 216,0 mg/dL. I 2/3 della popolazione inclusa assumeva statine di moderata potenza e il 6,4% era in trattamento con ezetimibe.

Dopo un *follow-up* mediano di 4,9 anni, si sono registrati in totale 1.606 eventi (il 17,2% nel gruppo icosapent etile vs. 22,0% nel gruppo placebo) con una riduzione del rischio relativo del 25% (HR 0,75; IC 95%: 0,68 – 0,83; P<0,001) nel braccio sperimentale e una riduzione del rischio assoluto tra i gruppi del 4,8%.

Per l'*outcome* secondario si osservava una riduzione del 26% (HR= 0,74; IC 95%: 0,65-0,83, P<0,001) a favore del braccio sperimentale.

Un effetto favorevole del trattamento con icosapent etile rispetto al placebo si è osservato anche stratificando l'analisi per sottogruppi, sostanzialmente in linea con i risultati dell'analisi principale.

Outcome di sicurezza

In generale, la prevalenza di eventi avversi ed eventi avversi seri che hanno portato all'interruzione del trattamento era simile nei due gruppi. Si è verificata un'incidenza più alta di fibrillazione atriale nel gruppo icosapent etile rispetto al gruppo placebo (5,3% versus 3,9%). Il rate di ospedalizzazioni per fibrillazione atriale o *flutter* è risultato significativamente più alto nei pazienti del gruppo sperimentale rispetto ai soggetti inclusi nel gruppo placebo (3,1% vs. 2,1%; P= 0,004).

Sebbene, si sia registrata una bassa incidenza di eventi avversi seri relativi al sanguinamento e nessuno fatale, questi erano più frequenti nel braccio sperimentale rispetto a quello placebo (2,7% versus 2,1%, P=0,06).

Conclusioni dello studio

Nei soggetti con elevati livelli di trigliceridi, il trattamento con icosapent etile in aggiunta alla statina ha ridotto in maniera significativa il rischio di eventi CV maggiori rispetto al placebo.

Una maggiore incidenza di ospedalizzazioni per fibrillazione atriale si è osservata nei pazienti del gruppo icosapent etile rispetto a quelli trattati con placebo, così come di sanguinamenti, sebbene nessuno fatale.

Funding

Lo studio è stato finanziato da Amarin Pharma.

Il comitato direttivo, era composto sia da medici accademici sia da membri dello Sponsor, che hanno sviluppato il protocollo, supervisionato lo studio e interpretato dei dati.

Commenti ai risultati



Punti di forza

RANDOMIZZAZIONE

La randomizzazione è stata correttamente stratificata per categoria di rischio CV, uso di ezetimibe, regione geografica ed è stata basata su una sequenza di pseudo numeri random generata da un computer.

MASCHERAMENTO DELL' ALLOCATION

L'*allocation* è stata correttamente gestita a livello centrale attraverso un meccanismo telematico interattivo, a garanzia del suo mascheramento.

DOPPIA CECITÀ

Il protocollo descrive nei dettagli le caratteristiche fisiche del farmaco e del placebo. Durante il *follow-up* sono rimasti all'oscuro del braccio assegnato dalla randomizzazione tutti gli attori della ricerca: pazienti, ricercatori, addetti alla confezione del farmaco, personale incaricato dallo sponsor, responsabili organizzativi della conduzione del trial.

Durante il *follow-up* anche i risultati lipidologici pertinenti agli accertamenti biomorali sono rimasti in cieco nei riguardi degli stessi attori (ad eccezione ovviamente degli analisti addetti al dosaggio dei parametri biomorali); la cecità veniva interrotta solo in caso di situazioni emergenti a rischio per la sicurezza del paziente.

FOLLOW-UP

La durata del *follow-up* (4,9 anni) è risultata coerente con la rilevazione degli *endpoint* CV studiati.

Alla fine della ricerca non era conosciuto lo stato vitale di soli 6/4.089 randomizzati al braccio di intervento e di soli 13/4.090 di coloro che erano stati randomizzati al braccio di controllo. Pertanto, le perdite al *follow-up* sono risultate irrilevanti.

Hanno completato la conduzione del trial 3.684/4.089 soggetti nel braccio di intervento (90,1%) e 3.630/4.090 soggetti nel braccio di controllo (88,8%): queste percentuali sono assolutamente fisiologiche e il problema della non *compliance* è stato correttamente gestito dalla impostazione ITT (*Intention To Treat*) dell'analisi finale, che ha usato come denominatori gli anni uomo pertinenti ai pazienti randomizzati a ciascun braccio, indipendentemente dalla *compliance*.

ANALISI STATISTICA

Modello di Cox

Correttamente, gli autori hanno utilizzato una analisi di sopravvivenza rappresentata da un *Cox proportional hazard model* stratificato per categoria di rischio CV, assunzione di ezetimibe (SI/NO) e regione geografica (in assenza di altre covariate).

Alpha error spending

Correttamente, gli autori hanno definito un *cut-off* di significatività statistica, utilizzando metodi formali atti a controllare l'errore alfa in presenza di confronti multipli. La significatività statistica è stata determinata assegnando un ordine gerarchico a nove *endpoint*, considerando significativi i risultati coerenti con il *cut-off* definito.

Sono stati considerati in ordine gerarchico dopo i risultati primari (P level 0,0437):

- *Key endpoint* secondario
- Morte CV + IM non fatale
- IM fatale e non fatale
- Rivascolarizzazione urgente
- Morte CV
- Angina instabile
- *Stroke* fatale o non fatale
- Morte per ogni causa + IM non fatale + *Stroke* non fatale
- Morte per ogni causa

La significatività statistica è stata raggiunta per tutti gli *endpoint*, ad eccezione della mortalità per ogni causa, e la direzione dei risultati è sempre risultata a favore di un beneficio a carico del braccio di intervento.

Punti di debolezza



UTILIZZO DEL PLACEBO

Nell'editoriale di accompagnamento Kastelein ha riportato importanti considerazioni rispetto alla scelta del placebo, un olio minerale con caratteristiche organolettiche del tutto simili a quelle dell'intervento, in grado di comportare nel braccio di controllo un incremento di eventi CV, a causa di potenziali interferenze sull'assorbimento di farmaci cardioattivi e/o da effetti metabolici provocati dallo stesso placebo.

Infatti, nonostante un'analisi *post-hoc* abbia confermato che i benefici del trattamento erano indipendenti rispetto all'aumento dell'LDL nel braccio di controllo (>10,9% ad un anno), dopo un anno i livelli di trigliceridi nel braccio placebo risultavano aumentati del 2,2% e quelli del colesterolo non-HDL del 10,4%, mentre, a due anni di distanza, i livelli di apo B e quelli di PCR risultavano incrementati, rispettivamente, del 7,8% e del 32,3% [1].

Ovviamente, un tale aumento artificioso del tasso di eventi nel braccio di controllo determinerebbe un'amplificazione falsata degli effetti del farmaco.

MANCATA CORREZIONE NELLA ANALISI DEL POTENZIALE EFFETTO SUI VALORI PRESSORI

In una lettera all'editore alcuni autori [2] hanno puntualizzato che parte dell'effetto del farmaco potrebbe essere spiegato da una concomitante riduzione della pressione arteriosa, effetto dimostrato alle dosi utilizzate in altre esperienze di letteratura. Questa osservazione è molto importante in quanto l'abbassamento pressorio potrebbe fungere da mediatore tra intervento ed *outcome*. Pertanto, questo elemento avrebbe dovuto essere considerato attraverso opportuni correttivi nel modello di Cox, al fine di intercettare l'effetto netto della molecola.

UTILIZZO DI ENDPOINT PHYSICIAN DRIVEN

L'*endpoint* primario è caratterizzato da risultati importanti [HR= 0,75 (0,68-0,83)], con una riduzione del rischio relativo (RRR) compreso tra -32% e -17%.

Tuttavia, due componenti dell'*endpoint* (rivascolarizzazioni coronariche e ospedalizzazioni per angina instabile) rappresentano *outcome soft* [3], in quanto non identificano eventi biologici spontanei, bensì sono il frutto di singole decisioni mediche (*endpoint physician-driven*).

In questa ricerca, la popolazione complessiva (8.179 individui) era costituita da soggetti con una probabilità di subire una rivascolarizzazione superiore al 10%. Infatti, durante il *follow-up* si sono registrate 920 rivascolarizzazioni (11,24%); 387 morti CV (4,73%); 569 infarti non fatali (6,95%); 203 *stroke* non fatali (2,48%); 265 angine instabili (3,24%). Pertanto, nei soggetti reclutati la probabilità di subire una rivascolarizzazione era il 137% più alta rispetto a quella di subire un decesso CV (11,24% vs. 4,73%), 61% più alta rispetto a quella di subire un infarto (11,24% vs. 6,95%), 353% più alta rispetto a quella di subire uno *stroke* (11,24% vs. 2,48%); 246% più alta rispetto a quella di subire una angina instabile (11,24% vs. 3,24%).

A fronte di quanto sopra riportato occorre evidenziare due importanti elementi. Da un lato i risultati di uno studio meta-epidemiologico, secondo il quale in presenza di *endpoint physician driven* sono state registrate stime di efficacia esageratamente alte, con falsi incrementi compresi entro un *range* da +7% a +39% [*Ratio of Odds ratios* 0,75 (0,61 - 0,93) [4], dall'altro il fatto che negli studi relativi a farmaci ipolipidemizzanti le distorsioni potenzialmente associate all'uso di *endpoint physician driven* sono, in genere, mediate dall'involontaria perdita di cecità dovuta agli accertamenti lipidologici eseguiti durante il *follow-up*, con potenziale *performance bias* [5]. In questo studio quest'ultimo rischio appare assai mitigato, poiché gli autori hanno previsto la cecità degli addetti alla conduzione

del *trial* riguardo ai risultati di laboratorio.

Per concludere, in questa ricerca i dubbi pertinenti all'utilizzo di *endpoint physician driven* appaiono molto mitigati anche dagli importanti risultati relativi al *Key secondary composite endpoint*, che ha le stesse componenti dell'*endpoint* primario ad eccezione delle due componenti *physician driven*. La quasi sovrapposibilità dei risultati tra i due *endpoint* [HR = 0,74 (0,65-0,83) di quello secondario vs. HR=0,75 (0,68-0,83) di quello primario], suggerisce che la componente di riduzione del rischio associata agli *endpoint physician driven* rivesta, in questo caso, un ruolo minore.

NESSUN EFFETTO SULLA MORTALITA' GENERALE

Il risultato sulla mortalità CV [HR=0,80 (0.66-0.98)] è ai limiti della significatività statistica, con un *range* di riduzione del rischio relativo (RRR) piuttosto ampio e compreso tra -34% e -2% (il limite superiore dell'intervallo di confidenza è assai vicino allo zero che, per un RRR, soddisfa l'ipotesi nulla, ovvero nessuna differenza tra i due bracci dello studio).

Inoltre, la mortalità per ogni causa, altro *endpoint* considerato nella valutazione gerarchica dei risultati finali, non viene influenzata dal trattamento sperimentale [HR=0,87 (0,74-1,02)], pur in presenza di un trend a favore di una sua riduzione (*range* RRR: da -26% a + 2%).

Il mancato risultato sulla mortalità generale è necessariamente sostenuto da un parallelo incremento della mortalità non CV. Quest' ultima è calcolabile sottraendo dai dati di mortalità generale quelli di mortalità specifica CV: i rischi di morte NON-CV corrispondono a 100 decessi su 4.089 soggetti nel braccio di intervento [(274-174)/4.089] e a 97 decessi su 4.090 nel braccio di controllo [(310-213)/4.090].

Per la mortalità NON-CV, il confronto tra i due bracci produce un incremento del rischio, non significativo, pari al +3% [RR=1,03 (0,78-1,35)], con intervalli di confidenza del RRR molto ampi, compresi tra -22% e +35%.

Si sottolinea che il mancato effetto sulla mortalità generale è comune, praticamente, a tutti i trattamenti ipolipemizzanti diversi dalle statine, e costituisce un tema sempre aperto.

IMPORTANTE AUMENTO DEL RISCHIO DI FIBRILLAZIONE ATRIALE

Tra gli eventi avversi (come citato dagli stessi autori) appare particolarmente rilevante l'aumento del rischio di fibrillazione atriale, corrispondente a 215/4.089 casi nel braccio di intervento vs. 159/4.090 eventi nel braccio di controllo, con un aumento di rischio pari a +35% [RR=1,35 (1,10-1,65)] che, ai livelli abituali di confidenza, si potrebbe considerare "significativo" ($p=0,003$), e che determina un NNT pari a 72 [*range* 43-214].

RUOLO DELLO SPONSOR

Lo sponsor è stato coinvolto in modo importante nella stesura del protocollo, nella raccolta, nel *management* e nella analisi dei dati.

La validazione dei risultati è stata, comunque, effettuata da uno statistico indipendente e i conflitti di interesse sono stati correttamente esplicitati dagli autori.

CONCLUSIONI

Il *trial* risulta ben progettato e ben condotto. I risultati sugli eventi CV non fatali appaiono importanti. Tuttavia, a giudizio di chi scrive (e in accordo con l'editorialista del NEJM) un punto di notevole criticità è rappresentato dalla scelta di un placebo, potenzialmente in grado di amplificare in modo incongruo i risultati CV, aumentando il numero di eventi del braccio di controllo.

In coerenza con i risultati di altri studi relativi a farmaci ipolipemizzanti, nessun risultato è stato raggiunto sulla mortalità generale.

Bibliografia

1. Kastelein JJP, Stroes ESG. FISHing for the Miracle of Eicosapentaenoic Acid. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):89-90. doi: 10.1056/NEJMe1814004.
2. Borghi C, Fogacci F, Cicero AFG. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1678. doi: 10.1056/NEJMc1902165.
3. Moyé Lemuel A. Multiple Analyses in Clinical Trials – Fundamentals for Investigators. Springer 2003 ISBN 0-387-00727-X
4. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, Gluud C, Martin RM, Wood AJ, Sterne JA. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008 Mar 15;336(7644):601-5. doi: 10.1136/bmj.39465.451748.AD
5. Therapeutics Initiative. Do statins have a role in primary prevention? An update. *Therapeutics Letter*. 2010; 77:1-2.

DROSPIRENONE + ESTETROLO

B. Starinieri, Centro per le Politiche Regolatorie in Sanità, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

*Revisore:
M. Font, Farmacista e collaboratrice di InfoFarma*



DROVELIS®: 28 compresse rivestite 3 mg + 14,2 mg

ATC: G03AA18

PREZZO: 21,00 € (confezione da 28 compresse)

TITOLARE AIC: Gedeon Richter Italia Srl

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: C (dal 16/04/2022) [GU serie generale n. 89 del 15/04/2022]

REGIME DI FORNITURA: RR – Ricetta Ripetibile 10 volte in 6 mesi Art.88 DL. VO 219/06

DATA AUTORIZZAZIONE EUROPEA: 19/05/2021

DATA AIC IN ITALIA: 14/09/2021 [GU serie generale n. 219 del 13/09/2021]

INDICAZIONE: Contraccezione orale

POSOLOGIA: Uso orale. Deve essere assunta una compressa ogni giorno alla stessa ora, per 28 giorni consecutivi, seguendo l'ordine indicato sul blister. Ogni confezione inizia con 24 compresse attive, seguite da 4 compresse di placebo. Ogni confezione successiva viene iniziata il giorno dopo l'ultima compressa della confezione precedente.

MECCANISMO D'AZIONE: Estetrolo dimostra attività anti-gonadotropa caratterizzata da una diminuzione dose-dipendente nei livelli sierici sia dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) sia dell'ormone luteinizzante (LH). Il progestinico drospirenone possiede proprietà progestiniche, anti-gonadotrope, anti-androgene nonché lievi proprietà anti-mineralcorticoidi e non ha nessuna attività estrogenica, glucocorticoide o anti-glucocorticoide. Queste proprietà sono farmacologicamente simili all'ormone naturale progesterone. L'effetto contraccettivo di Drovelis® si basa sull'interazione di vari fattori, il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

I contraccettivi orali combinati (COC) rappresentano un sottogruppo dei contraccettivi ormonali e sono costituiti tipicamente da un estrogeno e un progestinico che agiscono in maniera complementare per l'inibizione dell'ovulazione.

I contraccettivi orali combinati sono stati classificati in tre generazioni, in relazione al loro arrivo sul mercato. La prima generazione conteneva dosi elevate di etinilestradiolo (EE) (50 µg o più) associate a noretinodrel e a noretisterone acetato.

La seconda e la terza generazione contengono una dose inferiore di EE (20 o 30 µg). Il progestinico associato nei COC di seconda generazione è il levonorgestrel mentre nei COC di terza generazione il progestinico è il desogestrel, il gestodene oppure il norgestimato [1].

I progestinici di terza generazione possiedono una minor attività androgenica ma hanno dimostrato un maggior rischio di eventi tromboembolici rispetto a levonorgestrel [2]. Questo fenomeno è stato osservato anche con i COC contenenti EE associato a drospirenone oppure a ciprote-

rone acetato, due progestinici con proprietà antiandrogene e antimineralocorticoidi, che hanno portato ad un aumento del rischio di TEV se associati a EE [1].

Rispetto agli altri progestinici, drospirenone è un progestinico di sintesi e presenta una struttura diversa derivata dallo spironolattone, con una attività antimineralocorticoidica. Ciò consente di compensare la ritenzione di liquidi indotta dagli estrogeni e di prevenire l'aumento di peso durante la terapia COC [1].

Estetrol è un estrogeno sintetizzato dal fegato fetale, è presente anche nel sangue e nelle urine materne a partire dalla nona settimana di gestazione e raggiunge la circolazione materna attraverso la placenta. Ha una buona biodisponibilità orale, nessuna metabolizzazione in metaboliti attivi e un'emivita di circa 28 ore. Dal punto di vista farmacodinamico presenta un'elevata selettività per i recettori degli estrogeni e deboli interazioni con i recettori dei glucocorticoidi, del progesterone e del testosterone [1].

EFFICACIA

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione estetrol+drospirenone (E4/DRSP) sono state testate nei due studi paralleli "E4 FREEDOM", multicentrici di fase III, open-label a braccio singolo.

Il primo (MIT-Es0001-C301, NCT02817828) è stato condotto in Europa e Russia dal giugno 2016 all'aprile 2018, il secondo (MIT-Es0001-C302, NCT02817841) è stato condotto in Canada e negli Stati Uniti da agosto 2016 e novembre 2018.

Entrambi gli studi hanno arruolato donne volontarie sane, etero, in pre-menopausa (18-50 anni nello studio europeo, 16-50 anni nello studio americano), con un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≤ 35.0 kg/m², con una storia di ciclo mestruale regolare (21-35 giorni) quando non in trattamento ormonale e un test di gravidanza negativo eseguito prima di iniziare il trattamento oggetto dello studio. I criteri di esclusione riflettono le controindicazioni generali per i contraccettivi ormonali combinati.

Alle donne arruolate è stato chiesto di annotare quotidianamente su un diario l'assunzione della terapia, l'utilizzo di altri metodi per la contraccezione, eventuali rapporti sessuali ed episodi di sanguinamento o *spotting*.

Complessivamente le partecipanti ai due studi sono state N=3.725, di cui N=1.577 arruolate nello studio europeo e N=2.148 in quello studio americano.

Entrambi gli studi avevano come *endpoint* primario quello di valutare l'Indice di Pearl (*Pearl Index*, PI) a 13 cicli nelle donne di età fino ai 35 anni [3] (Tabella 1).

L'Indice di Pearl, ovvero il numero di gravidanze insorte in 100 donne che usano un certo metodo contraccettivo in un anno (13 cicli all'anno), è il parametro utilizzato per valutare l'efficacia contraccettiva di un metodo.

Si calcola come: $1.300 \times \text{numero di gravidanze 'on treatment' / numero di donne} \times 28$ giorni equivalenti a ciclo di trattamento a rischio

Più è basso l'indice di Pearl, più il metodo contraccettivo è sicuro.

1) Per lo studio europeo gli *endpoint* secondari di efficacia erano:

a) per le donne nella fascia d'età 18-35 anni: il fallimento del metodo contraccettivo (escluso il 'fallimento dell'utilizzatrice', ovvero uso scorretto del trattamento in studio; "Method Failure PI") e il tasso cumulativo delle gravidanze 'on treatment'

b) per tutte le donne arruolate (18-50): il PI, ovvero il numero di gravidanze insorte in 100 donne che usano un certo metodo contraccettivo in un anno (13 cicli all'anno), il fallimento del metodo contraccettivo (escluso il 'fallimento dell'utilizzatrice'; "Method Failure PI") e il tasso cumulativo delle gravidanze 'on treatment' [3].

2) Per lo studio americano gli *endpoint* secondari di interesse era il tasso cumulativo delle gravidanze 'on treatment' per le donne nella fascia d'età 16-35 anni [4].

Gli *endpoint* secondari sono riportati in Tabella 2.

Tutti gli *endpoint* di efficacia sono stati valutati nella popolazione *intention-to-treat* (ITT).

SICUREZZA

Gli *endpoint* di sicurezza riguardavano la frequenza, la natura e la gravità delle reazioni avverse clinicamente rilevanti nella popolazione ITT.

Complessivamente, almeno una TEAE (*treatment emergent adverse event*) è stata riportata dal 50,8% dei soggetti nel pool di studi ISS (dei 2 studi di Fase 3 e di 3 studi Fase 2); almeno una TEAE correlata al farmaco in studio è stata riportata dal 27,9% dei soggetti; e almeno una TEAE grave è stata riportata dall'1,1% dei soggetti [3].

È stato riscontrato un decesso che è stato considerato non correlato al farmaco in studio (si trattava di una overdose accidentale di fentanil e alprazolam) [4].

I TEAEs correlati al farmaco sono stati riportati nel 27,9% delle donne arruolate nei 5 studi di fase III (MIT-Es0001-C301; MIT-Es0001-C302) e II (MIT-Es0001-C201; MIT-Es0001-C202; ES-C02).

Tabella 1: Risultati relativi agli endpoint primari per lo studio europeo (NCT02817828) e quello americano (NCT02817841).

Endpoint primari	MIT-Es0001-C301	MIT-Es0001-C302
	(NCT02817828)	(NCT02817841)
	N=1.553	N=1.864
Età	18-35 anni	16-35 anni
Numero di partecipanti	1.313	1.524
Cicli a rischio*	13.692	12.763
Gravidanze 'on treatment'**	5	26
PI (95% IC) a 13 cicli	0,47 (0,15 – 1,11)	2,65 (1,73 – 3,88)

*I "Cicli a rischio" sono definiti come cicli verificatisi a seguito di rapporti sessuali confermati, durante i quali non sono stati utilizzati altri metodi di controllo delle nascite (compresi i preservativi).

**Le "Gravidanze on treatment" sono quelle con una data stimata del concepimento prevista dopo la data della prima assunzione del prodotto sperimentale e fino a 2 giorni (7 giorni per lo studio americano) dopo l'ultima assunzione del prodotto sperimentale (indipendentemente dal fatto che l'ultima dose sia una compressa attiva o inattiva). Delle 5 gravidanze "on treatment" riscontrate nello studio europeo, 3 sono considerate fallimento del metodo contraccettivo.

Complessivamente, nel pool di studi ISS sono stati rilevati 45 TEAE gravi in 41 (1,1%) partecipanti allo studio. I più frequenti sono stati l'aborto spontaneo (n=9, 0,2%, la gravidanza ectopica (n=2, 0,1%), l'appendicite (n=2, 0,1%) e la depressione (n=2, 0,1%). 3 di questi, ovvero un episodio di tromboembolismo venoso (VTE, *venous thromboembolism*), il peggioramento di uno stato depressivo e una gravidanza ectopica, sono stati valutati come TEAE gravi correlati allo studio [3].

Sono state definite 10 categorie di TEAE di speciale interesse (TEAE *Special Interest*, TEAESI):

- VTE (trombosi venosa profonda, embolia polmonare);
- eventi tromboembolici arteriosi (ictus e infarto del miocardio);

- cambiamenti dell'umore (es. depressione, suicidio, sbalzi d'umore, ecc.);
- irregolarità nel sanguinamento;
- disturbi dermatologici (acne, seborrea, pelle grassa);
- aumento o perdita della libido;
- disturbi al seno (es. dolore, galattorrea)
- cefalea/emicrania
- iperkaliemia
- aumento o perdita di peso

Almeno un TEAESI è stato riportato nel 24,8% dei partecipanti; sono stati considerati di lieve entità il 15,2% di questi, mentre l'8,6% e l'1,0% rispettivamente di entità moderata e grave.

Tabella 2: Risultati relativi agli endpoint secondari per lo studio europeo (NCT02817828) e per lo studio americano (NCT02817841).

Endpoint secondari (95% IC)	MIT-Es0001-C301 (NCT02817828)		MIT-Es0001-C302 (NCT02817841)	
	Età		Età	
Fallimento del metodo contraccettivo ('Method Failure PI') §	18-35 anni	0,29 (0,06 – 0,83)		-
Tasso cumulativo di gravidanze 'on treatment'		0,45% (0,19 – 1,09)	16-35 anni	2.07% (1.40-3.05%)
PI a 13 cicli	18-50 anni	0,38 (0,12 – 0,89)		-
Fallimento del metodo contraccettivo ('Method Failure PI')		0,25 (0,05 – 0,72)		-
Tasso cumulativo di gravidanze 'on treatment'		0,39% (0,16 - 0,94)		-

§ Il 'Method Failure PI' utilizza lo stesso metodo utilizzato per l'indice Pearl, ma esclude le gravidanze insorte a causa di errori dell'utilizzatrice dal numeratore (es. il soggetto non ha assunto correttamente il farmaco durante il ciclo in cui si è verificato il concepimento stimato o ha utilizzato farmaci che possono interagire con COC).

Tabella 3: TEAE riportati nel pool di studi ISS (Integrated Summary of Safety) che comprende due studi di fase III (MIT-Es0001-C301; MIT-Es0001-C302) e tre studi di fase II (MIT-Es0001-C201; MIT-Es0001-C202; ES-C02).

Tipo di evento avverso	N	%
TEAE	1.924	50,8
TEAE correlati al farmaco in studio (tabella 4)	1.056	27,9
TEAE gravi	41	1,1
TEAE gravi correlati al farmaco in studio	4	0,1
TEAE che hanno portato all'uscita dallo studio	357	9,4
TEAE che hanno portato alla morte	1	0,0

Tabella 4: TEAE correlati al farmaco in studio riportati in più del 2% dei partecipanti e raggruppati secondo la Classificazione per organi e sistemi (System Organ Class, SOC) e Termini preferiti (Preferred Term, PT)

Tipo di evento avverso	N	%
TEAE correlati al farmaco in studio	1.506	27,9
Disturbi del sistema riproduttivo e del seno	599	15,8
<i>Metrorragia</i>	162	4,3
<i>Emorragia vaginale</i>	103	2,7
<i>Dismenorrea</i>	92	2,4
<i>Dolore al seno</i>	79	2,1
Disturbi psichiatrici	211	5,6
Disturbi del sistema nervoso centrale	170	4,5
<i>Mal di testa</i>	123	3,2
Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo	155	4,1
<i>Acne</i>	122	3,2
Disturbi gastrointestinali	138	3,6
Accertamenti	122	3,2
<i>Aumento del peso</i>	75	2,0

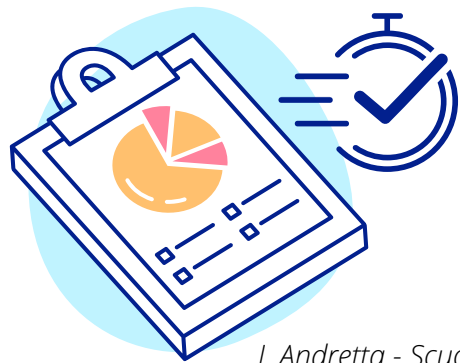
I TEAESI gravi riportati da almeno 3 partecipanti allo studio sono stati mal di testa (n=11, 0,3%), diminuzione della libido (n=6, 0,2%), dolore al seno (n=3, 0,1%), ansia (n=3, 0,1%) e depressione (n=3, 0,1%) [3].

Il 75% dei TEAESI è considerato correlato al trattamento in studio (19,2% dei partecipanti) [3]. Nel complesso, nessuno dei TEAESI ha evidenziato nuovi segnali di sicurezza in quanto risultano essere simili a quelli precedentemente riportati con altri COC [4]. L'episodio di VTE, di gravità moderata, si è verificato al quarto ciclo di E4/DRSP, ha richiesto il ritiro del soggetto dallo studio e si è risolto senza conseguenze [3].

Sulla base dei dati disponibili non è possibile trarre conclusioni circa l'entità del rischio/incidenza di VTE durante il trattamento con E4/DRSP; pertanto, il CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) ritiene che, per affrontare i problemi relativi alla sicurezza, sia necessario uno studio *post-marketing*, osservazionale, di coorte, comparativo, non interventistico, il cui obiettivo primario sia quello di caratterizzare e confrontare i rischi di E4/DRSP con i COC contenenti levonorgestrel, nelle utilizzatrici di tali preparati. Il principale *outcome* clinico di interesse è la VTE, in particolare trombosi venosa profonda ed embolia polmonare [3, 4].

Bibliografia:

1. Morimont L; Haguët H; Dogné GH et al. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review. and Perspective to Mitigate the Risk. *Front. Endocrinol*, 2021, 12. | <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.769187>
2. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third Generation Oral Contraceptives and Risk of Venous Thrombosis: Meta-Analysis. *BMJ* (2001) 323:131-4. doi:10.1136/bmj.323.7305.131
3. Drovelis/EMA Assessment Report: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf)
4. Nextstellis. Multidisciplinary review. Center for Drug Evaluation and Research. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214154Orig1s000MultidisciplineR.pdf



L'utilizzo di outcome surrogati nei trial clinici



A cura di:

I. Andretta - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova
R. Joppi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, ULSS9 Scaligera

Introduzione e definizioni

Il bollettino di informazione indipendente spagnolo "The Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre" (DTBN) ha valutato l'utilizzo di *outcome* surrogati nei trial clinici presenti nei dossier registrativi di farmaci approvati dalle agenzie regolatorie attraverso la procedura accelerata [1].

Biomcatore: variabile misurata in modo oggettivo che indica processi biologici, patologici o risposte farmacologiche. Può essere "prognostico", se predice il corso della malattia, oppure "predittivo", se predice la risposta ad un trattamento.

Outcome clinico: misura diretta dei risultati di un trattamento (ad es. sopravvivenza, qualità di vita del paziente)

Outcome surrogato: variabile anatomico-fisiologico-metabolica misurata con test di laboratorio / strumentali, utilizzata con la presunzione di dimostrare l'efficacia del trattamento su un *endpoint* clinicamente rilevante, senza misurarlo direttamente.

▶ Nel diabete, ad esempio, un *outcome* clinico, direttamente correlato alla salute del paziente, è rappresentato dalle complicanze macro e microvascolari, mentre il relativo *outcome* surrogato è il livello di emoglobina glicata (HbA1c)

Gli *outcome* surrogati sono più rapidi e semplici da misurare rispetto agli effetti clinici diretti e, pertanto, risultano sempre più utilizzati negli studi clinici. L'articolo apparso sul DTBN si è posto l'obiettivo di esplorare la validità degli *outcome* surrogati, mettendo in evidenza la frequente assenza di una solida validazione.

Sono tre i requisiti fondamentali necessari per confermare la validità di un *outcome* surrogato:

1. deve predire l'*outcome* clinico;
2. deve essere in grado di cogliere completamente l'effetto del trattamento sull'*outcome* clinico;
3. il trattamento deve dimostrare un effetto significativo sia sull'*outcome* surrogato, sia su quello clinico.

Accanto a questi tre aspetti, è necessaria una conoscenza approfondita dei meccanismi eziopatogenetici della malattia, nonché dei meccanismi d'azione dei trattamenti indagati [1].

Pertanto, non è sufficiente dimostrare una semplice correlazione al fine di garantire la validazione di un *outcome* surrogato. Infatti, quest'ultimo deve possedere una capacità predittiva e, idealmente, avere le seguenti caratteristiche:

- affidabilità
- riproducibilità
- disponibilità per l'uso clinico
- facile quantificazione
- economicità
- sensibilità
- specificità
- effetto dose-risposta
- predizione del rischio
- plausibilità biologica
- distinzione tra valori normali e anormali
- facilità di monitoraggio
- essere associato alla risposta al trattamento
- avere una soglia di beneficio clinico rilevante [1].

GLOSSARIO

EMA: European Medicines Agency

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

FDA: Food and Drug Administration

Alcuni esempi di *outcome* surrogati: punti di forza e criticità [1]

Infezione da HIV	Carica di RNA virale; conta delle cellule CD4+	Gli <i>outcome</i> surrogati risultano convalidati con successo: è stato dimostrato che i cambiamenti nell'RNA virale o nella conta delle cellule CD4+ causati dagli antiretrovirali sono associati a cambiamenti significativi negli <i>outcome</i> clinici importanti, come la progressione verso l'AIDS e la mortalità
Prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2	Titolo degli anticorpi neutralizzanti	La stima della risposta immunitaria sulla base del titolo anticorpale ha rappresentato la base per l'autorizzazione di numerosi vaccini in condizione di emergenza. Tuttavia, questo <i>outcome</i> non è adeguatamente validato per prevedere la reale efficacia clinica della protezione contro il COVID-19.
Ipertensione	Riduzione della pressione sanguigna	L' <i>outcome</i> surrogato è correlato con successo agli <i>outcome</i> clinici cardiovascolari. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato una relazione tra pressione sanguigna e morbi-mortalità cardiovascolare, e che la riduzione della pressione data da farmaci appartenenti a diversi gruppi terapeutici è associata a benefici clinici. Tuttavia, l'attuale trattamento dell'ipertensione è cambiato notevolmente in termini di farmaci utilizzati e popolazione target e, pertanto, l'utilità dell' <i>outcome</i> surrogato dovrebbe essere riverificata, tenendo conto dei nuovi scenari.
Dislipidemia	Riduzione dei livelli sierici di colesterolo e di colesterolo LDL (c-LDL)	Nonostante studi epidemiologici abbiano confermato che la riduzione del colesterolo e del c-LDL sia accompagnata da una diminuzione del rischio di ischemia cardiaca e altri eventi cardiovascolari maggiori, la rilevanza reale di questi parametri solleva numerose incertezze. Ad oggi la maggior parte degli studi non ha trovato un chiaro collegamento tra l'entità di riduzione del c-LDL causata da farmaci ipocolesterolemizzanti e <i>outcome</i> clinici come la mortalità.
Diabete	Glicemia; HbA1c	La relazione tra livelli di glucosio nel sangue e malattie cardiovascolari non è sufficientemente solida. L'intensificazione dei target glicemici, infatti, non comporta una riduzione della mortalità o del rischio di complicanze cardiovascolari. Analogamente, anche la misura dell'HbA1c presenta importanti debolezze nelle prove a supporto del suo impiego come <i>outcome</i> surrogato.
Osteoporosi	Aumento della densità minerale ossea (BMD)	L'indicazione per i farmaci per l'osteoporosi si basa tradizionalmente sulla loro capacità di aumentare la densità minerale ossea (BMD) e ridurre le fratture vertebrali. Tuttavia, non è dimostrato che una maggiore BMD porti ad una maggiore resistenza delle ossa. Pertanto, è necessario stimare l'effetto di questi farmaci, utilizzando come <i>outcome</i> le fratture, dando priorità a quelle dell'anca.

È importante sottolineare che sono le stesse agenzie regolatorie (EMA e FDA) a consentire l'uso sempre più frequente di *outcome* surrogati, non sufficientemente validati, con l'obiettivo di garantire un accesso sempre più precoce dei nuovi farmaci / nuove indicazioni sul mercato. Nonostante tali autorizzazioni siano subordinate alla richiesta che le ditte conducano/completino trial, cosiddetti

“confirmatori”, per verificare l'effettivo profilo beneficio-rischio del nuovo farmaco / nuova indicazione, tali studi risultano essere spesso incompleti e poco robusti. Ciò comporta l'utilizzo di terapie con efficacia e sicurezza incerte, gravate da potenziali rischi, anche gravi, per la salute dei pazienti [1].

Outcome surrogati e approvazione accelerata: focus su due esempi che fanno riflettere

ATALUREN

Ataluren (Translarna®) è stato autorizzato da EMA nel 2014 per il trattamento di pazienti con distrofia muscolare di Duchenne, dovuta a mutazione non-senso nel gene della distrofina.

La distrofia muscolare di Duchenne è una malattia rara per la quale sono disponibili pochissime opzioni terapeutiche. È una patologia genetica che causa una graduale perdita della funzione muscolare, portando al decesso a causa della debolezza dei muscoli respiratori o di cardiomiopatia. La distrofina è una proteina presente nei muscoli, che li protegge dalle lesioni durante la contrazione e il rilassamento. Nei pazienti affetti da distrofia muscolare di Duchenne causata da una mutazione non-senso, la traduzione di distrofina si interrompe prematuramente, portando ad una proteina tronca che non funziona correttamente. Si riteneva che l'ataluren agisse consentendo alle cellule di "superare" la mutazione genetica data dal codone di stop sul mRNA, permettendo la produzione di una proteina funzionale [2].

Al momento dell'approvazione di ataluren, la sua efficacia era molto incerta e il CHMP di EMA, inizialmente, si è dichiarato contrario alla sua autorizzazione [3]. Tuttavia, a fronte dell'assenza di alternative terapeutiche nella distrofia di Duchenne, del meccanismo d'azione del farmaco (aumento di produzione di distrofina) e dei risultati preliminari dei *trial* clinici, il CHMP ha rivisto il proprio parere, proponendo, a maggio 2014, un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, con la richiesta alla ditta di condurre nuovi studi per confermare il beneficio del farmaco [1,2,4].

Dieci anni dopo, a ottobre 2024, a seguito di una riesamina dei dati disponibili, il CHMP ha confermato la raccomandazione di non rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio per ataluren, in quanto le valutazioni effettuate hanno concluso che l'efficacia del farmaco non era confermata. Inoltre, il CHMP ha constatato che il meccanismo d'azione proposto per ataluren non era confermato, in quanto dagli studi disponibili l'effetto sulla produzione della distrofina risultava assai limitato [2].

Pertanto, un farmaco di dubbia efficacia, non privo di effetti avversi, e caratterizzato da un costo molto elevato, è stato utilizzato per un decennio.

La "vicenda ataluren" insegna che l'accesso precoce ad un farmaco non è sempre sinonimo di beneficio clinico [1].

VOXELOTOR

Voxelotor (Oxbryta®) è un inibitore della polimerizzazione dell'emoglobina S, indicato per il trattamento dell'anemia emolitica dovuta a malattia a cellule falciformi. Il farmaco è stato approvato da FDA nel 2019 e EMA nel 2021 [5,6].

In particolare, il voxelotor aveva ottenuto l'autorizzazione da FDA attraverso procedura accelerata, basata su un nuovo *outcome* surrogato: l'aumento dell'emoglobina di almeno 1,0 g/dL alla settimana 24 rispetto al basale. L'unico *endpoint* dello studio rilevante da un punto di vista clinico faceva riferimento alle crisi vaso-occlusive, riportato come *outcome* secondario [5].

Nel 2024, Pfizer ha annunciato il ritiro volontario di voxelotor dal mercato, dando come unica motivazione uno squilibrio tra crisi vaso-occlusive ed eventi fatali, indicando che i benefici del farmaco non superavano più i rischi, senza fornire ulteriori informazioni.

In effetti, l'agenzia americana aveva sollevato dei dubbi sull'utilizzo dell'aumento di emoglobina come *outcome* già durante la valutazione iniziale del farmaco. Lo sponsor aveva giustificato la scelta di tale *endpoint*, sostenendo che, negli studi sulle trasfusioni per la prevenzione dell'ictus, l'aumento dell'emoglobina era stato utilizzato come *outcome* surrogato per la riduzione della velocità del Doppler transcranico, a sua volta predittore del rischio di ictus.

Da questo esempio si deduce che una relazione teorica non necessariamente si traduce in realtà. In altri termini, un modesto aumento dell'emoglobina non necessariamente influenza la velocità del Doppler transcranico e, analogamente, non è scontato che una variazione di quest'ultimo modifichi il rischio di ictus.

Anche dal caso voxelotor si possono ricavare alcune importanti lezioni:

1. nella valutazione degli *outcome* surrogati sono necessari trasparenza ed il coinvolgimento di tutti gli *stakeholder*;
2. in caso di autorizzazione con procedura accelerata, spesso l'impegno delle ditte per la conferma post-marketing del profilo beneficio-rischio risulta inadeguato;
3. è doverosa una maggior trasparenza sulle motivazioni del ritiro volontario di un farmaco: nel caso specifico, qualora voxelotor fosse risultato potenzialmente dannoso e causa di un aumento dei decessi, i pazienti avrebbero dovuto essere informati;
4. nel caso in cui un nuovo *outcome* surrogato venga accettato e, successivamente, esso si riveli non valido, ciò può determinare conseguenze anche molto gravi [5].

CONCLUSIONI



Gli *outcome* surrogati nascono con l'obiettivo di stimare **indirettamente** un effetto clinico, quando la misurazione diretta non risulta fattibile o efficiente



Gli *outcome* surrogati richiedono un'**adeguata validazione** per confermarne l'utilità, tuttavia, solo una minoranza di quelli utilizzati negli studi clinici risultano robusti da punto di vista metodologico



Le agenzie regolatorie consentono l'utilizzo di *outcome* non sufficientemente validati nell'ambito di procedure accelerate per l'autorizzazione di nuovi farmaci/nuove indicazioni, richiedendo alle ditte successivi **studi confirmatori** a supporto della loro efficacia e sicurezza. In realtà, questi ultimi frequentemente non vengono completati



È necessario condurre **studi clinici rigorosi per garantire la sicurezza e l'efficacia** delle terapie: l'accesso rapido ai farmaci non deve compromettere la qualità delle evidenze scientifiche

Bibliografia:

1. Saiz Fernández LC. Surrogate outcomes and fast-track drug approval Towards reversing the burden of proof? Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre, Spain. 2025; 32:1-17.
2. EMA. Translarna: EMA re-confirms non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine. Disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/news/translarna-ema-re-confirms-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine>
3. EMA, esiti CHMP gennaio 2014, link: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-20-23-january-2014>
4. EMA, Summary of opinion (initial authorisation) Translarna, link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-translarna_en.pdf
5. Kim MS, Prasad V. FDA Approval Based on Novel Surrogate Endpoints: Lessons From the Voluntary Withdrawal of Voxelotor in Sickle Cell Disease. Am J Hematol. 2025 Feb 21. doi: 10.1002/ajh.27635.
6. EMA, Summary of opinion (initial authorisation) Oxbryta, link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-oxbryta_en.pdf

NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 15 dicembre 2024 al 15 marzo 2025

A cura di:

Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Abaloparatide	<p>Eladynos® Theramex Italy</p> <p>sc 80 mcg/dose 1 penna 1,5 ml (€ 330,55)</p> <p>Classe: A PT Nota AIFA 79 Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo)</p>	<p>Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di frattura.</p> <p>Indicazione rimborsata SSN Trattamento di prima scelta nella prevenzione secondaria in donne in post menopausa con T-score colonna o femore < -2,5 e > -5,0 (T-score <-2 e > -5,0 se di età > 65 anni) e ≥ 2 fratture vertebrali lievi o almeno 1 moderata o storia di frattura ad avambraccio, omero, sacro, pelvi, anca, femore o tibia negli ultimi 5 anni.</p> <p>La durata massima totale del trattamento è di 18 mesi. Una penna contiene 30 dosi</p>
Baloxavir Marboxil	<p>Xofluza® Roche</p> <p>1 cpr riv 40 mg (€ 198,79)</p> <p>Classe: C Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento dell'influenza non complicata in pazienti di età ≥ 1 anno</p> <p>Profilassi dell'influenza post-esposizione in pazienti di età ≥ 1 anno.</p>
Candesartan/ Amlodipina/ Idroclorotiazide	<p>Londar® Bruno Farmaceutici</p> <p>28 cps 16 + 5 + 12,5 mg (€ 8,94) 28 cps 16 + 10 + 12,5 mg (€ 11,12)</p> <p>Classe: A Ricetta: RR</p>	<p>Terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti adulti la cui pressione arteriosa è già adeguatamente controllata dalla combinazione di candesartan cilexetil, amlodipina e idroclorotiazide (HCT), assunti in concomitanza agli stessi dosaggi dell'associazione fissa.</p>

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Cipaglicosidasi A16AB23 Enzimi	<p>Pombiliti® Amicus Therapeutics</p> <p>ev 105 mg 1 fl (€ 945,90 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RR</p>	<p>Terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine usata in associazione allo stabilizzatore enzimatico miglustat per il trattamento di adulti con malattia di Pompe a esordio tardivo (deficit di α-glucosidasi acida [GAA]).</p>

<p>Ivosidenib L01XM02 Citostatici</p>	<p>Tibsovo® Servier Italia</p> <p>60 cpr riv 250 mg (€ 12.454,50 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo)</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>In associazione con azacitidina, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) con una mutazione dell'isocitrato deidrogenasi 1 (IDH1) R132 che non sono idonei per la chemioterapia di induzione standard.</p> <p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico con mutazione IDH1 R132, precedentemente trattati con almeno una linea di terapia sistemica. Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di medici esperti nell'utilizzo di medicinali antitumorali. Prima di assumere il farmaco, i pazienti devono avere la conferma di una mutazione IDH1 R132 tramite un test diagnostico appropriato.</p>
<p>Melfalan flufenamide L01AA10 Sostanze alchilanti</p>	<p>Pepaxti® Oncopeptides</p> <p>ev 20 mg polv 1 fl (€ 4.918,63 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>In associazione con desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno tre linee di terapia precedenti, la cui malattia è refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale antiCD38, e che hanno mostrato progressione della malattia durante o dopo l'ultima terapia.</p> <p>Per i pazienti sottoposti in precedenza a trapianto autologo di cellule staminali, il tempo intercorso fino alla progressione deve essere di almeno 3 anni dal trapianto.</p>
<p>Momelotinib L01EJ04 Citostatici</p>	<p>Omjjara® Glaxosmithkline</p> <p>30 cpr riv 100 mg 30 cpr riv 150 mg 30 cpr riv 200 mg (€ 4.328,62 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo ematologo)</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con anemia da moderata a severa che sono affetti da mielofibrosi primaria, mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale e che sono naive agli inibitori della chinasi Janus (JAK) o già trattati con ruxolitinib.</p>
<p>Pegzilarginasi A16AB24 Enzimi</p>	<p>Loargys® Immedica Pharma</p> <p>ev sc 5 mg/ml 0,4 ml (€ 4.904,19 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti dei centri regionali per le malattie rare</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA Innovatività condizionata</p>	<p>Trattamento del deficit di arginasi 1 (ARG1-D), noto anche come iperargininemia, in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.</p>

<p>Tabelecleucel L01XL09 Terapia cellulare e genica antineoplastica</p>	<p>Ebvallo® Pierre Fabre Pharma</p> <p>ev 1-6 flac 2,8 X 10⁷ – 7,3 X 10⁷ cellule/ml (€ 67.687,50 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età ≥ 2 anni con malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr (EBV+ PTLD) recidivata o refrattaria, che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. Per i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, la terapia precedente include la chemioterapia, a meno che la chemioterapia non risulti inappropriata.</p>
<p>Zilucoplan L04AJ06 Immunosoppressori</p>	<p>Zilbrysq® UCB Pharma</p> <p>sc 7 sir 40 mg/ml 0,416 ml (€ 2.831,50 prezzo ex factory) sc 7 sir 40 mg/ml 0,574 ml (€ 3.923,17 prezzo ex factory) sc 7 sir 40 mg/ml 0,810 ml (€ 5.526,55 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: H Ricetta: RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo)</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	<p>Terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento della miastenia gravis generalizzata (<i>generalised myasthenia gravis</i>, gMG) in pazienti adulti positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (<i>anti acetylcholine receptor</i>, AChR).</p> <p>Indicazione rimborsata SSN</p> <p>In aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con Miastenia gravis generalizzata (gMG) positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) con le seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Severità di malattia almeno di grado IIb alla MGFA; 2. Punteggio MG-ADL ≥6; 3. Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (timectomia se indicata; corticosteroidi e almeno un altro agente immunosoppressore, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata): <ul style="list-style-type: none"> • Almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline; oppure • Necessità di ricorrere a plasmateresi o immunoglobuline IGv ad intervalli regolari oppure • Effetti collaterali non tollerabili/comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
<p>Budesonide A07EA06 Corticosteroidi ad azione locale</p>	<p>Kinpeygo® EG</p> <p>120 cps 4 mg ril mod (€ 6.715,50 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: Cnn Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (nefrologo, internista)</p>	<p>Trattamento di adulti affetti da nefropatia primaria da immunoglobulina A (IgAN) con escrezione proteica urinaria ≥1,0 g/giorno (o rapporto proteine/creatinina nelle urine ≥0,8 g/g).</p>

<p>Capivasertib L01EX27 Inibitori della protein chinasi</p>	<p>Truqap® Astrazeneca</p> <p>64 cpr riv 160 mg (€ 6.126,08 prezzo ex factory) 64 cpr riv 200 mg (€ 6.126,08 prezzo ex factory)</p> <p>Classe: Cnn Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo)</p>	<p>In associazione a fulvestrant per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo al recettore degli estrogeni (<i>oestrogen receptor</i>, ER), HER2-negativo, con una o più alterazioni di PIK3CA/AKT1/PTEN in seguito a recidiva o progressione durante o dopo un regime a base endocrina.</p> <p>Nelle donne in pre- o perimenopausa, il trattamento deve essere associato a un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (<i>luteinising hormone releasing hormone</i>, LHRH).</p> <p>Per gli uomini, deve essere presa in considerazione la somministrazione di un agonista dell'LHRH secondo gli attuali standard di pratica clinica.</p>
<p>Insulina icodec A10AE07 Insuline e analoghi iniettabili ad azione lenta</p>	<p>Awikli® Novo Nordisk</p> <p>sc 1 penna 700 U/ml 1 ml + 14 aghi (€ 136,08)</p> <p>Classe: Cnn Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (internista, endocrinologo, geriatra)</p>	<p>Trattamento del diabete mellito in adulti.</p> <p>Questo medicinale è un'insulina basale per somministrazione sottocutanea una volta alla settimana.</p>
<p>Prometazina R06AD02 Derivati fenotiazinici</p>	<p>Fadezin® S.F. Group</p> <p>20 cpr riv 25 mg (€ 14,00)</p> <p>Classe: Cnn Ricetta: RR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trattamento a breve termine dei disturbi del sonno; • trattamento sintomatico a breve termine dell'ansia; • preanestesia nella pratica chirurgica e dentistica; • cinetosi; • reazioni allergiche di varia origine; • nausea e vertigini (nausea mattutina, malattia di Ménière, nausea dopo trattamento radiologico e anestetici).
<p>Sumatriptan/naprossene N02CC51 Antiemcranici</p>	<p>Sumanet® Orion Corporation</p> <p>9 cpr riv 85 mg + 500 mg (€ 31,50)</p> <p>Classe: Cnn Ricetta: RR</p>	<p>Trattamento acuto della fase di cefalea degli attacchi di emicrania con o senza aura in pazienti adulti in cui il trattamento con sumatriptan è insufficiente.</p>

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
<p>Amifampridina Altri farmaci del sistema nervoso N07XX05</p>	<p>Amifampridina Accord®,</p> <p>100 cpr 10 mg</p> <p>Classe: C Ricetta: RRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (neurologo)</p>	<p>€ 5.135,90</p> <p>Il costo di Firdapase è € 5.060,00</p>	<p>Trattamento sintomatico della sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) negli adulti.</p>

<p>Candesartan/ amlodipina Bloccanti dei recettori angiotensina II e calcio antagonisti C09DB07</p>	<p>Candesartan/ amlodipina Sandoz®, 28 cps 8 + 5 mg 28 cps 8 + 10 mg 28 cps 16 + 5 mg 28 cps 16 + 10 mg Classe: A Ricetta: RR</p>	<p>€ 7,58 € 9,76 € 8,94 € 11,12 Il generico ha il medesimo costo di Candetens® e Lodicand® (tranne per Lodicand® 8+5 il cui costo è di € 9,57)</p>	<p>Come terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti adulti la cui pressione arteriosa è già adeguatamente controllata con candesartan e amlodipina, somministrati contemporaneamente agli stessi livelli di dose.</p>
<p>Fingolimod Immunosoppressori L04AE01</p>	<p>Fingolimod Aurobindo®, Dr Reddy's®, EG, Tillomed® 28 cps 0,5 mg Classe A PHT Ricetta RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri di sclerosi multipla individuati dalla regione) Scheda di appropriatezza prescrittiva In Regione Veneto erogabile esclusivamente tramite Distribuzione Diretta</p>	<p>€ 428,86 (prezzo ex- factory) -74% rispetto a Gilenya® il cui costo è € 1.624,50</p>	<p>In monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatriche a partire dai 10 anni di età e con un peso corporeo > 40 kg: • pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia <i>disease modifying</i>; • pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.</p>
<p>Nilotinib Inibitori della protein chinasi L01AE03</p>	<p>Nilotinib Accord® 112 cps 150 mg 112 cps 200 mg Classe: H Ricetta: RNRL, prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (oncologo, ematologo, internista)</p>	<p>€ 1.775,54 € 2.367,39 (prezzo ex-factory) -37% rispetto a Tasigna® il cui costo è rispettivamente di € 2.804,97 ed € 3.739,96</p>	<p>Trattamento di: - pazienti adulti e pediatriche con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo di nuova diagnosi in fase cronica, - pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica ed in fase accelerata con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib. Non sono disponibili dati di efficacia in pazienti con LMC in crisi blastica. - pazienti pediatriche con LMC con cromosoma Philadelphia positivo in fase cronica con resistenza o intolleranza a precedente terapia comprendente imatinib.</p>
<p>Raltegravir Inibitori dell'integrasi J05AJ01</p>	<p>Raltegravir Dr Reddy's® 60 cpr riv 600 mg Classe: H Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (infettivologo)</p>	<p>€ 372,62 (prezzo ex-factory) -32% rispetto a Isentress® il cui costo è € 545,57</p>	<p>In associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) in adulti e pazienti pediatriche con un peso di almeno 40 kg.</p>
<p>Rotigotina Agonisti della dopamina N04BC09</p>	<p>Rotigotina DOC® 28 cer 2 mg/24 h 28 cer 4 mg/24 h 28 cer 6 mg/24 h 28 cer 8 mg/24 h Classe: A Ricetta: RR</p>	<p>€ 76,84 € 80,28 € 104,38 € 128,45 -4% rispetto a Neupro® il cui costo è rispettivamente di € 79,83 (2 mg), € 83,41 (4 mg), € 108,43 (6 mg) ed € 133,46 (8 mg)</p>	<p>Trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, in fase iniziale come monoterapia (cioè senza levodopa) o in combinazione con levodopa, ovvero nel corso della malattia, incluse le fasi tardive, quando l'efficacia della levodopa si riduce o diventa discontinua e compaiono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (effetto fine dose o fenomeni "on/off").</p>

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Fesoterodina Farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza G04BD11	Arionte® 14 cpr RP 4 mg 28 cpr RP 4 mg 28 cpr RP 8 mg	€ 15,00 € 23,00 € 28,00	Trattamento dei sintomi (aumento della frequenza urinaria e/o dell'urgenza della minzione e/o incontinenza da urgenza) che possono manifestarsi con la sindrome della vescica iperattiva.
	Classe C RR	-58- 68% rispetto a Toviaz® il cui costo è € 36,00 (14 cpr 4 mg) € 72,00 (28 cpr 4 mg) € 82,00 (28 cpr 8 mg)	

Riclassificazione dalla classe CNN

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
Bilastina	Ayrinal® Bysabel® Robilas® Menarini Internat. O.L.S.A. Classe: C Ricetta: RR	€ 16,50	Trattamento negli adulti dei segni e sintomi oculari della congiuntivite allergica stagionale e perenne.
	Mounjaro® Eli Lilly Italia sc 2,5 mg/dose 1 penna 2,4 ml sc 5 mg/dose 1 penna sc 7,5 mg/dose 1 penna sc 10 mg/dose 1 penna Classe: A PHT Nota Aifa 100 Ricetta: RR In Regione Veneto, al momento della pubblicazione di InfoFarma, è erogabile esclusivamente tramite Distribuzione Diretta.	€ 210,00 (2,5 e 5 mg) € 294,00 (7,5 e 10 mg) (prezzo ex factory)	<p>Diabete mellito di tipo 2</p> Trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico: <ul style="list-style-type: none"> • come monoterapia quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni; • in aggiunta ad altri medicinali per il trattamento del diabete. <p>INDICAZIONE NON RIMBORSTATA SSN</p> <p>Gestione del peso corporeo</p> In aggiunta a una dieta povera di calorie e ad un aumento dell'attività fisica per la gestione del peso corporeo, inclusi la riduzione del peso e il mantenimento del peso, in pazienti adulti con un indice di massa corporea (IMC) iniziale di <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 30 kg/m² (obesità), o • da ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sovrappeso) in presenza di almeno una co-morbilità correlata al peso (ad esempio ipertensione, dislipidemia, apnea ostruttiva del sonno, malattia cardiovascolare, prediabete o diabete mellito di tipo 2). Posologia per entrambe le indicazioni: 1 iniezione 1 volta alla settimana
Ublituximab	Briumvi® Neuraxpharm Italy ev 25 mg/ml 1 fl 6 ml Classe: H Ricetta: OSP Scheda cartacea di appropriatezza prescrittiva specifica	€ 3.070,31 (prezzo ex factory)	Trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (<i>relapsing multiple sclerosis</i> , RMS) con malattia attiva definita in base alle caratteristiche cliniche o radiologiche.

NUOVE INDICAZIONI (NI)

Dal 15 dicembre 2024 al 15 marzo 2025

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

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Bictegravir/ emtricitabina/ tenofovir alafenamide fumarato	Biktarvy® Gilead Sciences Classe: H Ricetta: RNRL	Trattamento dell' infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV 1) in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni e con peso corporeo di almeno 14 kg senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, a emtricitabina o a tenofovir
Selpercatinib	Retsevmo® Ely Lilly Classe: H Ricetta: RNRL Registro di Monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto Decreto n. 35 del 11.03.2025</i>	Come monoterapia è indicato per il trattamento di adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato RET fusione-positivo non precedentemente trattati con un inibitore di RET.
	Retsevmo® Ely Lilly Classe: H Ricetta: RNRL Registro di Monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Come monoterapia è indicato per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a dodici anni con cancro midollare della tiroide (MTC) avanzato con mutazione di RET.
Immunoglobuline, umane normali, per somministrazione extravascolare	Hyqvia® Takeda Classe: H Ricetta: RNRL	Terapia immunomodulante negli adulti, nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 0 e 18 anni) in polineuropatia demielinizante infiammatoria cronica (CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) come terapia di mantenimento dopo stabilizzazione con IVIg
Eltrombopag	Revolade® Novartis Classe: H Ricetta: RR <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Trattamento di pazienti adulti con trombocitopenia immune primaria (ITP) che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline)
Olaparib	Lynparza® AstraZeneca Classe: H Ricetta: RNRL Registro di Monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	In associazione con abiraterone e prednisone o prednisolone, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico e resistente alla castrazione (mCRPC) e con mutazioni BRCA 1/2 (germinali e/o somatiche), in cui la chemioterapia non è clinicamente indicata
Sofosbuvir/ velpatasvir	Eplclusa® Gilead Sciences Classe: A Ricetta: RNRL Registro di Monitoraggio AIFA <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Trattamento dell' infezione da virus dell'epatite C cronica (<i>hepatitis C virus, HCV</i>) in pazienti di età pari o superiore a tre anni

<p>Risdiplam</p>	<p>Evrysdi® Roche</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Registro di Monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Trattamento dell'atrofia muscolare spinale (<i>spinal muscular atrophy, SMA</i>) 5q in pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2.</p>
<p>Trifluridina, combinazioni</p>	<p>Lonsurf® Servier</p> <p>Classe: A Ricetta: RNRL</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Pazienti adulti affetti da carcinoma colorettales metastatico (CRC), che sono stati precedentemente trattati con almeno due regimi di trattamento tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, farmaci anti-VEGF ed anti-EGFR.</p>
<p>Rucaparib</p>	<p>Rubraca® Pharma & Italia</p> <p>Classe: H Ricetta: RNRL Registro di Monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, avanzato (stadio III e IV secondo FIGO) e ad alto grado, in risposta (risposta completa o parziale) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino.</p>
<p>Sacituzumab govitecan</p>	<p>Trodely® Gilead Sciences</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Registro di Monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>In monoterapia e' indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella positivo per i recettori ormonali (HR) e negativo per il recettore HER2, metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza terapia endocrina e almeno altre due terapie sistemiche nel contesto avanzato.</p>
<p>Pembrolizumab</p>	<p>Keytruda® MSD</p> <p>Classe: H Ricetta: OSP Registro di Monitoraggio AIFA</p> <p><i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i></p>	<p>Keytruda, in associazione a trastuzumab, chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1.</p> <p>Keytruda, in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1.</p> <p>Keytruda in monoterapia e' indicato nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia o a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche.</p> <p>Keytruda, in associazione a gemcitabina e cisplatino, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma delle vie biliari localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti.</p> <p>Keytruda, in associazione a chemioterapia contenente platino come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante, è indicato nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile ad alto rischio di recidiva negli adulti.</p>

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

Dal 16 dicembre 2024 al 15 marzo 2025

A cura di: Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Nivolumab	Trattamento di pazienti adulti affetti da mesotelioma maligno a istologia epitelioide precedentemente trattato	INSERIMENTO	21/01/2025	Determina del 13/01/2025 pubblicata in G.U. n. 15 del 20/01/2025
Abiraterone (originator e generici)	Trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma metastatico della prostata ormono-sensibile (metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC), di nuova diagnosi, in combinazione con la terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT), limitatamente ai pazienti a basso volume e basso rischio.	INSERIMENTO	21/01/2025	Determina del 13/01/2025 pubblicata in G.U. n. 15 del 20/01/2025
Adcetris® (brentuximab vedotin)	Trattamento di pazienti, di età pari o maggiore di 60 anni, non candidabili al trattamento con bleomicina e non precedentemente trattati, affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+, in stadio IV.	INSERIMENTO	21/01/2025	Determina del 13/01/2025 pubblicata in G.U. n. 15 del 20/01/2025
Carboplatino e Paclitaxel	Trattamento del carcinoma squamoso anale epidermoide, inoperabile, localmente ricorrente o metastatico, non precedentemente trattato con chemioterapia.	INSERIMENTO	21/01/2025	Determina del 13/01/2025 pubblicata in G.U. n. 15 del 20/01/2025
Pembrolizumab	Trattamento neoadiuvante e a seguire adiuvante (per un anno di terapia) di pazienti adulti con melanoma, resecabile e clinicamente rilevabile, stadi IIIb, IIIc e IIIId.	INSERIMENTO	21/01/2025	Determina del 13/01/2025 pubblicata in G.U. n. 15 del 20/01/2025

Dostarlimab	Trattamento dell'adenocarcinoma localmente avanzato del retto (LARC) (stadio II-III con MSI-H).	PROROGA DELL'INSERIMENTO	21/01/2025	Determina del 13/01/2025 pubblicata in G.U. n. 15 del 20/01/2025
Immunoglobuline per uso endovenoso	Crisi miastenica, in alternativa alla plasmaferesi; Forme di miastenia gravis rapidamente ingrossanti e nelle fasi di riacutizzazione della malattia, quando è necessario un miglioramento rapido della forza muscolare per ridurre al minimo il rischio di paralisi bulbare o di insufficienza respiratoria.	ESCLUSIONE DALL'ALLEGATO 4 (farmaci per il trattamento di patologie neurologiche) per le indicazioni riportate nella colonna "Indicazione legge 648/96"	21/01/2025	Determina del 13/01/2025 pubblicata in G.U. n. 15 del 20/01/2025
Propiltiouracile (Propycil®)	Trattamento dell'ipertiroidismo nelle donne nel primo trimestre di gestazione nei pazienti intolleranti al metimazolo.	INSERIMENTO	01/03/2025	Determina del 13/01/2025 pubblicata in G.U. n. 49 del 28/02/2025
Crizotinib (Xalkori®)	Trattamento dei pazienti con linfoma anaplastico ALK+.	MODIFICA INSERIMENTO (permanenza nell'elenco senza alcun termine temporale)	08/03/2025	Determina del 05/03/2025 pubblicata in G.U. n. 55 del 07/03/2025
Crisantaspi (Erwinase®)	-Trattamento di pazienti in età pediatrica affetti da Leucemia linfoblastica acuta (LLA) che non tollerano il trattamento di prima linea con pegaspargasi. -Trattamento di pazienti giovani/adulti affetti da Leucemia linfoblastica acuta (LLA) che non tollerano il trattamento di prima linea con asparaginasi da E.Coli e/o pegaspargasi.	ESCLUSIONE	11/03/2025	Determina del 24/02/2025 pubblicata in G.U. n. 57 del 10/03/2025

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 Ilaria Andretta e
la Dott.ssa Beatrice Mastrotto
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 31/03/2025

